

Кашель в постковидный период: клинические наблюдения

О.В.Фесенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Среди обширных проявлений постковидного синдрома нередко встречается кашель. Большинство исследователей трактуют его характер как постинфекционный. У части больных постинфекционный кашель приобретает продуктивный характер и для эффективного лечения требуется комбинированная мукоактивная терапия. Также с начала пандемии в литературе накопилось достаточно клинических наблюдений спонтанного пневмоторакса. Риск этого осложнения присутствует даже у пациентов, неотягощенных хроническими заболеваниями легких, а также при самостоятельном дыхании. Изучение механизмов развития спонтанного пневмоторакса при COVID-19 необходимо для разработки дальнейших терапевтических и профилактических мероприятий. Тракционные бронхоэктазы встречаются в 27–52,5 % случаев новой коронавирусной инфекции (НКИ). Изменение структуры бронхов предрасполагает к хроническому кашлю и рецидивирующим инфекциям. Респираторная вирусная инфекция в прошлом рассматривалась в качестве триггера бронхиальной астмы (БА), однако в отношении НКИ существуют разногласия, при этом благодаря особому профилю воспаления, который предохраняет больных БА от НКИ, БА рассматривается в качестве защитного фактора при COVID-19. У некоторых больных, перенесших COVID-19, кашель обусловлен гипервентиляционным синдромом, для объяснения которого предложена гипотеза о нарушении дыхательного контроля. В работе представлены клинические наблюдения, иллюстрирующие широкий круг патологических состояний, сопровождающихся кашлем. Обсуждаются возможные взаимосвязи кашля с перенесенной НКИ.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, кашель, пневмоторакс, бронхоэктазы, бронхиальная астма, гипервентиляционный синдром.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование и спонсорская поддержка. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Гленмарк».

Добровольное информированное согласие. От пациентки М. получено письменное информированное добровольное согласие (от 15.03.21) на публикацию описания клинического случая, результатов его обследования и лечения. От всех пациентов получено согласие на использование медицинских данных без указаний персональных.

Для цитирования: Фесенко О.В. Кашель в постковидный период: клинические наблюдения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 375–382. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382

Cough in the post COVID period: clinical examples

Oxana V. Fesenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

Among the extensive list of manifestations of post COVID syndrome, cough is often found. Most researchers interpret its character as post infection. In some patients, post infection cough becomes productive, and combined mucoactive therapy is required for effective treatment. Since the onset of the pandemic, clinical descriptions of spontaneous pneumothorax have accumulated in the literature. The risk of this complication is present even in patients who are not burdened with chronic lung diseases, as well as those who are breathing spontaneously. The study of the mechanisms of development of spontaneous pneumothorax in COVID-19 is necessary for the development of further therapeutic and preventive measures. Traction bronchiectasis occurs in 27 – 52.5% of cases of new coronavirus infection. Changes in the structure of the bronchi predispose to chronic cough and recurrent infections. Respiratory viral infection has been considered in the past as a trigger for bronchial asthma. There is controversy over the new coronavirus. Asthma has been suggested as a protective factor in COVID-19, due to the specific inflammation profile that protects patients. In some patients who have had COVID-19, the cough is due to hyperventilation syndrome. To explain it, a hypothesis of impaired respiratory control was proposed. The paper presents clinical examples illustrating a wide range of pathological conditions accompanied by cough. Possible relationships between cough and previous coronavirus infection are discussed.

Key words: COVID-19, post COVID syndrome, cough, pneumothorax, bronchiectasis, asthma, hyperventilation syndrome.

Conflict of interests. Conflict of interest is not declared by the author.

Funding. The article was prepared with the financial support of the company “Glenmark”.

Voluntary informed consent. Written informed voluntary consent was obtained from patient M. (dated 03.15.21) for the publication of a description of the clinical case, the results of the examination and treatment. Consent was obtained from all patients to use medical data without specifying personal ones.

For citation: Fesenko O.V. Cough in the post COVID period: clinical examples. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 375–382 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382

В декабре 2019 г. мир столкнулся с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Медицинским сообществом предприняты беспрецедентные усилия, направ-

ленные на интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания и разработку новых средств его профилактики и лечения.

По мере распространения SARS-CoV-2 и наблюдения за долгосрочными проявлениями заболевания стали накапливаться доказательства того, что у подавляющего большинства пациентов симптомы острого периода сохраняются в течение нескольких месяцев, однако у некоторых появляются новые. До сих пор не сформировано единого мнения относительно терминологии и клинического определения этого нового состояния, которое чаще описывается как постковидный синдром, или длительный COVID [1, 2].

