

# Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19

Р.И. Алекперов<sup>1, 2</sup>✉, Н.Н. Макарьянц<sup>1</sup>, М.И. Чушкин<sup>1</sup>, А.Ф. Абубикиров<sup>1, 2</sup>, Э.З. Кудрявцева<sup>3</sup>, Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

<sup>3</sup> ГАУЗ «Городская клиническая больница № 16» г. Казани; Россия, г. Казань

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценить характер течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 различной степени тяжести.

**Дизайн.** Трехцентровое поперечное (одномоментное) исследование по стандарту STROBE («Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии»).

**Материалы и методы.** Комплексно обследованы 46 пациентов с ХОБЛ, которые не более года назад перенесли COVID-19: без вирусного поражения легочной ткани (КТ 0, n = 18), с вирусным поражением легких менее 50% (КТ 1–2, n = 24) и с вирусным поражением легких, составлявшим 50% и более (КТ 3–4, n = 4).

Обследование включало анализ клинических данных, лабораторные и функциональные исследования, а также оценку физического и эмоционального состояния больных с применением опросников и шкал.

**Результаты.** После перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) у 69,6% пациентов развилось обострение ХОБЛ, а у 26,1% впервые возникли симптомы ХОБЛ, которые потребовали обращения за медицинской помощью. Обострение заболевания происходило в среднем через 24 недели после COVID-19.

У пациентов, перенесших COVID-19, отмечалась необходимость в усилении базисной терапии. Больные ХОБЛ, у которых НКИ протекала с вирусным поражением легких, имели повышенный уровень D-димера, а в группе КТ 3–4 наблюдались также выраженные нарушения диффузионной способности легких. Пациенты с поражением легких, соответствовавшим КТ 3–4, статистически значимо больше ( $p < 0,001$ ) были подвержены снижению качества жизни и усилению тревоги и депрессии.

**Заключение.** Больные ХОБЛ в пост-COVID-периоде имеют высокий риск обострения заболевания, что требует пересмотра амбулаторной базисной терапии ХОБЛ после COVID-19. Пациентам с ХОБЛ после перенесенного поражения легких вирусом SARS-CoV-2 необходим длительный контроль коагулограммы и диффузионной способности легких и рекомендована длительная психологическая поддержка.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, COVID-19, пост-COVID, бодиплетизмография, диффузионная способность легких.

**Для цитирования:** Алекперов Р.И., Макарьянц Н.Н., Чушкин М.И., Абубикиров А.Ф., Кудрявцева Э.З., Абдуллаев Р.Ю. Особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших COVID-19. Доктор.Ру. 2024;23(1):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Post-COVID-19 Patients

R.I. Alekperov<sup>1, 2</sup>✉, N.N. Makaryants<sup>1</sup>, M.I. Chushkin<sup>1</sup>, A.F. Abubikirov<sup>1, 2</sup>, E.Z. Kudryavtseva<sup>3</sup>, R.Yu. Abdullayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Scientific and Research Institute of Tuberculosis; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

<sup>2</sup> Municipal Clinical Hospital No. 24 of the Moscow Department of Health; 10 Pistsovaya St., Moscow, Russian Federation 127015

<sup>3</sup> Kazan City Clinical Hospital No. 16; 21 Gagarina St., Kazan, Russian Federation 420039

## ABSTRACT

**Aim.** To evaluate the course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients who had SARS-CoV-2 infection of various severity.

**Design.** Three-centre cross-sectional study under the STROBE standard (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology).

**Materials and methods.** We conducted a complete medical examination of 46 patients with COPD who had COVID-19 during the past year: without viral damage to pulmonary tissue (CT 0, n = 18), with viral damage to pulmonary tissue of max. 50 % (CT 1–2, n = 24) and with viral damage to pulmonary tissue of at least 50 % (CT 3–4, n = 4).

Examinations included analysis of clinical information, laboratory and functional tests, as well as assessment of physical and emotional condition of patients using questionnaires and scales.

**Results.** After the novel coronavirus infection (NCI), 69.6 % of patients developed COPD complications, 26.1 % of patients presented with COPD symptoms for the first time, which required medical assistance. Disease exacerbation was observed approximately 24 weeks after COVID-19.

Post-COVID-19 patients required intensification of baseline therapy. COPD patients who had NCI with viral pulmonary involvement had elevated D-dimer levels; CT 3–4 group also had significant impairment of diffusive capacity of lungs. Patients with pulmonary involvement, corresponding to CT 3–4, had statistically higher ( $p < 0.001$ ) risk of reduction in the quality of life and aggravated anxiety and depression.

**Conclusion.** In post-COVID-19 period, patients with COPD are at high risk of disease exacerbation requiring review of outpatient COPD baseline therapy in post-COVID-19-patients. COPD patients who had mild SARS-CoV-2 require long-term monitoring of their coagulation profile and diffusive capacity of lungs and are recommended long-term psychological support.

