

## ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Лихоносова С.Э., Лукина О.В., Амосов В.И.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»  
МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, Россия.

**Цель работы.** Определение особенностей лучевых проявлений и осложнений новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких

**Материалы и методы.** В ходе работы было обследовано 99 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ): 24 женщины и 75 мужчин, средний возраст которых составил  $69,1 \pm 10,8$  лет. Лучевые исследования были проведены на компьютерном томографе OPTIMA 660, GE с последующей оценкой изменений в легочной ткани (наличие и распространенность эмфизематозной перестройки) и бронхах. Обследованные больные были разделены на три группы по фенотипу ХОБЛ (эмфизематозный, бронхитический и смешанный). Также у всех пациентов оценивались лучевые проявления новой коронавирусной инфекции и определена степень поражения легочной ткани.

**Результаты.** При поступлении у 7,1% пациентов выявлена степень КТ-0, у 20,2% – КТ-1, у 41,4% – КТ-2, у 24,2% – КТ-3, у 7,1% – КТ-4. Максимальная степень поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре): у 3,0% пациентов КТ-0, у 18,2% – КТ-1, у 24,2% – КТ-2, у 38,4% – КТ-3, у 16,2% – КТ-4. В обследованной группе 41,4% пациентов были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. У 11,1% пациентов развилась ТЭЛА, у 2,0% – тромбоз глубоких вен. У 28,3% пациентов отмечена вторичная инфекция, у 24,2% – сепсис, у 13,1% – ОРДС, у 16,2% – гидроторакс, у 3,0% – пневмоторакс. У 41,4% пациентов возникла потребность в ИВЛ, у 33,3% пациентов развился летальный исход. Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции определялись в 90,5% случаях. Дополнительно у 18% обследованных определялись участки консолидации легочной ткани неправильной формы, не соответствовавшие долям и сегментам, располагавшиеся вокруг буллезных полостей и участков панлобулярной эмфиземы, что требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями, характеризующимися проявлениями полостей в легочной ткани. При сравнительном анализе были установлены тенденции к большей частоте выявления участков консолидации по типу организующейся пневмонии у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ и к более высокой частоте развития сепсиса и потребности в ИВЛ у пациентов со смешанным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом. Риск летального исхода у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипом был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом.

**Обсуждение.** ХОБЛ характеризуется наличием системных эффектов, основным из которых является системное воспаление. Именно системное воспаление и колонизация патогенных бактерий в дыхательных путях даже в период ремиссии у пациентов с ХОБЛ, в частности с бронхитическим и смешанным фенотипами, лежат в основе тяжелого течения и развития осложнений новой коронавирусной инфекции у данной группы пациентов.

**Выводы.** Сочетание ХОБЛ и новой коронавирусной инфекции, для которых характерно развитие системной воспалительной реакции, ведет к формированию выраженного иммунного ответа, развитию более тяжелых осложнений и формированию атипичной лучевой картины. Именно поэтому требуется детальное изучение изменений КТ-картины для адекватного выявления, стадирования, стратификации риска и прогноза у этой группы пациентов, и исследования на эту тему являются чрезвычайно актуальными.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы ХОБЛ, новая коронавирусная инфекция, матовое стекло, эмфизематозный фенотип, смешанный фенотип, бронхитический фенотип.

Контактный автор: Лихоносова С.Э., email: likhonosova.s@mail.ru

Для цитирования: Лихоносова С.Э., Лукина О.В., Амосов В.И. Осложнения новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких. REJR 2023; 13(1):18-29. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-1-18-29.

Статья получена: 15.02.23

Статья принята: 07.03.23

## COMPLICATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Likhonosova S.E., Lukina O.V., Amosov V.I.

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg. St. Petersburg, Russia.

**Purpose.** Determination of radiological patterns and complications of a new coronavirus infection in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and methods.** In our work 99 patients with COPD infected a new coronavirus infection were examined: 24 women and 75 men (an average age of 69.1±10.8 years). Radiological studies were carried out on CT scanner OPTIMA 660 GE, followed by an assessment of changes in the lung tissue (the presence and prevalence of emphysematous rearrangement) and bronchi. The examined patients were divided into three groups according to the COPD phenotypes (emphysematous, bronchitic and mixed). Radiological patterns of a new coronavirus infections were also evaluated in all patients and the degree of lung tissue damage was determined.

**Results.** At admission in hospital 7.1% of patients had CT-0, 20.2% – CT-1, 41.4% – CT-2, 24.2% – CT-3, 7.1% – CT-4. The maximum degree of lung tissue damage (for the entire period of hospital stay): 3.0% of patients - CT-0, 18.2% – CT-1, 24.2% – CT-2, 38.4% – CT-3, 16.2% – CT-4. 11.1% of patients developed pulmonary embolism, 2.0% – deep vein thrombosis. 28.3% of patients had secondary infection, 24.2% – sepsis, 13.1% – ARDS, 16.2% – hydrothorax, 3.0% – pneumothorax. 41.4% of patients needed for a ventilator, 33.3% of patients had a fatal outcome. Typical radiological patterns of a new coronavirus infections were detected in 90.5% of cases. 18% of the examined patients had irregularly shaped areas of consolidation of lung tissue that did not correspond to lobes and segments, located around bullous cavities and areas of panlobular emphysema, which required differential diagnosis with diseases characterized by manifestations of cavities in the lung tissue. Comparative analysis revealed a higher frequency of detection of consolidation sites by the type of organized pneumonia in patients with emphysematous and bronchitic COPD phenotype and a higher frequency of sepsis and ventilations need in patients with mixed and bronchitic COPD phenotype compared with patients with emphysematous phenotype. The risk of death in patients with bronchitis and mixed phenotype was statistically significantly higher compared to patients with emphysematous phenotype.