Среди многочисленных проявлений постковидного синдрома особое место занимает кашель. По частоте встречаемости он является 2-м после лихорадки признаком острого периода заболевания. Жалобы на кашель предъявляют 59–82 % больных [3]. По данным проспективного анализа, выполненного через 100 дней после острого периода, продемонстрировано сохранение симптома у 17 % больных [4]. Большинство исследователей характер этого кашля трактуется как постинфекционный, при этом подчеркивается необходимость дальнейшего изучения его природы [5–7].

Приведенные клинические наблюдения свидетельствуют о многочисленных патофизиологических изменениях, характерных для постковидного синдрома, способных провоцировать различный по своим характеристикам кашель.

Постинфекционный кашель

«Входными воротами» НКИ является эпителий верхних дыхательных путей, поэтому кашель признан характерным признаком заболевания. Отмечается его разнообразие по срокам возникновения, продолжительности и характеру [3]. Чаще всего при НКИ провоцируется сухой мучительный кашель, однако у части больных он приобретает продуктивный характер.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент С. 66 лет (1954 года рождения) 10.02.21 обратился к пульмонологу с жалобами на кашель с выделением слизистой мокроты, потливость, быструю утомляемость.

Курит в течение 46 лет по 1/2 пачки сигарет в сутки. До декабря 2020 г. жалоб со стороны органов дыхания не предъявлял.

В декабре 2020 г. перенес НКИ легкого течения, подтвержденную положительным тестом на вирус SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), лечился амбулаторно. Температура стойко нормализовалась с середины января 2021 г., но сохранялся кашель – вначале сухой, в течение последних 2 нед. – влажный, с выделением умеренного количества слизисто-гноющей мокроты. Наблюдался терапевтом. Выполнена компьютерная томография (КТ), по данным которой выявлены очаговые уплотнения в легких, предположительно фиброзного ряда. Убедительных данных за наличие инфильтративных изменений не получено.

По данным общеклинического анализа крови – лейкоцитоз ($11 \times 10^9 / л$), повышение скорости оседания эритроцитов до 34 мм / ч. По назначению терапевта проведено

2 курса антибактериальной терапии (левофлоксацин, цефтриаксон) – без существенного эффекта.

При осмотре состояние больного удовлетворительное. Сознание не нарушено. Кожный покров – обычной окраски и влажности. При аускультации обращали на себя внимание многочисленные незвучные влажные и сухие хрипы в обоих легких на фоне жесткого дыхания. Сатурация кислородом ($СаО_2$) – 98 %. С учетом принадлежности больного к группе риска по раку легкого (длительный стаж курения) принято решение о проведении диагностической бронхоскопии, по результатам которой выявлено сужение за счет отека бронхов с обеих сторон, наличие слизисто-гноющей умеренно вязкого секрета в просвете бронхиального дерева. Выполнена санация. Взят смыв на атипичные клетки, проведены микробиологическое исследование, ПЦР-диагностика туберкулеза. Этиологически значимые бактериальные патогены не выявлены.

Состояние расценено как проявление постинфекционного (затяжного) кашля, хотя нельзя полностью исключить и дебют хронического бронхита.

Пациенту назначен препарат Аскорил в таблетированной форме, на фоне приема которого через 8 дней отмечена положительная динамика – кашель существенно уменьшился, улучшилось общее самочувствие.

Согласно федеральным рекомендациям по ведению НКИ, в комплексную терапию бронхита должны быть включены мукоактивные, бронхолитические и прочие средства [8].

Комбинированные мукоактивные препараты многочисленны. Один из них – Аскорил – содержит сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин. При воздействии β_2 -агониста сальбутамола расслабляются гладкие мышцы бронхов, предупреждается и купируется бронхиальная обструкция, увеличивается жизненная емкость легких*. Кроме того, при воздействии сальбутамола уменьшается проницаемость капилляров, что способствует снижению отека тканей, замедляется выброс медиаторов воспаления из тучных клеток и базофилов, что также предупреждает и ограничивает воспалительный отек в слизистой оболочке бронхов [9]. Бромгексин является мукокинетическим препаратом, при воздействии которого обеспечивается адекватное выведение мокроты, улучшаются ее реологические свойства и эвакуаторная функция бронхов [10]. При воздействии гвайфенезина уменьшается поверхностное натяжение и адгезивные свойства бронхиального секрета, снижается его вязкость, увеличивается объем мокроты и облегчается эвакуация из дыхательных путей. Гвайфенезин обладает важным дополнительным действием – мягким успокаивающим эффектом [11].

Острый кашель как проявление спонтанного пневмоторакса

С начала пандемии в литературе стали накапливаться клинические описания спонтанного пневмоторакса. Подчеркивалось, что это редкое осложнение COVID-19, а в большинстве зарегистрированных случаев пневмоторакса отсутствуют традиционные

* ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств. Официальный сайт: <https://grls.rosminzdrav.ru>

факторы риска, описанные ранее (возраст — 10–30 лет, принадлежность к мужскому полу, особенности конституции), или фоновые заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, дефицит α_1 -антитрипсина, травма) [12].