**Keywords:** COPD, COVID-19, post-COVID, body plethysmography, diffusive capacity of lungs.

✉ Алекперов Руслан Исраилович / Alekperov, R.I. — E-mail: AlekperovVra4ebnik@gmail.com

**For citation:** Alekperov R.I., Makaryants N.N., Chushkin M.I., Abubikirov A.F., Kudryavtseva E.Z., Abdullayev R.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease in post-COVID-19 patients. Doctor.Ru. 2024;23(1):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-1-7-14

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из хронических заболеваний респираторной системы, характеризующееся неуклонным прогрессированием и приводящее с стойкой потерей трудоспособности и инвалидизации пациентов<sup>1</sup>. По данным ВОЗ (2019 г.), заболеваемость ХОБЛ составляет 2638,2 случая на 100 тыс. населения. В структуре смертности во всем мире смертность от ХОБЛ занимает 3-е место: заболевание обуславливает 3,3 млн смертей в год (около 6% от общего числа смертей за 2019 г.), уступая лишь ишемической болезни сердца и острому нарушению мозгового кровообращения (16% и 11% от общего числа смертей за 2019 г. соответственно). В Российской Федерации, по данным Росстата, ХОБЛ страдает около 1700 (1673,64) человек из 100 тыс. населения, а смертность от ХОБЛ составляет 26% от общего количества смертей в год<sup>2</sup>.

Несмотря на колоссальное количество научных работ, посвященных изучению ХОБЛ, и наличие международных и отечественных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ, обострения и последствия прогрессирования этого заболевания создают высокую нагрузку на систему здравоохранения и остаются серьезной медицинской и социальной проблемой. Доказано, что прогрессирование ХОБЛ в значительной степени связано с частотой обострений, развитию которых способствуют такие факторы, как неадекватная базисная терапия, неоправданное использование ингаляционных ГКС, декомпенсация коморбидной патологии, полипрагмазия и инфекция дыхательных путей, в том числе вирусной этиологии [1]<sup>3</sup>.

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии COVID-19. За период до октября 2023 г. включительно новой коронавирусной инфекцией (НКИ) в мире переболело свыше 771 млн человек, более чем в 6,9 млн случаев — со смертельным исходом<sup>4</sup>. По данным Росстата, в нашей стране за тот же период произошло 23 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2, из них 400 тыс. летальных<sup>5</sup>. В связи с распространенностью SARS-CoV-2 и тропностью вируса к рецепторам АПФ 2 типа, находящимся преимущественно на клетках слизистой оболочки бронхолегочной системы, перед научным сообществом встал вопрос о влиянии заболеваний респираторной системы на течение COVID-19. По результатам многоцентровых исследований, пациенты с ХОБЛ имеют более высокие риски тяжелого течения COVID-19 и госпита-

лизации в отделения интенсивной терапии, а также более высокую вероятность летального исхода [2–4]. Начиная с 2021 г. в научной печати стали появляться исследовательские работы по изучению влияния COVID-19 на течение ХОБЛ. В них сообщалось, что НКИ приводит к учащению вирусно-бактериальных осложнений и, как следствие, к более тяжелым и длительным периодам обострения ХОБЛ с дальнейшим ухудшением качества жизни пациентов [5].

**Цель данного исследования:** оценить характер течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Трехцентровое поперечное (одномоментное) исследование по стандарту STROBE (англ. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology — «Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии») проведено на базе Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (ФГБНУ «ЦНИИТ»), городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ») и городской клинической больницы № 16 г. Казани (ГАУЗ «ГКБ № 16» г. Казани). Исследование включало пациентов с ХОБЛ, в анамнезе которых имелись указания на перенесенную НКИ различной степени тяжести давностью не более 12 месяцев (по критерию Long-haul COVID).

Обследовано 46 пациентов в возрасте от 44 до 80 лет (средний возраст —  $65,5 \pm 3,6$  года), среди них 15 женщин и 31 мужчина. В зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу ( $n = 18$ ) составили больные ХОБЛ без вирусного поражения легочной ткани (КТ 0), которым во время COVID-19 проводилась только симптоматическая и противовирусная терапия; 2-ю группу ( $n = 24$ ) — больные ХОБЛ с вирусным поражением легких менее 50% (КТ 1–2) и терапией при COVID-19 системными ГКС; 3-ю группу ( $n = 4$ ) — больные ХОБЛ с вирусным поражением легких, составлявшим 50% и более (КТ 3–4), в лечении НКИ у которых использовались системные ГКС и иммунобиологические препараты (антагонисты рецепторов IL-1 или IL-6, блокаторы IL-6) (рис. 1)<sup>6</sup>.

У всех пациентов собирали анамнез, оценивали клинические симптомы, функцию легких, легочный газообмен, газовый состав крови, рентгенологическую картину по дан-

<sup>1</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. М.; 2023: 6–54.