**Discussion.** COPD is characterized by the presence of systemic effects, the main of which is systemic inflammation. Systemic inflammation and colonization by pathogenic bacteria in the respiratory tract, in particular during remission, in patients with bronchitic and mixed phenotypes of COPD underlies the severe course and complications of a new coronavirus infection in this group of patients.

**Conclusions.** The combination of COPD and a new coronavirus infection, which are characterized by the development of a systemic inflammatory reaction, leads to the formation of a pronounced immune response, the development of more severe complications and atypical radiological patterns. That is why a detailed study of CT-changes is required for fast detection, staging, risk stratification and prognosis in this group of patients, and research on this topic is extremely relevant.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, the COPD phenotypes, new coronavirus infection, ground-glass opacity, the emphysematous phenotype, the bronchitic phenotype, the mixed phenotype.

Corresponding author: Likhonosova S.E., email: likhonosova.s@mail.ru

For citation: Likhonosova S.E., Lukina O.V., Amosov V.I. Complications of a new coronavirus infection in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. REJR 2023; 13(1):18-29. DOI: 10.21569/2222-7415-2023-13-1-18-29.

Received: 15.02.23

Accepted: 07.03.23

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным, предотвратимым и поддающимся лечению заболеванием, характеризующимся стойкими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока из-за аномалий дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванных значительным воздействием вредных частиц или газов и зависящих от факторов организма, включая аномальное развитие легких [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – третья причина смерти по всем мире, от которой в 2019 г. умерло 3,23 млн. человек [2].

Пациенты с ХОБЛ страдают от одышки, кашля и мокроты и могут испытывать внезапное ухудшение (обострение), которое часто вызвано инфекциями дыхательных путей [3].

Из-за постоянного воспаления легочная ткань реконструируется, повреждается и постепенно разрушается, вызывая постепенное ухудшение дыхания, которое затем переходит в дыхательную недостаточность [4]. Тяжелая пневмония на этом этапе может привести к коллапсу дыхательных путей в течение нескольких часов. Хроническая обструктивная болезнь дыхательных путей и лечение пероральными кортикостероидами делают пациентов с ХОБЛ более восприимчивыми к инфекциям. Снижение респираторного резерва, которое еще больше скомпрометировано возможной пневмонией, делает пациентов особенно уязвимыми и склонными к тяжелым осложнениям [5].

Кроме того, ХОБЛ связана с повышенной экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), рецептора входа SARS-CoV-2, в эпителиальных клетках нижних дыхательных путей, что еще больше увеличивает риск и тяжелый исход инфекции COVID-19 [6]. ХОБЛ чаще всего развивается у людей в возрасте 40 лет и старше. В свою очередь COVID-19 чаще всего имеет тяжелое течение у пожилых людей, вследствие возрастной иммуносупрессии, вызванной возрастным нарушением устойчивости орга-

низма и наличием сопутствующих заболеваний [7]. Пациенты с ХОБЛ, которые являются бывшими курильщиками, как правило, демонстрируют самую высокую смертность, связанную с инфекцией COVID-19 [8 - 10].

Патофизиологические механизмы, с помощью которых курение увеличивает риск развития осложнений от COVID-19, включают нарушение врожденных и адаптивных иммунных реакций и нарушение механизмов самоочищения легких [11, 12].

Также ХОБЛ связана с высокой распространенностью таких сопутствующих заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания и диабет, что неудивительно у пожилых людей со значительной историей курения. Таким образом, ХОБЛ и COVID-19 имеют много потенциально негативных взаимосвязей, которые могут привести к худшим исходам COVID-19, включая нарушение функции легких, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ [13].

Тяжелобольные пациенты также подвержены повышенному риску сепсиса. Обзор Rawson TM и др. показал, что 8% пациентов с COVID-19 имели сопутствующую бактериальную инфекцию, в то время как 72% госпитализированных пациентов с COVID-19 получили по крайней мере одно антибактериальное средство [14].

Согласно обзору Чонга и др., заболеваемость вторичными легочными бактериальными и грибковыми инфекциями у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 16% (4,8–42,8%) и 6,3% (0,9–33,3%) соответственно и была наиболее распространена у тяжелобольных пациентов [15].

Национальное когортное исследование в США, в котором приняли участие более 3,4 миллиона пациентов, в том числе более 387 000 пациентов с COVID-19, включая более 7500 пациентов с ХОБЛ, продемонстрировало связь между ХОБЛ и смертностью от COVID-19 (OR: 2,1, 95% ДИ: 1,96–2,26), после корректировки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [16]. Аналогичным образом, данные электронных карт пациентов Kaiser-Permanente из Южной Калифорнии,

основанные на 61 338 взрослых с COVID-19, включая 820 пациентов с ХОБЛ, выявили значительную связь ХОБЛ с 60-дневной смертностью, связанной с COVID-19 (отношение рисков: 1,67, 95% ДИ: 1,37–2,03), госпитализацией (ОР: 1,27, 95% ДИ: 1,05–1,53) и искусственной вентиляцией легких (ОР: 1,49, 95% ДИ: 1,16–1,92), после корректировки данных, включая возраст, пол, этническую принадлежность, основные демографические данные и сопутствующие заболевания [17].