Возможно, основу взаимосвязи COVID-19 и спонтанного пневмоторакса составляют несколько механизмов. Формирование кист в легочной ткани при НКИ впервые отмечено в Китае в начале пандемии и впоследствии подтверждено результатами исследований, по данным которых продемонстрирована прогрессия изменений от участков консолидации до буллезной перестройки. Описаны случаи формирования кист у пациентов, не получавших респираторной поддержки, следовательно, баротравма в качестве причины их формирования была исключена [13].

По результатам ретроспективных исследований у пациентов, переносивших COVID-19, показано, что пневмоторакс наблюдается в 1 % случаев, при которых требуется госпитализация, в 2 % случаев — в отделения интенсивной терапии [14]. На сегодняшний день анализ самого большого числа случаев спонтанного пневмоторакса у пациентов с COVID-19, включая неинтубированных больных, выполнен в Великобритании. По результатам анализа подтверждено, что риск этого осложнения присутствует даже у лиц, неотягощенных хроническими заболеваниями легких. Пневмоторакс диагностирован также при самостоятельном дыхании [15].

Варианты взаимосвязи спонтанного пневмоторакса с НКИ условно разделены на 3 категории. К острым проявлениям отнесен пневмоторакс, который достоверно являлся осложнением COVID-19 и не был случайной ассоциацией этих двух состояний. Все пациенты этой группы были старше 40 лет и в подавляющем большинстве — без фоновой патологии органов дыхания до COVID-19. Больные были госпитализированы в отделение неотложной помощи в связи с вирусной инфекцией. Кашель, одышка и боль в груди отмечались практически во всех случаях, тахипноэ и гипоксемия являлись частыми, но не обязательными симптомами. На 7-й и 10-й дни после дебюта пневмоторакса 2 пациента этой группы скончались.

Пневмоторакс, развившийся в общетерапевтическом или пульмонологическом отделении ($n = 14$), условно обозначен как стационарный, в 11 из 14 случаев респираторная поддержка не проводилась, неинвазивную вентиляцию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях на момент постановки диагноза получали 3 пациента. В 3 (21 %) случаях отмечен летальный исход, а средняя продолжительность пребывания в стационаре выживших больных составила 35 дней.

Группу инвазивной респираторной поддержки составили 38 пациентов, перенесших в общей сложности 39 эпизодов пневмоторакса во время проведения инвазивной искусственной вентиляции легких; 12 больным потребовалась дополнительная экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Развитие пневмоторакса при НКИ ранее считалось серьезным прогностическим маркером [16, 17],

однако результаты работы [15] это мнение опровергают. Общая выживаемость при COVID-19 составила 63,1 % (по данным, полученным из Великобритании, аналогичный показатель составил 41 %). Таким образом, получено предостережение от прогностического нигилизма в контексте пневмоторакса при COVID-19 и настоятельные рекомендации его активного лечения. Подчеркивается, что дренирование грудной клетки при пневмотораксе необходимо рассматривать как процедуру, при которой генерируется инфицированный аэрозоль, поскольку доказано присутствие вирусной РНК SARS-CoV-2 в плевральной жидкости. Поэтому во время манипуляций на органах грудной клетке (ОГК) важно строго соблюдать меры профилактики [15].

Изучение механизмов развития спонтанного пневмоторакса при COVID-19 необходимо для разработки дальнейших терапевтических и профилактических мероприятий.

Приводится клинический пример развития спонтанного пневмоторакса после перенесенной НКИ легкого течения.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка М. 43 лет (1977 года рождения) госпитализирована 27.11.20 в отделение торакальной хирургии с жалобами на выраженный сухой кашель, боль в правой половине грудной клетки.

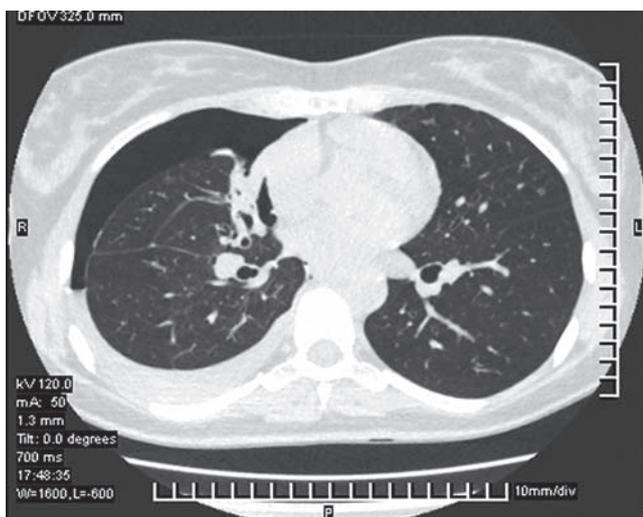
В анамнезе хронические заболевания органов дыхания отсутствуют. Не курит. Последняя КТ ОГК выполнена 19.12.18, по данным которой очаговых, деструктивных и инфильтративных изменений не выявлено.