URL: [https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL\\_2023\\_draft.pdf](https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf) (дата обращения — 21.01.2024); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention. 2023. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023_WMV.pdf) (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>2</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention; World Health Organization. The top 10 causes of death. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения — 21.01.2024); Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Remote COPD patient follow-up during COVID-19 pandemic restrictions. 2020 Sept. 17. URL: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/09/GOLD-COPD-Follow-up-Telemedicine\\_091820\\_Final.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/09/GOLD-COPD-Follow-up-Telemedicine_091820_Final.pdf) (дата обращения — 21.01.2024).

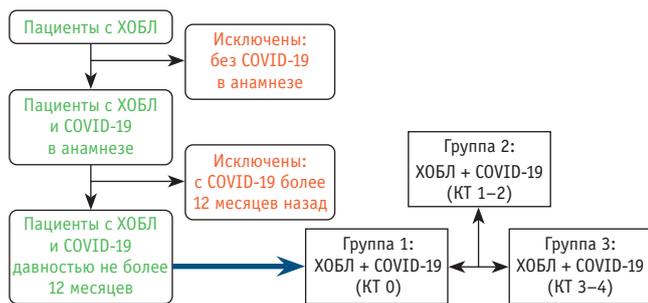
<sup>3</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention.

<sup>4</sup> World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2023 Oct. 29. URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>5</sup> World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard; Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 18 от 26.10.2023. М.: 12–58. URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf) (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>6</sup> Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации МЗ РФ.

Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследовании  
Fig. 1. Patient selection algorithm



ным КТ органов грудной клетки, показатели клинического анализа крови (уровни эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ), концентрацию СРБ. Исследовали показатели коагулограммы: фибриноген, АЧТВ, МНО, D-димер.

Всем пациентам выполняли спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких (ДСЛ), силы дыхательных мышц. Анализировали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, среднюю объемную скорость воздушного потока при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ, индекс Тиффно, общую емкость легких, остаточный объем легких, бронхиальное сопротивление, ДСЛ, отношение ДСЛ к альвеолярному объему, силу мышц вдоха, парциальное давление кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ). В качестве должных величин использовали данные, рекомендованные Американским торакальным обществом (American Thoracic Society, ATS) и Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) [6]<sup>7</sup>.

Состояние пациентов определяли с использованием модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT)<sup>8</sup>. Качество жизни оценивали с помощью опросника EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version), уровни депрессии и тревоги — по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [7]<sup>9</sup>. Всем пациентам проводили тест 6-минутной ходьбы (6-MWT)<sup>10</sup>.

Статистическая обработка выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ IBM SPSS Statistics 27. Данные проанализированы на нормальность распределения по W-тесту Шапиро — Уилка. Результаты представлены как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) для количественных переменных с нормальным распределением и как меди-

ана, нижний и верхний квартили ( $Me [Q_1; Q_3]$ ) для параметров с распределением, отличным от нормального. Для номинальных признаков вычисляли доли и процентные соотношения. Значимость различий количественных показателей определяли при помощи H-критерия Краскела — Уоллеса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе половозрастных характеристик исследуемых групп обращало на себя внимание преобладание лиц мужского пола в группах с вирусным поражением легких. Во 2-й группе (КТ 1–2) мужчин было в 3 раза больше, чем женщин ( $n = 18$  и  $6$  соответственно), а 3-ю группу (КТ 3–4) составляли только мужчины ( $n = 4$ ). Статистически значимой разницы между группами по возрасту не наблюдалось: средний возраст пациентов в 1-й группе (КТ 0) составил  $63,44 \pm 12,96$  года, во 2-й (КТ 1–2) —  $67,42 \pm 12,23$  года, в 3-й группе (КТ 3–4) —  $63,25 \pm 9,32$  года ( $p > 0,05$ ).

С учетом того что ХОБЛ — заболевание второй половины жизни, был произведен анализ коморбидных состояний пациентов. Выявлено, что у 44 из них (95,6%) имелось как минимум одно сопутствующее заболевание. Чаще всего наблюдалась гипертоническая болезнь — ею страдали 40 (87,0%) пациентов. Хроническая сердечная недостаточность встречалась у 28 (60,9%) больных; ишемическая болезнь сердца — у 20 (43,5%); хроническая болезнь почек (стадии С3а и более) — у 13 (28,3%); цереброваскулярная болезнь — у 12 (26,1%); сахарный диабет 2 типа — у 10 (21,7%) больных. Из общего числа исследуемых пациентов 29 (63,0%) имели по два заболевания и более.

Для исключения влияния остаточных изменений после вирусного поражения легких на оценку клинической картины всем пациентам проводился анализ КТ-архива с выполнением контрольного исследования на момент поступления в стационар. Значимых изменений в легочной паренхиме исследуемых лиц обнаружено не было, и только у 5 пациентов сохранялись изменения по типу «матового стекла» распространенностью не более 10%.

На момент обращения у 32 (69,6%) пациентов было зафиксировано обострение ХОБЛ, двое (4,3%) больных находились в состоянии ремиссии. У 12 (26,1%) исследуемых пациентов, до заболевания COVID-19 имевших клинические признаки хронического бронхита, при комплексном обследовании впервые был установлен диагноз ХОБЛ.