Факторы риска, связанные с тяжелым течением COVID-19 среди пациентов с ХОБЛ (n = 68 902), были оценены в исследовании Stridsman C и др. [18], которое показало, что тяжелая форма COVID-19 была связана с более старшим возрастом, мужским полом, более низким уровнем образования, недостаточным весом или ожирением, ОФВ1 менее 50% прогнозируемой и оценкой теста на ХОБЛ не менее 18 баллов.

Гипоксемия при COVID-19 возникает из-за широко распространенных внутрисосудистых тромбов в легких и альвеолярного отека, что снижает перфузию и вентиляцию в капиллярном русле [19].

Это несоответствие вентиляции/перфузии (V/Q) вызывает гипоксическое сужение легочных сосудов, тем самым ограничивая приток крови к участкам с нарушенным газообменом и вызывая внутрилегочное шунтирование крови в другие области [20]. Kotwica и соавт. показали, что увеличение внутрилегочного шунтирования было связано с худшими исходами COVID-19, включая смертность [21]. Пациенты с ХОБЛ имеют нарушенную вентиляцию легких из-за заболевания мелких дыхательных путей и эмфиземы [22] и, следовательно, имеют плохой дыхательный функциональный резерв, чтобы справиться с внутрилегочным шунтированием, поскольку это может перенаправить кровь в области с нарушенным газообменом из-за патофизиологии ХОБЛ.

Гипоксическая вазоконстрикция легких увеличивает турбулентный ток крови, что приводит к агрегации тромбоцитов и повышенному риску образования тромбов [23, 24]. Гипоксическая вазоконстрикция легких возникает у пациентов с ХОБЛ (без COVID-19) из-за снижения вентиляции [25], что предрасполагает к образованию тромбов *in situ*, что может быть усугублено COVID-19. Гипоксическое сужение легочных сосудов связано с усилением легочной гипертензии при ХОБЛ вследствие ремоделирования сосудов [26], что, опять же, может быть еще

более усугублено при COVID-19.

Легочная тромбоэмболия типична для тяжелой формы COVID-19 [27] из-за развития тромбоза в более мелких легочных сосудах [28] из-за повышенной свертываемости крови и дисфункции эндотелиальных клеток [29]. У пациентов с ХОБЛ (без COVID-19) также наблюдается более высокий уровень циркулирующих маркеров прокоагуляции, которые дополнительно повышаются во время обострений [30 - 33], а также повышенное количество апоптотических эндотелиальных клеток и маркеров дисфункции эндотелиальных клеток [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что повышенная восприимчивость пациентов с ХОБЛ к тромбоэмболическим осложнениям вследствие коагулопатии и дисфункции эндотелиальных клеток может быть дополнительно усугублена COVID-19.

Вторичная бактериальная инфекция распространена среди пациентов с COVID-19, что приводит к худшим исходам [35]. У многих пациентов с ХОБЛ в стабильном состоянии в дыхательных путях колонизируются патогенные бактерии, которые вызывают вторичные бактериальные инфекции после респираторных вирусных инфекций [36, 37]. Это может быть связано с ослабленными антимикробными реакциями: вирусная инфекция уменьшает бактериальный фагоцитоз альвеолярными макрофагами и уменьшает высвобождение антимикробного пептида у пациентов с ХОБЛ [38, 39].

Таким образом, существует множество механизмов, объясняющих тяжелые исходы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ, наиболее важными из которых являются повышенный риск микротромбоза, последствия внутрилегочного шунтирования и высокая вероятность вторичной бактериальной инфекции.

#### **Цель работы.**

Определение особенностей лучевых проявлений и осложнений новой коронавирусной инфекции у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких.

#### **Материалы и методы.**

В ходе работы было обследовано 99 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) на фоне хронической обструктивной болезни легких: 24 (24,2%) женщины и 75 (75,8%) мужчин, средний возраст которых составил  $69,1 \pm 10,8$  лет, медианный возраст 70 (59,5–78) лет.

Лучевые исследования были проведены на компьютерном томографе OPTIMA 660, GE. После выполнения нативного сканирования легких в первый день поступления в стационар у всех пациентов оценивались

изменения в легочной ткани (наличие и распространенность эмфизематозной перестройки) и бронхах. Обследованные больные были разделены на три группы по фенотипу хронической обструктивной болезни легких (эмфизематозный, бронхитический и смешанный). Также у всех пациентов оценивались лучевые проявления новой коронавирусной инфекции и определена степень поражения легочной ткани. Также всем пациентам было выполнено исследование на определение уровня провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, прокальцитонина.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-ый и 3-ий квартили) – для количественных.

Для сравнения групп в отношении категориальных переменных использовался точный тест Фишера, в отношении порядковых переменных – однофакторные модели пропорциональных шансов, в отношении количественных переменных – тест Краскела-Уоллиса (в качестве *post-hoc* метода применяли тест Данна), для корректировки *p*-значений при множественных *post-hoc* сравнениях использовался метод Холма. Для анализа ассоциации изучаемых исходов с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов – бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов – модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

#### Результаты.

При поступлении у 7 (7,1%) пациентов выявлена степень КТ-0, у 20 (20,2%) – КТ-1, у 41 (41,4%) – КТ-2, у 24 (24,2%) – КТ-3, у 7 (7,1%) – КТ-4. Максимальная степень поражения легочной ткани (за весь период пребывания в стационаре): у 3 (3,0%) пациентов КТ-0, у 18 (18,2%) – КТ-1, у 24 (24,2%) – КТ-2, у 38 (38,4%) – КТ-3, у 16 (16,2%) – КТ-4.