В августе 2020 г. больная перенесла НКИ легкого течения, подтвержденную положительным ПЦР-тестом на вирус SARS-CoV-2, лечилась амбулаторно. Состояние нормализовалось к середине сентября 2020 г., пациентка приступила к работе.

С 21.11.20 появились жалобы на сухой кашель. К 24.11.20 на фоне надсадного кашля появились боли в правой половине грудной клетки, в подлопаточной области справа с иррадиацией в правое плечо. При обращении к врачу состояние расценено как проявление остеохондроза, рекомендована консультация мануального терапевта. На фоне массажа отмечено ухудшение самочувствия в виде резкого усиления боли, в связи с этим пациентка была экстренно госпитализирована.

При осмотре — состояние средней степени тяжести. Сознание не нарушено. Кожный покров обычной окраски и влажности. Правая половина грудной клетки отстает при дыхании, перкуторно над ней — легочный звук с коробочным оттенком. Аускультативно дыхание справа резко ослабленное, слева — везикулярное. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 19 в минуту, SpO_2 — 96 %. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 96 в минуту. Артериальное давление (АД) — 130 / 70 мм рт. ст.

По данным КТ ОГК от 27.11.20 — большое количество газа и жидкости (до 700 мл) в правой плевральной полости. Паренхима средней и частично нижней доли правого легкого коллабирована за счет компрессии. На этом фоне свежих очаговых и инфильтративных изменений легочной ткани достоверно не отмечается. В субплевральных отделах обоих легких — единичные мелкие очаги уплотнения



фиброзного характера. Бронхиальное дерево проходимо,
Рис. 1. Компьютерная томограмма больной М. от 27.11.20
Figure 1. Computed tomography of the patient M., 27.11.20

стенки бронхов не утолщены, содержимого в их просвете не определяется. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

По неотложным показаниям 27.11.20 выполнена операция — торакоцентез, дренирование правой плевральной полости, ликвидация пневмогемоторакса. На фоне лечения сохранялось поступление воздуха по плевральному дренажу в течение 6 суток, в связи с этим 03.12.20 выполнены диагностическая торакоскопия справа, санация, плевродез, дренирование плевральной полости.

Интраоперационно в правой плевральной полости — выраженный спаечный процесс. Легкое подпаяно к костальной плевре. Область верхушки подпаяна к медиастинальной плевре, в проекции подключичных сосудов — ступок крови размером 8,0 × 4,0 см. Подтекания свежей крови нет. По передней поверхности верхней доли — внутрилегочная гематома 2,0 × 2,5 см.

Вероятнее всего, имел место отрыв шварты с развитием пневмогемоторакса. Выполнены плевродез, санация, дренирование. Послеоперационный период протекал благоприятно. При контрольной рентгенографии ОГК — легкие расправлены, инфильтративных изменений нет.

Причинно-следственная связь между перенесенной НКИ и спонтанным пневмотораксом в этом случае носит предположительный характер, хотя допускается, что структурные изменения легочной ткани (мелкие буллы, шварты) могли явиться триггером для формирования спонтанного пневмоторакса на фоне воспалительных изменений и повышения внутригрудного давления. Также вполне логичным является предположение о том, что не пневмоторакс послужил причиной развития кашля, а кашель вследствие резкого повышения внутригрудного давления явился причиной развития пневмоторакса.

Кашель как проявление бронхоэктазии

На сегодняшний день опубликовано небольшое число исследований, посвященных формированию бронхоэктазов после перенесенной НКИ, хотя по данным практически всех работ отмечается деформация брон-

хиального дерева вследствие фиброзных изменений паренхимы [18–19]. Интерстициальный пневмонит как компонент вирусной пневмонии при COVID-19 сопровождается фибропролиферативными изменениями легочной ткани, поэтому механизм формирования тракционных бронхоэктазов становится очевидным. По данным анализа многочисленных патологоанатомических исследований, выполненного в России, продемонстрировано, что в позднюю стадию заболевания в легких (чаще — в нижних долях) обнаруживаются участки организуемой пневмонии и умеренно выраженные разрастания фиброзной ткани, а также изменения, характерные для обычной интерстициальной пневмонии. Описанные изменения в ткани легких могут, вероятно, в дальнейшем приводить к развитию хронической дыхательной недостаточности, вторичной легочной гипертензии и легочного сердца [20]. Тракционные бронхоэктазы — это подтип бронхоэктазов, при котором бронхи расширяются вследствие механического растяжения, обусловленного фиброзом прилегающей паренхимы легкого. Процесс формирования бронхоэктазов ускоряется при проведении инвазивной вентиляции легких. Расширенные или извитые бронхи теряют способность эффективно эвакуировать слизь, а поражение структуры бронхов и легких может предрасполагать к хроническому кашлю и рецидивирующим инфекциям.