За обострение ХОБЛ принимали состояние, характеризующееся усилением одышки и/или кашлем с мокротой, ухудшающееся в течение  $\leq 14$  дней<sup>11</sup>. Дебют заболевания устанавливали при появлении у пациента таких симптомов, как кашель с выделением мокроты (преимущественно

<sup>7</sup> Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю., Кирюхина Л.Д. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. Практическая пульмонология. 2020;1:104–6 ; Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H., Roca J. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity): Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. Suppl. 1993;16:41–52 ; Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur. Respir. J. Suppl. 1993;16:5–40.

<sup>8</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации ; Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др.; Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014;3:15–54.

<sup>9</sup> EuroQol Group. EuroQol — a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16(3):199–208. DOI: 10.1016/0168-8510(90)90421-9 ; EuroQol Group. EQ-5D: Опросник по здоровью, версия на русском языке для России. URL: <https://spb.hse.ru/data/2020/03/10/1563014698/EQ-5D-3L.pdf> (дата обращения — 21.01.2024).

<sup>10</sup> ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;166(1):111–7. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.

<sup>11</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации.

в утренние часы), одышка, а также при наличии в анамнезе курения или любого другого вредного фактора, воздействующего на дыхательные пути, при отрицательной бронходилатационной пробе, индексе Тиффно менее 70% после выполнения пробы. У исследуемых пациентов обострение ХОБЛ развивалось в период от 4 до 27 недель (в среднем через  $24 \pm 2,4$  недели) после COVID-19.

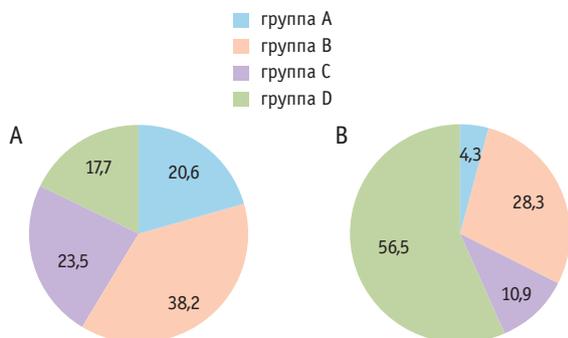
В 1-й группе, участники которой не имели вирусного поражения легких, обострение заболевания было зарегистрировано у 11 из 12 (91,7%) пациентов с ранее установленным диагнозом ХОБЛ, во 2-й группе — у 17 из 18 (94,4%), а в 3-й группе обострение ХОБЛ было зафиксировано у всех 4 пациентов, обратившихся за медицинской помощью.

Для оценки динамики ХОБЛ до и после COVID-19 использовалась классификация по клиническим группам, принятая в рекомендациях Глобальной инициативы по ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)<sup>12</sup>. На рисунке 2А представлено распределение больных по клиническим группам ХОБЛ до COVID-19.

На рисунке 2В показаны изменения в соотношении клинических групп ХОБЛ после COVID-19: доли групп А, В, С сократились на 16,3, 9,9 и 12,6 п. п. соответственно и произошло 3-кратное увеличение количества пациентов группы D (самой тяжелой).

**Рис. 2.** Распределение пациентов с ХОБЛ по клиническим группам А, В, С, D до COVID-19 (n = 34) (А) и после COVID-19 (n = 46) (В), %

**Fig. 2.** COPD patient allocation to groups A, B, C, D before COVID-19 (n = 34) (A) and after COVID-19 (n = 46) (B), %



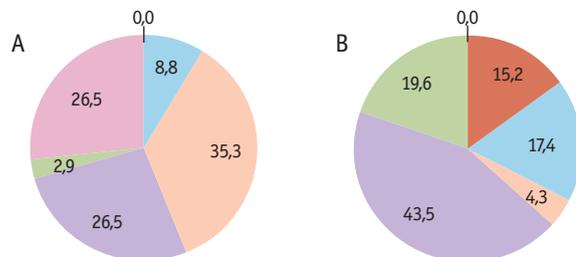
При изучении базисной терапии у пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19 обращало на себя внимание увеличение количества больных, использовавших длительно действующие бронходилататоры с ингаляционными ГКС и без них, после перенесенной НКИ. То же можно отметить в отношении применения системных ГКС (рис. 3). Это свидетельствует о росте объема базисной терапии у пациентов с ХОБЛ после COVID-19.

При анализе клинических симптомов у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID-периоде выявлено, что одышка и кашель были более чем у 80% исследуемых. Установлено статистически и клинически значимое увеличение частоты использования короткодействующих бронходилататоров (КДБД), особенно в 3-й группе пациентов с поражением легких от 50% (КТ 3–4), что может являться одним из критериев ухудшения течения ХОБЛ, недостаточности терапии и возможного начала обострения основного заболевания (табл. 1).