41 (41,4%) пациент был госпитализирован в отделение реанимации. У 11 (11,1%)

пациентов развилась ТЭЛА, у 2 (2,0%) – тромбоз глубоких вен. У 28 (28,3%) пациентов отмечена вторичная инфекция, у 24 (24,2%) – сепсис, у 13 (13,1%) – ОРДС, у 16 (16,2%) – гидроторакс, у 3 (3,0%) – пневмоторакс. У 41 (41,4%) пациентов возникла потребность в ИВЛ, у 33 (33,3%) пациентов развился летальный исход. 15 (15,2%) пациентам проводились трансфузии плазмы, 33 (33,3%) принимали противовирусные препараты, 19 (19,2%) назначен тоцилизумаб.

Медианная концентрация СРБ составила 102,6 (41,45–160,2) мг/л, ферритина – 592 (196,95–1370,5) мкг/л, прокальцитонина – 0,2 (0,1–2,1) мкг/л, фибриногена – 5,3 (4,4–7) г/л.

Проведение первого КТ-исследования (при поступлении в стационар) осуществлялось в среднем на 6,2±3,3 день заболевания (медианное время – 6 (4 – 7) дней). КТ-исследование, при котором у пациентов определялась максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре, проводилось в среднем на 7,9±4,4 день заболеваний (медианное время – 7 (5 – 11) день) и на 2,8±3,2 день госпитализации (медианное время 1 (1 – 4) день).

Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции в виде многочисленных двусторонних участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой», располагавшиеся преимущественно субплеврально или в центральных отделах обоих легких, участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола» как признаки организирующейся пневмонии определялись в 90,5% случаев (рис. 1).

Дополнительно у 18% обследованных определялись участки консолидации и «матового стекла» легочной ткани неправильной формы, не соответствовавшие долям и сегментам, располагающиеся вокруг буллезных полостей и участков панлобулярной эмфиземы, что требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями, характеризующимися проявлениями полостей и кист в легочной ткани (рис. 2).

Также визуализировались участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с атипичной диффузной локализацией, симулирующие ячеистую структуру за счет центрилобулярной эмфиземы (рис. 3).

В таблице №1 представлен сравнительный анализ КТ-признаков в зависимости от фенотипа ХОБЛ. Была установлена тенден-

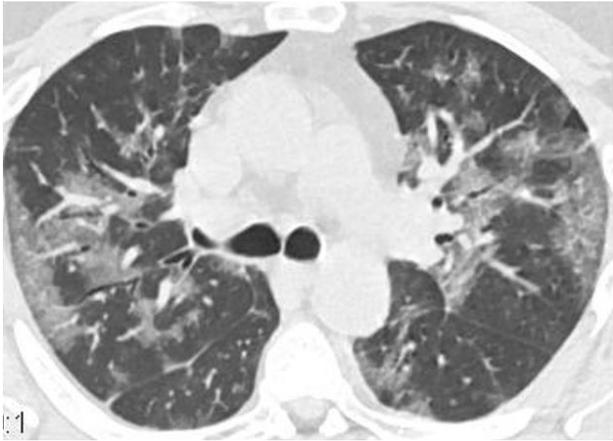


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис. 1. МСКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция.**

Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции в виде многочисленных двусторонних участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией, располагающиеся преимущественно субплеврально и в центральных отделах обоих легких, у пациента с бронхитическим фенотипом ХОБЛ.

**Fig. 1. Computed tomography, chest, axial view.**

Typical radiological patterns of new coronavirus infection: numerous bilateral areas of ground-glass opacification, including consolidation, located mainly subpleurally and in the central parts of both lungs in patient with bronchitic phenotype of COPD.

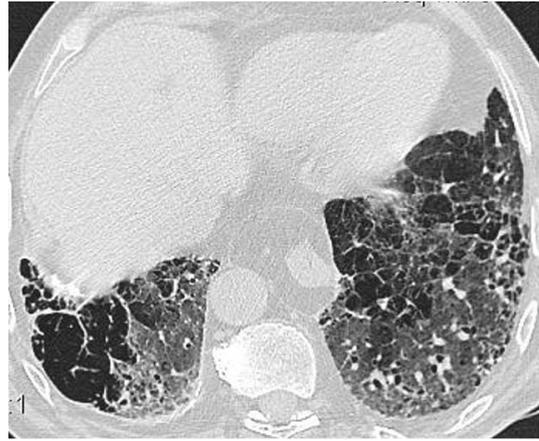


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис. 2. МСКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция.**

Атипичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции в виде участков консолидации легочной ткани неправильной формы и матового стекла, которые не соответствуют долям и сегментам и располагаются вокруг буллезных полостей и участков панлобулярной эмфиземы.

**Fig. 2. Computed tomography, chest, axial view.**

Atypical radiological patterns of a new coronavirus infection: irregularly shaped areas of consolidation and areas of ground-glass opacification of lung tissue that do not correspond to lobes and segments and are located around bullous cavities and areas of panlobular emphysema.



Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3. МСКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция.**

Атипичная диффузная локализация участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне центрилобулярной эмфиземы.

**Fig. 3. Computed tomography, chest, axial view.**

Atypical diffuse localization of ground-glass opacity in patient with centrilobular emphysema.

ция к большей частоте выявления участков консолидации по типу организующейся пневмонии у пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ при проведении КТ-исследования, при котором определялась максимальная степень поражения легочной ткани.

В таблице №2 представлена частота развития осложнений и исходы в зависимости от фенотипа ХОБЛ. При сравнительном анализе была выявлена тенденция к более высокой частоте развития сепсиса и потреб-

р=0,0333, соответственно).