Тракционные бронхоэктазы описываются в 27–52,5 % случаев НКИ [19], при этом подчеркивается необходимость долгосрочного динамического наблюдения, поскольку сроки возможного разрешения воспалительного процесса в бронхах пока неизвестны.

Клиническое наблюдение № 3

Пациент Н. 64 лет (1956 года рождения) госпитализирован в пульмонологическое отделение 25.02.21 с жалобами на постоянный кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, ежедневную субфебрильную температуру тела, слабость. С 22.09.20 по 04.10.20 перенес НКИ тяжелого течения, находился на лечении в инфекционном стационаре. На фоне антикоагулянтной, биологической терапии отмечался регресс проявлений заболевания, SaO₂ — 97 %, температура — в пределах нормальных значений. Выписан под наблюдение участкового врача. Ухудшение самочувствия отметил с начала ноября — усилился кашель, стала отходить гнойная мокрота, ухудшился аппетит. Обратился за медицинской помощью, осмотрен участковым врачом, рекомендован прием азитромицина, затем — левофлоксацина. Температура снизилась до субфебрильных значений, однако указанные жалобы сохранялись, больной госпитализирован.

Пациент курит в течение 34 лет по 1 пачке сигарет в сутки. При осмотре — состояние средней степени тяжести. Сознание не нарушено. Дыхание жесткое, выслушиваются незвучные влажные хрипы, преимущественно справа. ЧДД — 18 в минуту. SaO₂ — 96 %. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 82 в минуту, АД — 110 / 80 мм рт. ст.

При лабораторном исследовании отмечен лейкоцитоз 13,2 × 10⁹ / л. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево до метамелоцитов (9 %), палочкоядерных нейтрофилов (8 %). Уровень С-реактивного белка — 21 мг / л, прокальцитонина — 0,103 нг / мл.



Рис. 2. Компьютерная томография больного Н. 25.02.21
Figure 2. Computed tomography of the patient N. 25.02.21

По данным диагностической бронхоскопии установлено следующее: справа — устья видимых бронхов верхней доли I–IV порядка несколько сужены за счет отека, шпоры закруглены, подвижны. Слизистая очагово гиперемирована. Секрет слизисто-гнойный, умеренно вязкий. Устья всех бронхов левого легкого I–V порядка свободны; шпоры острые, подвижные. Слизистая бледно-розовая. Секрет слизистый, скудный. Заключение: ограниченный правосторонний гнойный бронхит. Выполнена санация.

По данным КТ от 25.02.21 — двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии разрешения, формирование тракционных бронхоэктазов в правом легком (рис. 2).

Проведено комплексное лечение — санационная бронхоскопия, антибактериальная, муколитическая (ацетилцистеин) терапия (цефоперазон сульбактам), дыхательная гимнастика.

На фоне терапии состояние улучшилось — стойко нормализовалась температура, практически исчез кашель, улучшилось общее самочувствие.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о формировании бронхоэктазов после перенесенной НКИ. Возраст пациента и курение, несомненно, явились отягощающими факторами.

Для оценки прогноза при данной патологии требуется обобщение большего числа наблюдений. По результатам некоторых исследований патогенетической связи между факторами риска COVID-19 и постинфекционными бронхоэктазами, а также доказательствами увеличения числа случаев тракционных бронхоэктазов после SARS-CoV-2, прогнозируется увеличение случаев бронхоэктазий по окончании пандемии [21].

Кашель как проявление бронхиальной астмы

Респираторная вирусная инфекция, в т. ч. коронавирусы и грипп в прошлом считались одними из основных факторов, способных вызывать обструкцию дыхательных путей. Они рассматривались в качестве как триггеров обострения бронхиальной астмы (БА), так и этиологических факторов, формирующих БА у предрасположенных к ней людей. По данным эпи-

демиологических исследований, 75–80 % обострений БА связаны с острыми респираторными вирусными инфекциями. В 89 % случаев вирусная инфекция при БА вызывает ее обострение [21–23].

Однако в отношении НКИ SARS-CoV-2 в литературе существуют разногласия [24]. По результатам некоторых исследований продемонстрировано, что среди коморбидных пациентов с COVID-19 БА встречается гораздо реже по сравнению с таковой в общей популяции. Высказывалось мнение о БА как защитном факторе при НКИ. Одно из объяснений — особый Th-2-опосредованный тип воспаления, который, предположительно, предохраняет пациентов с аллергической БА от тяжелого течения COVID-19 и летального исхода.