**Рис. 3.** Базисная терапия у пациентов с ХОБЛ до COVID-19 (n = 34) (А) и после COVID-19 (n = 46) (В), %

**Fig. 3.** Baseline therapy in COPD patients before COVID-19 (n = 34) (A) and after COVID-19 (n = 46) (B), %

- длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты/длительно действующие холиноблокаторы
- длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты + длительно действующие холиноблокаторы
- длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты/длительно действующие холиноблокаторы + ингаляционные глюкокортикостероиды
- длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты + длительно действующие холиноблокаторы + ингаляционные глюкокортикостероиды
- системные глюкокортикостероиды
- отсутствие терапии или только короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты + короткодействующие холиноблокаторы



**Таблица 1.** Клинические симптомы ХОБЛ у пациентов в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания  
**Table 1.** Clinical symptoms of COPD in patients depending on viral disease severity

Группы исследования	Одышка		Кашель		Кратковременные эпизоды усиления одышки		Сухие хрипы		Частота использования КДБА + КДХБ, доз/сут
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Группа 1 (n = 18)	17	94,4	16	88,9	4	22,2	13	72,2	4 [0; 6]
Группа 2 (n = 24)	23	95,8	19	79,2	10	41,7	20	83,3	5 [3; 7]
Группа 3 (n = 4)	4	100,0	4	100,0	3	75,0	3	75,0	7,5 [7; 11]
P	ns		ns		ns		ns		< 0,01

**Примечания.**

1. КДБА — короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты; КДХБ — короткодействующие холиноблокаторы.
2. В таблицах 1–3, 5 ns — статистически незначимые различия (англ. non-significant).

**Note.** In tables 1–3, 5 ns — statistically non-significant differences.

<sup>12</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD: diagnosis, management, and prevention.

По результатам математической обработки данных общего анализа крови (лейкоцитов, эритроцитов, СОЭ) и СРБ, в группе пациентов без вирусного поражения легких показатель СОЭ был статистически значимо выше, чем в группах с вирусным поражением легких; статистически значимой разницы в уровнях эритроцитов, лейкоцитов и СРБ у представленных групп не выявлено (табл. 2).

Среди показателей коагулограммы у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID-периоде МНО и уровень фибриногена находились в пределах референсных значений. Однако в группах с вирусным поражением легких, особенно в 3-й группе (КТ 3–4), статистически и клинически значимо возрастал уровень D-димера в крови и снижалось АЧТВ, что увеличивает риск развития тромбэмболических осложнений у пациентов в пост-COVID-периоде (табл. 3).

При анализе результатов, полученных с использованием опросников и шкал, у пациентов, перенесших более тяжелую форму COVID-19, отмечены более высокие показатели по mMRC (оценка степени одышки в зависимости от физической нагрузки) и CAT (оценка степени выраженности клинических симптомов), а также меньшее расстояние, пройденное при выполнении 6-MWT, что свидетельствовало об уменьшении толерантности к физической нагрузке и наличии более тяжелых респираторных симптомов. Обращали на себя внимание также более высокие уровни тревоги и депрессии у пациентов с большим процентом вирусного поражения легких (КТ 3–4) в сравнении с группами 1 (КТ 0) и 2 (КТ 1–2) (табл. 4).

По данным спирометрии клинически и статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 5).

**Таблица 2.** Показатели общего анализа крови и С-реактивного белка у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 2.** Complete blood count parameters and C-reactive protein in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л
Группа 1 (n = 18)	$9,57 \pm 3,06$	$4,76 \pm 0,53$	29,25 [14,50; 33,00]	8,53 [3,60; 18,62]
Группа 2 (n = 24)	$10,16 \pm 5,31$	$4,70 \pm 0,56$	21,00 [7,33; 34,00]	6,21 [2,13; 17,50]
Группа 3 (n = 4)	$10,28 \pm 1,69$	$4,80 \pm 0,42$	5,50 [3,50; 8,50]	3,65 [1,55; 7,85]
P	ns	ns	< 0,05	ns

**Таблица 3.** Показатели коагулограммы у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 3.** Coagulation profile in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с	МНО	D-димер, нг/мл
Группа 1 (n = 18)	3,67 [3,50; 3,92]	32,40 [30,78; 33,10]	$1,18 \pm 0,18$	$441,17 \pm 154,04$
Группа 2 (n = 24)	3,85 [3,20; 4,46]	30,15 [29,00; 31,35]	$1,09 \pm 0,12$	$759,38 \pm 217,22$
Группа 3 (n = 4)	2,83 [2,52; 3,01]	28,35 [27,35; 28,95]	$1,01 \pm 0,06$	$1077,50 \pm 309,22$
P	ns	< 0,001	ns	< 0,001