Увеличение концентрации СРБ в 2 раза было статистически значимым предиктором развития вторичной инфекции у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ (ОШ = 6,19, 95% ДИ: 1,86; 48,88, p = 0,0224), в группах пациентов с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ статистически значимой связи уровня СРБ с риском вторичной инфекции не было выявлено, при этом обнаружена тенденция к наличию различия в силе ассоциации (p = 0,0587). Удвоение кон-

**Таблица №1. Рентгенологические признаки новой коронавирусной инфекции в зависимости от фенотипа ХОБЛ.**

Признак	все пациенты n = 99	эмфизематозный n= 44	бронхитический n = 26	смешанный n = 29	Р
<i>Первое КТ-исследование при поступлении в стационар</i>					
Матовое стекло	90 (90,9%)	42 (95,5%)	24 (92,3%)	24 (82,8%)	0,2051
Матовое стекло + ретикулярные изменения	65 (65,7%)	27 (61,4%)	21 (80,8%)	17 (58,6%)	0,1679
Пневмония	32 (32,3%)	17 (38,6%)	10 (38,5%)	5 (17,2%)	0,1186
<i>КТ-исследование с максимальной степенью поражения легочной ткани</i>					
Матовое стекло	96 (97,0%)	43 (97,7%)	25 (96,2%)	28 (96,6%)	>0,9999
Матовое стекло + ретикулярные изменения	74 (74,7%)	34 (77,3%)	22 (84,6%)	18 (62,1%)	0,1554
Пневмония	41 (41,4%)	22 (50%)	12 (46,2%)	7 (24,1%)	<b>0,0751</b>

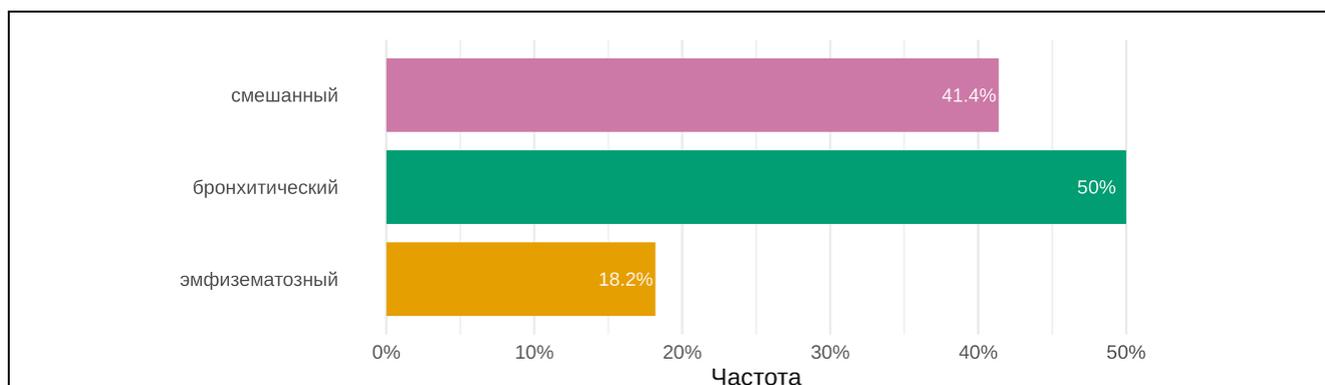
ности в ИВА у пациентов со смешанным и бронхитическим фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом. Пневмоторакс статистически значимо чаще развивался у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ. ОРДС статистически значимо чаще развивался у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом (p = 0,0123).

Риск летального исхода у пациентов с бронхитическим и смешанным фенотипом был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом (ОШ = 4,50 [95% ДИ: 1,52; 13,32], p=0,0066 и 3,18 [95% ДИ: 1,10; 9,21],

центрации ферритина было ассоциировано с увеличением шансов вторичной инфекции у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (ОШ = 5,76, 95% ДИ: 1,95; 32,14, p = 0,0124). Прокальцитонин был статистически значимым предиктором риска развития вторичной инфекции у пациентов с эмфизематозным, смешанным и бронхитическим типом ХОБЛ (ОШ = 1,90, 95% ДИ: 1,35; 3,10, p = 0,0019; 1,51, 95% ДИ: 1,13; 2,44, p = 0,0312 и 2,39, 95% ДИ: 1,41; 6,05, p = 0,0111, соответственно), статистически значимой связи силы эффекта и фенотипа ХОБЛ выявлено не было (p = 0,4468). Удвоение концентрации фибриногена было статистически значимым предиктором развития вторичной инфекции

**Таблица №2. Осложнения и исходы новой коронавирусной инфекции в зависимости от фенотипа ХОБЛ.**

Исход	эмфизематозный n= 44	бронхитический n = 26	смешанный n = 29	p
ТЭЛА	3 (6,8%)	2 (7,7%)	6 (20,7%)	0,1892
Тромбоз ГВ	0 (0%)	1 (3,8%)	1 (3,4%)	0,3061
Вторичная инфекция	8 (18,2%)	10 (38,5%)	10 (34,5%)	0,1241
Сепсис	6 (13,6%)	8 (30,8%)	10 (34,5%)	<b>0,0772</b>
Гидроторакс	5 (11,4%)	5 (19,2%)	6 (20,7%)	0,503
Пневмоторакс	0 (0%)	0 (0%)	3 (10,3%)	<b>0,0399</b>
ИВЛ	13 (29,5%)	15 (57,7%)	13 (44,8%)	<b>0,0648</b>
ОРДС	2 (4,5%)	8 (30,8%)	3 (10,3%)	<b>0,009</b>
Летальный исход	8 (18,2%)	13 (50,0%)	12 (41,4%)	<b>0,0121</b>



**Рис. 4 (Fig. 4)**

**Рис. 4. Диаграмма.**

Частота летального исхода в зависимости от фенотипа ХОБЛ.