Клиническое наблюдение № 4

Пациент У. 53 лет обратился к пульмонологу 01.10.20 с жалобами на кашель с отхождением вязкой стекловидной мокроты, дистанционные хрипы при дыхании, эпизоды удушья. Считает себя больным в течение 1 мес.

В июле 2020 г. перенес НКИ, лечился амбулаторно. При КТ — остаточные интерстициальные изменения в легких.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожный покров и слизистые — обычной окраски. Сознание ясное. В легких дыхание жесткое, выдох продолжителен, над всей поверхностью выслушиваются сухие свистящие хрипы. ЧДД — 20 в минуту. ЧСС — 90 в минуту. Живот мягкий, участвует в акте дыхания.

По данным общего анализа крови отмечено повышение показателей эозинофилов до 10 % (лейкоциты — $6,6 \times 10^9$ / л). При исследовании функции внешнего дыхания выявлена выраженная обратимая обструкция (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 55 %; индекс Тиффно — 78 %; прирост ОФВ₁ — 320 мл (23 %)). На основании проведенного обследования у больного диагностирована БА.

Пациенту назначены комбинированная ингаляционная терапия (будесонид / формотерол). На фоне проводимой терапии состояние нормализовалось.

В доступной литературе описания аналогичных случаев дебюта БА в постковидном периоде не обнаружено.

Кашель как проявление гипервентиляционного синдрома

На сегодняшний день патофизиология многочисленных проявлений постковидного синдрома изучена недостаточно. Эксперты не исключают, что повреждение эндотелия может играть определенную роль в сохранении кашля как дисвегетативного симптома [25]. В первых описаниях, по данным которых обобщаются результаты наблюдений за амбулаторными пациентами, перенесшими НКИ легкого течения, наряду с кашлем часто отмечались стойкая сильная утомляемость, одышка, стеснение в груди и тахикардия. Предполагается, что эти симптомы являются следствием дисвегетативных расстройств [26], обусловленных микроангиопатией и эндотелиальным повреждением.

В отличие от случаев COVID-19, при которых потребовалась госпитализация, распространенные

факторы риска, такие как возраст и наличие сопутствующих заболеваний, не оказывали влияния на продолжительность, характер и степень выраженности указанных симптомов.

Несмотря на кажущуюся доброкачественность, не следует недооценивать значимость этих симптомов. Кашель, непереносимость физических нагрузок приводит к ухудшению качества жизни, частым обращениям для оказания медицинской помощи.

Клиническое наблюдение № 5

Пациенты ($n = 2$: женщина 43 лет и мужчина 48 лет) обратились в связи с выраженной одышкой и кашлем при физической нагрузке спустя 3–4 мес. после появления симптомов COVID-19. Оба пациента в прошлом активно занимались спортом (женщина – плаванием, мужчина – вольной борьбой), хронические сердечно-сосудистые или легочные заболевания в анамнезе отсутствовали. Оба пациента перенесли НКИ легкого течения, лечились амбулаторно, без показаний для госпитализации или кислородной терапии. Через 4 мес. после появления симптомов у обоих больных показатели функциональных тестов легких, SaO_2 , общеклинических анализов и результаты КТ ОГК – в пределах нормы. По данным трансторакальной эхокардиографии продемонстрированы сохраненная фракция выброса левого желудочка и отсутствие легочной гипертензии. Оценка по Наймигенскому опроснику (*Nijmegen questionnaire*) у женщины составила 25, у мужчины – 27 баллов.

Гипервентиляция – это состояние, обусловленное несоответствием альвеолярной вентиляции метаболическим потребностям организма. Для ее объяснения предложена гипотеза о нарушении дыхательного контроля в результате легочной инфекции [27]. Различные формы первичного заболевания легких могут влиять на механизмы контроля над дыханием и изменять работу дыхательного центра. Раздражение периферических хеморецепторов может побуждать дыхательный центр к активации, что приводит к респираторному алкалозу.

Хотя механизмы гипервентиляции не совсем ясны, ее последствия хорошо известны [27]. Важнейшим из них является снижение порога деполяризации клеточных мембран. В случае респираторного алкалоза ионы H^+ не участвуют в мембранном потенциале и выводятся из клетки, снижая рН крови, тогда как K^+ -ионы переносятся в клетку. Относительный избыток положительных ионов внутри мембраны увеличивает ее потенциал, тем самым снижая порог деполяризации. Гипервозбудимость нейронов вызывает активацию автономной нервной системы, которая, в свою очередь, отвечает за нейровегетативные симптомы, описанные при синдроме гипервентиляции. Гипервозбудимость мышц приводит к повышению мышечного тонуса и сужению сосудов. Возникающая в результате гипоперфузия различных органов может вызывать различные проявления ишемии. Симптомы, связанные с гипервентиляцией, могут различаться от одышки, сердцебиения, боли в груди, мышечных спазмов, синкопальных состояний до парестезии, головокружения, головной боли, боли в животе, тошноты, усталости и тревоги.