**Таблица 4.** Результаты опросников и шкал у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 4.** Questionnaire and scale results in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	mMRC, баллы	CAT, баллы	HADS, баллы		6-MWT, м	EQ-5D-3L	
			тревога	депрессия		баллы	ВАШ, мм
Группа 1 (n = 18)	$2,56 \pm 0,86$	$15,39 \pm 5,66$	$6,33 \pm 1,78$	$6,39 \pm 3,31$	$547,94 \pm 81,33$	$7,17 \pm 2,83$	$61,11 \pm 18,83$
Группа 2 (n = 24)	$2,50 \pm 0,72$	$18,04 \pm 4,11$	$9,42 \pm 2,22$	$10,38 \pm 2,86$	$417,33 \pm 70,73$	$10,58 \pm 1,67$	$52,50 \pm 10,53$
Группа 3 (n = 4)	$3,50 \pm 0,58$	$27,50 \pm 1,73$	$12,25 \pm 1,89$	$13,25 \pm 2,21$	$325,25 \pm 26,65$	$13,75 \pm 0,96$	$27,50 \pm 6,45$
P	0,066	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

**Примечание.** 6-MWT — тест 6-минутной ходьбы; ВАШ — визуально-аналоговая шкала; CAT — оценочный тест по ХОБЛ; EQ-5D-3L — Европейский опросник для оценки качества жизни, 5 измерений, 3-уровневая версия; HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии; mMRC — модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки.

**Note.** 6-MWT — 6-minute walking test; CAT — COPD assessment test; EQ-5D-3L — European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire, 3-levels; HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale; mMRC — Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale.

Однако при анализе данных бодиплетизмографии в 3-й группе пациентов с ХОБЛ (КТ 3–4) обнаружено значительное повышение остаточного объема легких и снижение удельного сопротивления дыхательных путей, что свидетельствовало о гиперинфляции легких и затруднении их опорожнения от избыточного количества воздуха (табл. 6).

По результатам же исследования газообменной функции легких и силы дыхательных мышц у пациентов 3-й группы выявлено статистически значимое снижение ДСЛ и  $PaO_2$

по сравнению с показателями групп 1 и 2 с более легким течением COVID-19 (табл. 7). Это может способствовать прогрессированию основного заболевания и ухудшению качества жизни пациентов, поскольку снижение газообменной функции легких в сочетании с обструктивными нарушениями, характерными для больных ХОБЛ, переводит их из группы с вентиляционной дыхательной недостаточностью (ДН) в группу смешанной ДН, что сопровождается утяжелением заболевания.

**Таблица 5.** Данные спирометрии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания, %

**Table 5.** Spirometry results in COPD patients depending on viral disease severity, %

Группы исследования	ФЖЕЛ	ОФВ <sub>1</sub>	СОС <sub>25–75</sub>	Индекс Тиффно
Группа 1 (n = 18)	69,09 ± 19,73	46,84 ± 23,92	17,90 [8,20; 27,50]	49,06 ± 15,53
Группа 2 (n = 24)	67,04 ± 22,77	49,26 ± 22,63	19,80 [14,00; 34,75]	54,60 ± 15,22
Группа 3 (n = 4)	62,63 ± 12,36	37,40 ± 4,99	17,75 [14,75; 18,50]	46,25 ± 13,72
P	ns	ns	ns	ns

**Примечание.** ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС<sub>25–75</sub> — средняя объемная скорость воздушного потока при выдохе от 25 до 75% ФЖЕЛ; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

**Таблица 6.** Данные бодиплетизмографии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания, %

**Table 6.** Body plethysmography results in COPD patients depending on viral disease severity, %

Группы исследования	ОЕЛ	ООЛ	R-tot	SG-tot
Группа 1 (n = 18)	122,25 [114,80; 135,10]	157,75 [131,50; 173,30]	135,63 [104,40; 170,60]	76,85 [65,10; 93,30]
Группа 2 (n = 24)	116,67 [107,80; 135,75]	155,25 [139,15; 195,95]	142,60 [132,45; 177,95]	84,53 [77,60; 90,56]
Группа 3 (n = 4)	145,20 [124,00; 174,50]	264,40 [212,30; 310,00]	174,30 [138,30; 248,15]	40,65 [24,50; 50,10]
P	0,11	< 0,01	0,16	< 0,01

**Примечание.** ОЕЛ — общая емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; R-tot — общее бронхиальное сопротивление; SG-tot — удельное бронхиальное сопротивление.

**Note.** R-tot — total bronchial resistance; SG-tot — specific bronchial resistance.

**Таблица 7.** Результаты исследования газообменной функции легких и силы дыхательных мышц у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести вирусного заболевания

**Table 7.** Results of gas exchange lung function and respiratory muscle strength in COPD patients depending on viral disease severity

Группы исследования	DLCO-SB, %	DLCO/VA, %	P <sub>imax</sub> , %	PaO <sub>2</sub> , мм рт. ст.
Группа 1 (n = 18)	49,76 ± 17,91	79,11 ± 18,14	70,78 ± 17,99	73,00 ± 7,21
Группа 2 (n = 24)	44,11 ± 13,20	82,86 ± 10,22	66,08 ± 11,79	68,08 ± 5,85
Группа 3 (n = 4)	28,90 ± 2,77	38,30 ± 3,70	78,80 ± 2,35	61,75 ± 2,22
P	< 0,01	< 0,01	0,16	< 0,05

**Примечание.** DLCO-SB — диффузионная способность легких по монооксиду углерода с однократным вдохом (общая диффузионная способность легких); DLCO/VA — отношение диффузионной способности легких по монооксиду углерода к альвеолярному объему (удельная диффузионная способность легких); PaO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода в артериальной крови; P<sub>imax</sub> — сила мышц вдоха.