**Fig. 4. Diagram.**

The frequency of death in patients with different phenotypes of COPD.

у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ (ОШ = ОШ = 6,01, 95% ДИ: 1,52; 37,79,  $p = 0,0239$ ).

Удвоение концентрации СРБ было статистически значимым предиктором развития сепсиса у пациентов со смешанным типом ХОБЛ (ОШ = 6,19, 95% ДИ: 1,86; 48,88,  $p = 0,0224$ ), была выявлена тенденция к наличию различий в силе эффекта между группами ( $p = 0,0591$ ). Удвоение концентрации ферритина было ассоциировано с увеличением риска развития сепсиса у пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (ОШ = 2,91, 95% ДИ: 1,30; 10,33,  $p = 0,04$ ), в других группах статистически значимой ассоциации

выявлено не было, при этом была выявлена статистически значимая разница в силе связи между группами ( $p = 0,0258$ ). Увеличение уровня прокальцитонина в 2 раза было статистически значимо связано с увеличением шансов развития сепсиса у пациентов с эмфизематозным, смешанным и бронхитическим типом ХОБЛ (ОШ = 2,39, 95% ДИ: 1,49; 6,02,  $p = 0,0063$ ; 1,51, 95% ДИ: 1,13; 2,44,  $p = 0,0312$  и 2,06, 95% ДИ: 1,27; 4,69,  $p = 0,0204$ , соответственно), статистически значимых различий в силе связи между группами выявлено не было ( $p = 0,3947$ ). Уровень фибриногена являлся статистически значимым предиктором развития сепсиса у паци-

**Таблица №3. Результаты анализа ассоциации концентрации маркеров (удвоенные концентрации) воспаления с риском развития осложнений и летального исхода в зависимости от фенотипа ХОБЛ.**

Маркер воспаления	эмфизематозный		смешанный		бронхитический	
	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p	ОШ [95%ДИ]	p
<b>Вторичная инфекция</b>						
СРБ	1,30[0,82;2,37]	0,3217	6,19[1,86;48,88]	<b>0,0224</b>	1,49[0,85; 3,23]	0,2316
Ферритин	5,76[1,95; 32,1]	<b>0,0124</b>	0,93 [0,65; 1,33]	0,6795	0,73[0,45; 1,10]	0,1527
Прокальцитонин	1,90[1,35; 3,10]	<b>0,0019</b>	1,51 [1,13; 2,44]	<b>0,0312</b>	2,39[1,41; 6,05]	<b>0,0111</b>
Фибриноген	3,35[0,64; 26,4]	0,1899	6,01[1,52; 37,79]	<b>0,0239</b>	1,27[0,24; 6,83]	0,7751
<b>Сепсис</b>						
СРБ	1,66[0,91; 4,01]	0,1694	6,19[1,86; 48,88]	<b>0,0224</b>	1,19[0,70; 2,40]	0,5605
Ферритин	2,91[1,3; 10,33]	<b>0,04</b>	0,93 [0,65; 1,33]	0,6795	1,00[0,65; 1,57]	0,997
Прокальцитонин	2,39[1,49; 6,02]	<b>0,0063</b>	1,51 [1,13; 2,44]	<b>0,0312</b>	2,06[1,27; 4,69]	<b>0,0204</b>
Фибриноген	7,44 [0,92; 133]	0,1035	6,01[1,52; 37,79]	<b>0,0239</b>	0,95[0,16; 5,36]	0,9484
<b>Летальный исход</b>						
СРБ	2,04[1,09; 5,09]	<b>0,0625</b>	4,09[1,60; 18,34]	<b>0,0188</b>	1,47[0,87; 2,97]	0,2055
Ферритин	1,61[0,99; 3,12]	<b>0,0916</b>	1,05 [0,74; 1,50]	0,7935	0,84[0,54; 1,26]	0,4118
Прокальцитонин	1,99[1,39; 3,38]	<b>0,0018</b>	1,48 [1,12; 2,37]	<b>0,0322</b>	2,20[1,39; 4,32]	<b>0,0049</b>
Фибриноген	4,43[0,8; 40,12]	0,1271	2,78[0,87; 11,03]	0,1043	1,43[0,29; 7,62]	0,661

ентов со смешанным фенотипом ХОБЛ (ОШ = 6,01, 95% ДИ: 1,52; 37,79, p = 0,0239), статистически значимой связи силы эффекта и фенотипа ХОБЛ выявлено не было (p = 0,2066).

Удвоение концентрации СРБ было статистически значимо ассоциировано с риском летального исхода у пациентов со смешанным типом ХОБЛ (ОШ = 4,09, 95% ДИ: 1,60; 18,34, p = 0,0188), у пациентов с эмфизематозным типом ХОБЛ была выявлена тенденция к наличию ассоциации (ОШ = 2,04, 95% ДИ: 1,09; 5,09, p = 0,0625), статистически значимой связи размера эффекта выявлено не было (p = 0,245). Была отмечена тенденция к наличию связи между концентрацией ферритина и риска летального исхода у пациентов с эмфизематозным фенотипом (ОШ = 1,61, 95% ДИ: 0,99; 3,12, p = 0,0916), статистически значимой связи размера эффекта выявлено не было (p = 0,1336). Удвоение концентрации прокальцитонина было ассоциировано с увеличением шансов летального

исхода у пациентов с эмфизематозным, смешанным и бронхитическим типом ХОБЛ (ОШ = 1,99, 95% ДИ: 1,39; 3,38, p = 0,0018; 1,48, 95% ДИ: 1,12; 2,37, p = 0,0322 и 2,2, 95% ДИ: 1,39; 4,32, p = 0,0049), статистически значимой связи размера эффекта выявлено не было (p = 0,4345). Статистически значимой связи уровня фибриногена с риском летального исхода выявлено не было.