«Золотого стандарта» диагностики синдрома гипервентиляции не существует. Диагностические инструменты включают измерение газов артериальной крови и различные провокационные тесты для воспроизведения симптомов. Опросник Наймигена может использоваться в качестве скринингового инструмента для раннего выявления синдрома гипервентиляции, а также в качестве помощи в диагностике и планировании терапии (чувствительность – 91 %, специфичность – 95 %). Лечение включает проведение дыхательной гимнастики опытным инструктором с акцентом на обучение пациентов эффективным методам контроля над дыханием. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, особенно при постепенном возобновлении физической активности. Однако в отдельных случаях гипервентиляционный синдром может явиться дебютом БА, что необходимо учитывать, планируя программу наблюдения за этими больными.

Обсуждение

В последние годы сделан значительный шаг в изучении патогенеза кашля, открыты специфические кашлевые рецепторы и доказана ключевая роль изменения их чувствительности в развитии этого состояния. На основе полученных данных сформулирована новая патогенетическая концепция хронического кашля как самостоятельного заболевания, получившая название «синдром кашлевой гиперчувствительности» [28].

По данным приведенных клинических наблюдений продемонстрирована важность дифференцированного подхода к кашлю в постковидный период. Остро возникший кашель может свидетельствовать не только об инфекционной патологии верхних и нижних дыхательных путей, но и являться проявлением спонтанного пневмоторакса, тромбоэмболии легочной артерии, аспирационного синдрома и других неотложных состояний. При уточнении происхождения подострого или хронического кашля нередко требуются проведение дополнительных исследований и мультидисциплинарный подход, поскольку не во всех случаях этот симптом обусловлен патологией органов дыхания.

Заключение

Степень и тяжесть отдаленных осложнений после перенесенной НКИ COVID-19 еще предстоит выяснить, однако согласно накопленным данным показано, что у многих пациентов наблюдаются стойкие респираторные симптомы через несколько месяцев после острого заболевания, обусловленные разными причинами. Особое внимание требуется при ведении пациентов с остро возникшим кашлем, поскольку он может свидетельствовать о жизнеугрожающей ситуации.

Литература

1. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute-COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.

2. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020; 396 (10266): 1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
3. Latif A., Ezebra S.R., Hassan M., Areesha. Post infection cough in patients of COVID-19. *J. Infect. Dis. Prev. Med.* 2020; 8 (3): 205. Available at: <https://www.longdom.org/open-access/post-infection-cough-in-patients-of-covid-19.pdf>
4. Sonnweber T., Sahanic S, Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicenter trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf
9. Клячкина И.Л. Раннее лечение простуды – профилактика постинфекционного кашля. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24 (16): 1051–1058. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/
10. Самсыгина Г.Л. Лечение кашля у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2004; 83 (3): 84–92. Доступно на: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/267/2004_3_1329.pdf
11. Княжеская Н.П., Бокон Е.В., Татарский А.Р. Комбинированный препарат Аскорил в терапии кашля и бронхообструкции. *Русский медицинский журнал*. 2013; 21 (7): 368–372. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyy_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/
12. Rohailla S., Ahmed N., Gough K. SARS-CoV-2 infection associated with spontaneous pneumothorax. *CMAJ*. 2020; 192 (19): e510. DOI: 10.1503/cmaj.200609.
13. Flower L., Carter J.P.L., Lopez J.R., Henry A.M. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13 (5): e235861. DOI: 10.1136/bcr-2020-235861.
14. Lei P., Mao J., Wang P. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia and the possible underlying mechanism. *Korean J. Radiol.* 2020; 21 (7): 929–930. DOI: 10.3348/kjr.2020.0426.
15. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (5): 2002697. DOI: 10.1183/13993003.02697-2020.
16. López-Vega J.M., Parra Gordo M.L., Díez Tascón A., Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg. Radiol.* 2020; 27 (6): 727–730. DOI: 10.1007/s10140-020-01806-0.
17. Aiolfi A., Biraghi T., Montisci A. et al. Management of persistent pneumothorax with thoracoscopy and blebs resection in COVID-19 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2020; 110 (5): e413–415. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.011.
18. Zhu Y., Gao Z.H., Li Y.L. et al. Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Infect.* 2020; 81 (1): 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.033.
19. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
20. Зайратьянц О. В., ред. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. Доступно на: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf>
21. McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr.* 1973; 82 (4): 578–590. DOI: 10.1016/s0022-3476(73)80582-7.
22. Nicholson K.G., Kent J., Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993; 307 (6910): 982–986.
23. Sposato B., Croci L., Canneti E. et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14 (5): 487–490.
24. Mendes N.F., Jara C.P., Mansour E. et al. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021; 17 (1): 5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y.
25. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Eng. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/nejmoa2015432.
26. Ahmed H., Patel K., Greenwood D. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *medRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: April 22, 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067975.
27. Brat K., Stastna N., Merta Z. et al. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215997. DOI: 10.1371/journal.pone.0215997.
28. Morice A.H. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013; 9 (1): 14. DOI: 10.1186/1745-9974-9-14.