**Note.** DLCO-SB — diffusing lung capacity for carbon monoxide at single breath (total diffusive capacity of lungs); DLCO/VA — ratio of diffusing lung capacity for carbon monoxide to alveolar volume (specific diffusive capacity of lungs); P<sub>imax</sub> — inhale muscle strength.

## ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам нашего исследования, большинство пациентов с ХОБЛ (69,6%) находились в периоде обострения, которое возникало в среднем через 24 недели после COVID-19, а у 26,1% пациентов диагноз ХОБЛ был установлен впервые. Часть больных после стационарного лечения в одном из наших центров (ФГБНУ «ЦНИИТ», ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ», ГАУЗ «ГКБ № 16» г. Казани) нуждалась в пересмотре базисной терапии в сторону ее усиления, а в 9 случаях требовалось назначение системных ГКС.

На данный момент неизвестно, является ли SARS-CoV-2, как другие респираторные вирусы, обычным триггерным фактором, провоцирующим обострение ХОБЛ, или ухудшение состояния больных связано с уникальным влиянием SARS-CoV-2 на уже пораженную слизистую дыхательных путей. Безусловно, этот вопрос требует дальнейшего изучения. В нашем исследовании выявлена прямая взаимосвязь между тяжестью перенесенного COVID-19 и вероятностью обострения ХОБЛ: чем тяжелее протекала НКИ, тем чаще наблюдалось развитие обострения основного заболевания.

Свыше 90% пациентов предъявляли жалобы на одышку. Обнаружена прямая взаимосвязь между тяжестью перенесенной НКИ и частотой жалоб на кратковременные эпизоды усиления одышки: чем больший объем вирусного поражения легких был у пациентов с ХОБЛ в анамнезе, тем чаще они жаловались на эпизоды усиления одышки, что, в свою очередь, приводило к учащению использования КДБД ( $p < 0,01$ ). Употребление более 6 доз КДБД в сутки рассматривалось нами как один из критериев обострения ХОБЛ, что согласуется с отечественными клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2023 г.)<sup>13</sup>. В группе пациентов с тяжелым вирусным поражением легких, соответствовавшим стадии КТ 3–4, обострение ХОБЛ регистрировалось у 100% больных и сопровождалось злоупотреблением КДБД.

Для анализа функции легких у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID-периоде выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, оценка ДСЛ. По данным спирометрии статистически значимых различий между группами пациентов с ХОБЛ не обнаружено. Но при анализе результатов бодиплетизмографии выявлены выраженные изменения остаточного объема легких и удельного сопротивления дыхательных путей в группе пациентов, перенесших тяжелое вирусное поражение легких (КТ 3–4), что указывало на наличие у таких больных гиперинфляции легких и на затруднение их опорожнения. При оценке газообменной функции обнаружено, что в группе больных ХОБЛ, вирусная инфекция у которых

протекала с поражением 50% легких и более, имелось выраженное снижение ДСЛ и  $PaO_2$ , в отличие от тех пациентов, которые переносили НКИ в более легкой форме.

Примечательно, что большая часть пациентов как 2-й (КТ 1–2), так и 3-й группы (КТ 3–4) не имела рентгенологических остаточных признаков вирусного поражения легких. На наш взгляд, выявленные функциональные изменения у пациентов с ХОБЛ после тяжелого течения НКИ свидетельствуют о присоединении гипоксической ДН к уже существующей вентиляционной недостаточности и могут способствовать прогрессированию и ухудшению течения основного заболевания.

Кроме того, ситуация у лиц 2-й и 3-й группы может усугубляться поздними сосудистыми осложнениями, обусловленными нарушениями в системе гемостаза. При анализе показателей коагулограммы мы отметили статистически и клинически значимое повышение уровня D-димера и снижение АЧТВ в 3-й группе (КТ 3–4), что свидетельствует о более высоких рисках тромбозомболических осложнений у данной категории пациентов даже спустя 6 месяцев после перенесенной НКИ.

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 ухудшала течение ХОБЛ: количество пациентов с клиническими группами А (20,6%), В (38,2%), С (23,5%) после перенесенной НКИ уменьшилось до 4,3%, 28,3% и 10,9% соответственно. В то же время количество пациентов клинической группы D увеличилось с 17,7% до 56,5%, что стало причиной усиления медикаментозной базисной терапии основного заболевания.

