

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

На правах рукописи

Алекперов Руслан Исрайылович

**Особенности течения хронической обструктивной болезни легких и
бронхиальной астмы у больных, перенесших инфекцию,
вызванную вирусом SARS-CoV-2**

3.1.29. Пульмонология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Макарьянц Наталья Николаевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 COVID-19	15
1.1.1 Эпидемиология вирусов SARS-CoV и MERS-CoV	15
1.1.2 Характеристика COVID-19 и эпидемиология	17
1.1.3 Современные представления о патогенезе и течении COVID-19	20
1.1.4 Постковидный синдром	26
1.1.5 Функциональные нарушения в постковидном периоде	29
1.2 Бронхиальная астма	32
1.2.1 Эпидемиология бронхиальной астмы	32
1.2.2 Современные представления об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы	33
1.2.3 Обострения БА. Влияние вирусных заболеваний на течение БА	37
1.3 Хроническая обструктивная болезнь легких	40
1.3.1 Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких	40
1.3.2 Современные представления об этиологии и патогенезе ХОБЛ	41
1.3.3 Обострения ХОБЛ. Влияние вирусных заболеваний на течение ХОБЛ	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	50
2.1 Дизайн исследования	50
2.2 Характеристика пациентов, включенных в группы исследования	54
2.3 Физикальное обследование	57
2.4 Тест 6-минутной ходьбы	59
2.5 Лабораторное обследование	61

2.6 Функциональные методы обследования	61
2.7 Рентгенологическое обследование	63
2.8 Оценка качества жизни и уровня депрессии	64
2.9 Статистическая обработка	69
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	71
3.1 Клиническая характеристика пациентов с ХОБЛ	71
3.2 Оценка клинических характеристик пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19 различной степени тяжести	74
3.3 Оценка лабораторных показателей пациентов с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести.....	78
3.4 Оценка функциональных показателей пациентов с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести.....	81
3.5 Оценка качества жизни, выраженности симптомов, уровня депрессии и тревожности у пациентов с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести	84
3.6 Резюме по главе 3	85
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	90
4.1 Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой.....	90

4.2 Оценка клинических характеристик пациентов с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести.....	95
4.3 Оценка лабораторных показателей пациентов с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести.....	100
4.4 Оценка функциональных показателей пациентов с бронхиальной астмой и перенесенной вирусной инфекцией различной степени тяжести в постковидный период.....	102
4.5 Оценка качества жизни, выраженности симптомов, уровня депрессии и тревожности у пациентов с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести	105
4.6 Резюме по главе 4.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В течение нескольких лет COVID-19 являлся одной из ведущих причин высокой смертности во всем мире [82]. За период с марта 2020 г. по май 2024 г. новой коронавирусной инфекцией в мире переболело свыше 775 миллионов человек, из которых 7 миллионов скончались [85]. По данным Федеральной службы государственной статистики, в Российской Федерации за тот же период зарегистрировано 24 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2, из них более 400 тыс. – летальных [82].

Учитывая высокую тропность вируса SARS-CoV-2 к эпителиальным клеткам легких, по заключению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Министерства здравоохранения Российской Федерации, пациенты с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) были отнесены к группам с коморбидным статусом и высоким риском тяжелого течения COVID-19 [36]. В ранних публикациях, доступных на начальном этапе пандемии, приводились данные исследований, в которых сообщалось о более тяжелом течении и худшем прогнозе новой коронавирусной инфекции (НКИ) у пациентов с ХОБЛ и у курильщиков по сравнению с некурящими пациентами [129]. По мере роста масштабов пандемии и накопления клинического опыта стали появляться результаты многоцентровых исследований, включая собственные наблюдения, систематические обзоры и метаанализы. В этих публикациях сообщается, что пациенты с ХОБЛ имеют более высокие риски тяжелого течения COVID-19 и госпитализации в отделения интенсивной терапии. Летальность и риск осложнений хронических заболеваний среди пациентов с ХОБЛ существенно выше, чем в группе без ХОБЛ [24]. В ряде публикаций китайских ученых отмечается, что у пациентов с аллергической бронхиальной астмой течение COVID-19, как правило, легкое, в отличие от пациентов с неаллергическим и смешанным фенотипом БА.