Поступила: 23.03.21
Принята к печати: 24.04.21

References

1. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute-COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026.
2. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020; 396 (10266): 1861. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
3. Latif A., Ezebra S.R., Hassan M., Areesha. Post infection cough in patients of COVID-19. *J. Infect. Dis. Prev. Med.* 2020; 8 (3): 205. Available at: <https://www.longdom.org/open-access/post-infection-cough-in-patients-of-covid-19.pdf>
4. Sonnweber T., Sahanic S, Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicenter trial. *Eur. Respir. J.* 2020; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Version 10 (February 08, 2021). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (in Russian).
9. Klyachkina I.L. [Early treatment of cold: prevention of post-infectious cough]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24 (16): 1051–1058. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Rannee_lechenie_prostudy_profilaktika_postinfekcionnogo_kashlya/ (in Russian).
10. Samsyгина G.L. [Treatment of children with cough]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2004; 83 (3): 84–92. Available at: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/267/2004_3_1329.pdf (in Russian).
11. Knyazheskaya N.P., Bokov E.V., Tatarskiy A.R. [The combined drug Ascoril in the treatment of cough and bronchial obstruction]. *Russkiy*

- meditsinskiy zhurnal*. 2013, 21 (7): 368–372. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/ (in Russian).
12. Rohailla S., Ahmed N., Gough K. SARS-CoV-2 infection associated with spontaneous pneumothorax. *CMAJ*. 2020; 192 (19): e510. DOI: 10.1503/cmaj.200609.
 13. Flower L., Carter J.P.L., Lopez J.R., Henry A.M. Tension pneumothorax in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020; 13 (5): e235861. DOI: 10.1136/bcr-2020-235861.
 14. Lei P., Mao J., Wang P. Spontaneous pneumomediastinum in a patient with coronavirus disease 2019 pneumonia and the possible underlying mechanism. *Korean J. Radiol*. 2020; 21 (7): 929–930. DOI: 10.3348/kjr.2020.0426.
 15. Martinelli A.W., Ingle T., Newman J. et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur. Respir. J*. 2020; 56 (5): 2002697. DOI: 10.1183/13993003.02697-2020.
 16. López-Vega J.M., Parra Gordo M.L., Díez Tascón A., Ossaba Vélez S. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. *Emerg. Radiol*. 2020; 27 (6): 727–730. DOI: 10.1007/s10140-020-01806-0.
 17. Aiolfi A., Biraghi T., Montisci A. et al. Management of persistent pneumothorax with thoracoscopy and blebs resection in COVID-19 patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2020; 110 (5): e413–415. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.04.011.
 18. Zhu Y., Gao Z.H., Li Y.L. et al. Clinical and CT imaging features of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Infect*. 2020; 81 (1): 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.033.
 19. Shi H., Han X., Jiang N. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2020; 20 (4): 425–434. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
 20. Zayrat'yants O. V., ed. [Pathological Anatomy of COVID-19: Atlas]. Moscow: GBU "NIIOZMM DZM"; 2020. Available at: <https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%9F%D0%B0%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9%20%D0%B0%D1%82%D0%BB%D0%B0%D1%81%2023.06.2020%20-%202.pdf> (in Russian).
 21. McIntosh K., Ellis E.F., Hoffman L.S. et al. The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J. Pediatr*. 1973; 82 (4): 578–590. DOI: 10.1016/s0022-3476(73)80582-7.
 22. Nicholson K.G., Kent J., Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*. 1993; 307 (6910): 982–986.
 23. Sposato B., Croci L., Canneti E. et al. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2010; 14 (5): 487–490.
 24. Mendes N.F., Jara C.P., Mansour E. et al. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2021; 17 (1): 5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y.
 25. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Eng. J. Med*. 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/nejmoa2015432.
 26. Ahmed H., Patel K., Greenwood D. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis of follow-up studies. *medRxiv*. 2020 [Preprint. Posted: April 22, 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067975.
 27. Brat K., Stastna N., Merta Z. et al. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215997. DOI: 10.1371/journal.pone.0215997.
 28. Morice A.H. Chronic cough hypersensitivity syndrome. *Cough*. 2013; 9 (1): 14. DOI: 10.1186/1745-9974-9-14.

Received: March 23, 2021

Accepted for publication: April 24, 2021

Информация об авторе / Author Information

Фесенко Оксана Вадимовна — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru

Oxana V. Fesenko, Doctor of Medicine, Professor, Pulmonology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: ofessenko@mail.ru