Вирусное поражение легких у больных ХОБЛ (соответствовавшее КТ 1 и более) было ассоциировано с усилением влияния ХОБЛ на жизнь пациентов по тесту CAT, а также с ухудшением качества жизни, снижением толерантности к физической нагрузке, нарастанием тревожности и депрессии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перенесенная новая коронавирусная инфекция оказывает влияние на течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), ухудшая качество жизни пациентов и повышая риски дальнейших обострений, что, в свою очередь, требует пересмотра базисной терапии в пост-COVID-периоде. Больным ХОБЛ, перенесшим COVID-19 с вирусным поражением легких, требуется проводить более тщательный и длительный контроль показателей коагулограммы и диффузионной способности легких. Пациенты, у которых было вирусное поражение легких, соответствовавшее КТ 3–4, нуждаются в длительном курсе психологической помощи в связи с выраженными симптомами тревожности и депрессии.

## Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Алекперов Р.И. — обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, написание текста; Макарьянц Н.Н. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Чушкин М.И. — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных; Абукиров А.Ф. — отбор и обследование пациентов, сбор клинического материала; Кудрявцева Э.З. — отбор, обследование и лечение пациентов, сбор клинического материала; Абдуллаев Р.Ю. — обследование пациентов, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Alekperov, R.I. — thematic publications reviewing, study design, patient selection, examination and management, clinical material collection, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing, text of the article; Makaryants, N.N. — study design, data analysis and interpretation, text of the article, approval of the manuscript for publication; Chushkin, M.I. — study design, data analysis

<sup>13</sup> Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Ардашева Т.В., Белевский А.С. и др.; МОО «Российское респираторное общество», РОО «Российское научное медицинское общество терапевтов». Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации.

and interpretation; Abubikirov, A.F. — patient selection and examination, clinical material collection; Kudryavtseva, E.Z. — patient selection, examination and management, clinical material collection; Abdullayev, R.Yu. — patient examination, clinical material collection, data analysis and interpretation.

### Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.  
The authors declare no conflict of interest.

### Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.  
The authors declare that there was no external funding in conducting the study.

### Этическое утверждение / Ethics approval

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов и/или их законных представителей.  
The study was conducted with the informed consent of the patients themselves and/or the legal representatives of the patients.

### Об авторах / About the authors

Алекперов Руслан Исрайылович / Alekperov, R.I. — аспирант 3-го года обучения врач-пульмонолог ФГБНУ «ЦНИИТ», врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: AlekperovVra4ebnik@gmail.com

Макарьянц Наталья Николаевна / Makaryants, N.N. — д. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, врач-пульмонолог ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 6455-6060. <https://orcid.org/0000-0002-6390-8759>. E-mail: makaryantz@yandex.ru

Чушкин Михаил Иванович / Chushkin, M.I. — д. м. н., ведущий научный сотрудник Центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания, врач функциональной диагностики ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2568-6781. <https://orcid.org/0000-0001-8263-8240>. E-mail: mchushkin@yandex.ru

Абубикиров Анвер Фатихович / Abubikirov, A.F. — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ», врач-пульмонолог ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. E-mail: abubik\_1@mail.ru

Кудрявцева Эльвира Зуферовна / Kudryavtseva, E.Z. — к. м. н., заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая отделением пульмонологии, врач-пульмонолог ГАУЗ «ГКБ № 16» г. Казани. 420039, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Гагарина, д. 121. E-mail: elk-a@mail.ru

Абдуллаев Ризван Юсиф оглы / Abdullayev, R.Yu. — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии, заведующий лабораторией биохимии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4535-2302. <https://orcid.org/0000-0002-9105-9264>. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кудрявцева Э.З. Особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов с различными фенотипами заболевания: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2022: 55–96. Kudryavtseva E.Z. Features of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in patients with different phenotypes of the disease: Dissertation for candidate of medical sciences. M.; 2022: 55–96. (in Russian). URL: <https://critub.ru/wp-content/uploads/Na-sajt-Dis-KUDRYAVTSEVA-E.Z..pdf> (дата обращения — 21.01.2024).
2. Leung J.M., Yang C.X., Tam A., Shaipanich T. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020;55(5):2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020
3. Alqahtani J.S., Oyelade T., Aldhahir A.M., Alghamdi S.M. et al. Prevalence, 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):e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147
4. Pardhan S., Wood S., Vaughan M., Trott M. The risk of COVID-19 related hospitalisation, intensive care unit admission and mortality in people with underlying asthma or COPD: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:668808. DOI: 10.3389/fmed.2021.668808
5. Rajabi H., Mortazavi D., Konyalilar N., Aksoy G.T. et al. Forthcoming complications in recovered COVID-19 patients with COPD and asthma; possible therapeutic opportunities. *Cell Commun. Signal.* 2022;20(1):173. DOI: 10.1186/s12964-022-00982-5
6. Wilson S.H., Cooke N.T., Edwards R.H., Spiro S.G. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax.* 1984;39(7):535–8. DOI: 10.1136/thx.39.7.535
7. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x 

Поступила / Received: 21.11.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.02.2024