В исследованиях, проведенных в Российской Федерации и странах Европейского Союза, было высказано предположение, что тяжесть COVID-19 у

пациентов с БА может зависеть от эндотипа заболевания (Th2- и не-Th2-тип воспаления), уровня контроля симптомов, а также от факта приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) до заболевания новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с не-T2-типом воспаления, низким уровнем контроля симптомов БА и получающие СГКС имели более высокий риск инфицирования и летального исхода, чем пациенты без БА или с контролируемым течением заболевания, получающие терапию без СГКС [45].

С 2019 года накоплен опыт наблюдения за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести и в разные временные периоды [124]. Сообщается о достаточно вариабельной распространенности постковидного синдрома – от 10 до 50 %, что связано с трудностями терминологической классификации и интерпретации выявляемых жалоб и отклонений по результатам обследований как последствий COVID-19 [115]. Со стороны респираторной системы одними из наиболее частых жалоб являлись одышка и кашель [124].

Несмотря на важность уже полученных данных, с точки зрения пульмонолога наибольший интерес представляет анализ течения основного заболевания (бронхиальной астмы и ХОБЛ) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а именно: изменяется ли степень тяжести заболевания, возникает ли необходимость в усилении базисной терапии, оказывает ли перенесенный COVID-19 влияние на характер БА и ХОБЛ и может ли иметь отдаленные последствия для пациента. В имеющихся научных публикациях содержатся отдельные сведения по этому вопросу. Так, отечественные и европейские исследования показали, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с БА достоверно увеличивает риск обострений и ухудшает контроль над симптомами заболевания [154]. В отношении течения ХОБЛ в пост-COVID периоде установлено учащение обострений и повышение частоты госпитализаций [65].

Однако проведенные исследования не включали углубленного анализа функции легких с использованием бодиплетизмографии, оценки диффузионной способности легких и силы дыхательной мускулатуры. Не рассматривался также

вопрос зависимости течения ХОБЛ и БА от степени тяжести перенесенной НКИ и объема применяемой терапии. Возможно, что использование системных глюкокортикостероидов (СГКС) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в остром периоде вирусной инфекции SARS-CoV-2 могло повлиять на характер течения основного заболевания в пост-COVID периоде.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время научные данные по течению ХОБЛ и БА у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, требуют дальнейшего уточнения и детализации подходов к ведению данной категории пациентов. На наш взгляд, значительный научный интерес представляет анализ особенностей течения хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от степени тяжести вирусной инфекции и объема проводимой этиотропной и патогенетической терапии, включая противовирусные препараты, системные глюкокортикостероиды и генно-инженерные биологические препараты.

Степень разработанности темы исследования

Проведенный анализ литературных данных показал, что, несмотря на распространенность COVID-19 среди пациентов с бронхолегочными заболеваниями, большая часть научных исследований посвящена течению новой коронавирусной инфекции у пациентов с ХОБЛ и БА.

Имеющиеся научные работы по изучению характера течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких представлены без учета степени тяжести перенесенной НКИ и проводимой во время болезни терапии. Также не было проведено научных исследований, где выполнялась полноценная комплексная оценка клинико-лабораторных показателей в сочетании с расширенным анализом данных функции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в постковидном периоде.

В ходе многоцентровых исследований было установлено, что НКИ приводит к учащению вирусно-бактериальных осложнений ХОБЛ и, как следствие, к более

тяжелым и длительным периодам обострения хронической обструктивной болезни легких с дальнейшим ухудшением качества жизни пациентов [151].