**Обсуждение.**

По текущим данным, пациенты с ХОБЛ не подвергаются значительно повышенному риску заражения новой коронавирусной инфекцией, но это может отражать влияние защитных механизмов. Однако, пациенты с ХОБЛ подвержены повышенному риску госпитализации из-за COVID-19 и могут иметь повышенный риск развития тяжелого течения, осложнений и смерти. ХОБЛ характеризуется наличием системных эффектов, основным из которых является системное воспаление. Механизмы, лежащие в основе системных проявлений многообразны, однако

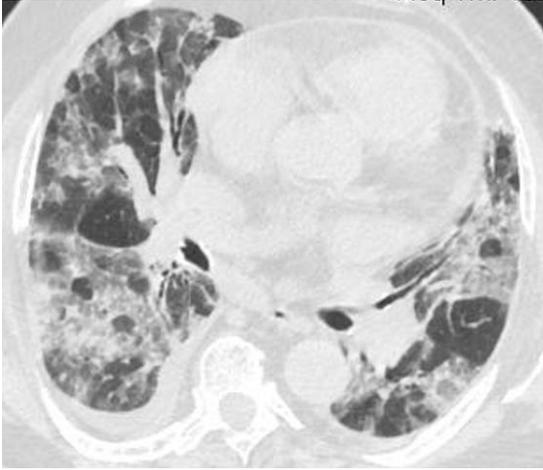


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5. МСКТ органов грудной клетки, аксиальная проекция.**

Двусторонний гидроторакс у пациента с новой коронавирусной инфекцией на фоне бронхитического фенотипа ХОБЛ.

**Fig. 5. Computed tomography, chest, axial view.**

Bilateral hydrothorax in a patient infected a new coronavirus infection with bronchitic phenotype of COPD.

важное место занимают гипоксемия, курение, пожилой возраст и малоподвижный образ жизни. Именно системное воспаление и колонизация патогенных бактерий в дыхательных путях даже в период ремиссии у па-

циентов с ХОБЛ, в частности с бронхитическим и смешанным фенотипами, лежат в основе тяжелого течения и развития осложненной новой коронавирусной инфекции у данной группы пациентов. Согласно нашим данным, фенотипы ХОБЛ имеют достоверную связь с частотой развития осложнений и летальных исходов у этих пациентов, при этом изменения основных маркеров воспаления также отражают и имеют прогностическое значение в развитии критической формы COVID-19. По литературным данным, наличие гипоксической вазоконстрикции, повышение свертываемости крови и дисфункции эндотелиальных клеток при COVID-19 усугубляется высоким уровнем циркулирующих факторов прокоагуляции, характерных для ХОБЛ. Несоответствие вентилиации и перфузии, характерное для ХОБЛ, усугубляется при новой коронавирусной инфекции, приводя к развитию тяжелой гипоксимии.

Фенотипы ХОБЛ имеют разные механизмы развития гипоксемии, разную концентрацию провоспалительных факторов, прокоагулянтных агентов и, таким образом, объясняются различные течения и прогнозы течения новой коронавирусной инфекции у больных ХОБЛ.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**References:**

1. 2022 gold reports – global initiative for chronic obstructive lung disease. GOLD. <https://goldcopd.org/2022-gold-reports/>. Published November 23, 2021. Accessed February 9, 2023.
2. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Accessed February 6, 2023.
3. “Global strategy for the diagnosis, management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 report: Gold Executive Summary.” Claus F. Vogelmeier, Gerard J. Criner, Fernando J. Martinez, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Jean Bourbeau, Bartolome R. Celli, Rongchang Chen, Marc Decramer, Leonardo M. Fabbri, Peter Frith, David M.G. Halpin, M. Victorina López Varela, Masaharu Nishimura, Nicolas Roche, Roberto Rodriguez-Roisin, don D. sin, Dave Singh, Robert Stockley, Jørgen Vestbo, Jadwiga A. Wedzicha and Alvar Agusti. *EUR respir j* 2017; 49: 1700214. *European Respiratory Journal*. 2017; 49 (6): 1750214.

4. Varga J. Common manifestation of airway diseases: Chronic obstructive pulmonary disease and Asthma Bronchiale. *Open Access Journal of Science*. 2018; 2 (1). doi:10.15406/oajs.2018.02.00040
5. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-COV-2 and covid-19 in older adults: What we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*. 2020; 42 (2): 505-514. doi:10.1007/s11357-020-00186-0
6. Leung JM, Niikura M, Yang CW, Sin DD. Covid-19 and COPD. *European Respiratory Journal*. 2020; 56 (2): 2002108. doi:10.1183/13993003.02108-2020
7. Moccia F, Gerbino A, Lionetti V, et al. Covid-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: A position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. *GeroScience*. 2020; 42 (4): 1021-1049. doi:10.1007/s11357-020-00198-w
8. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, doi:10.1183/13993003.50214-2017

- severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with covid-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2020; 15 (5). doi:10.1371/journal.pone.0233147
9. Lacedonia D, Scioscia G, Santomasi C, et al. Impact of smoking, COPD and comorbidities on the mortality of COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021; 11 (1). doi:10.1038/s41598-021-98749-4
10. Sanchez-Ramirez DC, Mackey D. Underlying respiratory diseases, specifically COPD, and smoking are associated with severe COVID-19 outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*. 2020; 171: 106096. doi:10.1016/j.rmed.2020.106096
11. Nicosia RF, Ligresti G, Caporarello N, Akilesh S, Ribatti D. Covid-19 vasculopathy: Mounting evidence for an indirect mechanism of endothelial injury. *The American Journal of Pathology*. 2021. doi:10.1016/j.ajpath.2021.05.007
12. Whitmore HAB, Kim LA. Understanding the role of blood vessels in the neurologic manifestations of coronavirus disease 2019 (covid-19). *The American Journal of Pathology*. 2021; 191 (11): 1946-1954. doi:10.1016/j.ajpath.2021.04.017
13. Sajjan US. Susceptibility to viral infections in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2013; 19 (2): 125-132. doi:10.1097/mcp.0b013e32835cef10
14. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa530
15. Chong WH, Saha BK, Ananthakrishnan Ramani, Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with covid-19 pneumonia. *Infection*. 2021; 49 (4): 591-605. doi:10.1007/s15010-021-01602-z
16. Meza D, Khuder B, Bailey JI, Rosenberg SR, Kalhan R, Reyfman PA. Mortality from COVID-19 in patients with COPD: A US study in the N3C data enclave. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021; 16: 2323-2326. doi:10.2147/copd.s318000
17. Huang BZ, Chen Z, Sidell MA, et al. Asthma disease status, COPD, and covid-19 severity in a large multiethnic population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021; 9 (10). doi:10.1016/j.jaip.2021.07.030
18. Stridsman C, Vanfleteren LEGW, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *European Respiratory Journal*. 2021; 58 (5): 2101920. doi:10.1183/13993003.01920-2021
19. Lang M, Som A, Mendoza DP, et al. Hypoxaemia related to covid-19: Vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20 (12): 1365-1366. doi:10.1016/s1473-3099(20)30367-4
20. Petersson J, Glenn RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *European Respiratory Journal*. 2014; 44 (4): 1023-1041. doi:10.1183/09031936.00037014
21. Kotwica A, Knights H, Mayor N, Russell-Jones E, Dassios T, Russell-Jones D. Intrapulmonary shunt measured by bedside pulse oximetry predicts worse outcomes in severe COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020; 57 (4): 2003841. doi:10.1183/13993003.03841-2020
22. Singh D, Long G, Cançado JED, Higham A. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2020; 26 (2): 162-168. doi:10.1097/mcp.0000000000000637
23. Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of Cor Pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs. *Respiratory Investigation*. 2019; 57 (4): 325-329. doi:10.1016/j.resinv.2019.03.013
24. Casa LDC, Deaton DH, Ku DN. Role of high shear rate in thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2015; 61 (4): 1068-1080. doi:10.1016/j.jvs.2014.12.050
25. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: Pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *European Respiratory Review*. 2014; 23 (133): 350-355. doi:10.1183/09059180.00007913
26. Bogaard HJ. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in COPD-associated pulmonary hypertension: Been there, done that? *European Respiratory Journal*. 2017; 50 (1): 1701191. doi:10.1183/13993003.01191-2017
27. Jalde FC, Beckman MO, Svensson AM, et al. Widespread parenchymal abnormalities and pulmonary embolism on contrast-enhanced CT predict disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Frontiers in Medicine*. 2021; 8. doi:10.3389/fmed.2021.666723
28. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (2): 120-128. doi:10.1056/nejmoa2015432
29. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. Covid-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020; 120 (06): 998-1000. doi:10.1055/s-0040-1710018
30. Ashitani J-ichi, Mukae H, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal Medicine*. 2002; 41 (3): 181-185. doi:10.2169/internalmedicine.41.181
31. Husebø GR, Gabazza EC, D'Alessandro Gabazza C, et al. Coagulation markers as predictors for clinical events in COPD. *Respirology*. 2020; 26 (4): 342-351. doi:10.1111/resp.13971
32. Liu M, Hu R, Jiang X, Mei X. Coagulation dysfunction in patients with AECOPD and its relation to infection and hypercapnia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021; 35 (4). doi:10.1002/jcla.23733
33. Vaidyula VR, Criner GJ, Grabianowski C, Rao AK. Circulating tissue factor procoagulant activity is elevated in stable moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thrombosis Research*. 2009; 124 (3): 259-261. doi:10.1016/j.thromres.2008.12.030
34. Cella G, Sbarai A, Mazzaro G, et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001; 7 (3): 205-208. doi:10.1177/107602960100700304
35. De Santis V, Corona A, Vitale D, et al. Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: Re-

- sults of a prospective observational multicenter study. *Infection*. 2021; 50 (1): 139-148. doi:10.1007/s15010-021-01661-2
36. Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 186 (11): 1117-1124. doi:10.1164/rccm.201205-0806oc
37. Wang Z, Maschera B, Lea S, et al. Airway host-microbiome interactions in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2019; 20 (1). doi:10.1186/s12931-019-1085-z
38. Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012; 186 (11): 1117-1124. doi:10.1164/rccm.201205-0806oc
39. Finney LJ, Belchamber KB, Fenwick PS, et al. Human rhinovirus impairs the innate immune response to bacteria in alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019; 199 (12): 1496-1507. doi:10.1164/rccm.201806-1095oc