В процессе изучения влияния COVID-19 на течение БА были получены результаты, утверждающие, что ранее перенесенная вирусная инфекция SARS-CoV-2 способствует обострению бронхиальной астмы, а также достоверно ухудшает контроль над симптомами [154]. Ухудшение течения БА в виде увеличения частоты обострений и госпитализаций, потеря контроля над симптомами заболевания имеют серьезные последствия как для пациента (развитие дыхательной недостаточности, нежелательные явления от проводимой терапии), так и для системы здравоохранения (экономические потери от госпитализаций и лекарственного обеспечения населения) [37].

Однако, остаются нерешенными вопросы по дальнейшему ведению пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой после перенесенной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в постковидном периоде.

Цель исследования

Оптимизация ведения пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в постковидном периоде путем изучения особенностей течения заболеваний в зависимости от тяжести перенесенной вирусной инфекции.

Задачи исследования

1. Оценить характер течения ХОБЛ, клинико-лабораторные показатели у пациентов, перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2 различной степени тяжести.
2. Оценить характер течения бронхиальной астмы, клинико-лабораторные показатели у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести.
3. Изучить параметры функций легких (газообменную, вентиляционную и силу дыхательных мышц) у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, перенесших COVID-19 разной степени тяжести.

4. Провести анализ качества жизни и уровня депрессии у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, перенесших новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести в постковидном периоде.

5. Разработать научно обоснованный алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой с определением объема необходимой базисной терапии в постковидном периоде.

Научная новизна

Впервые изучено влияние COVID-19 на клиническое течение бронхиальной астмы и ХОБЛ в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции и объема используемой терапии в остром периоде болезни: противовирусной, СГКС, ГИБП. Установлено, что чем тяжелее протекала новая коронавирусная инфекция, тем больше существовала вероятность прогрессирования и развития обострения основного заболевания.

Впервые дана расширенная комплексная оценка функционального состояния легких: вентиляционной, газообменной, силы дыхательных мышц у больных ХОБЛ и БА в постковидном периоде в зависимости от тяжести перенесенной инфекции. Выявлено достоверное ухудшение функциональных показателей легких у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Установлено отрицательное влияние вирусной инфекции SARS-CoV-2 на качество жизни у больных ХОБЛ и БА. Среди пациентов со средним и тяжелым течением COVID-19 зафиксированы высокие баллы по опросникам EQ-5D, CAT, АСТ и шкале mMRC.

Впервые разработан научно обоснованный алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой в постковидном периоде в зависимости от степени тяжести перенесенной вирусной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования показали клиничко-лабораторные, функциональные нарушения, а также снижение качества жизни, повышение уровня тревоги и

депрессии, характеризующие особенности течения бронхообструктивных заболеваний в пост-COVID периоде в зависимости от тяжести перенесенной НКИ. На основании полученных результатов разработаны алгоритмы наблюдения и ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой в пост-COVID периоде.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование было проведено на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» и ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ в период с 2021 по 2024 годы. В данной работе решалась задача по стандартизации и оптимизации ведения пациентов с БА и ХОБЛ. Выполнена оценка клиничко-лабораторных и функциональных показателей у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой в пост-COVID периоде. Все обратившиеся за медицинской помощью лица с бронхообструктивным синдромом и указаниями на перенесенную новую коронавирусную инфекцию различной степени тяжести давностью не более 12 месяцев (по критерию Long-haul COVID) проходили комплексное обследование, включающее: сбор анамнеза, оценку клинических симптомов и синдромов, оценку функциональных параметров легких, легочного газообмена, газового состава крови, КТ-картины по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), лабораторных показателей: общего анализа крови с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимического анализа крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ). Проводился анализ параметров коагулограммы, таких как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, D-димер и международное нормализованное отношение (МНО). Для оценки функции легких всем пациентам были выполнены спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких, силы дыхательных мышц. Учитывались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), средняя объемная скорость форсированного выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75), индекс Тиффно,

общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), общее бронхиальное сопротивление (R-TOT), диффузионная способность легких, скорректированная по гемоглобину (DLCOc SB), показатель трансфер коэффициента диффузии (DLCO/VA), сила дыхательных мышц максимального инспираторного давления в ротовой полости (P_Imax), парциальное давление кислорода в крови (PaO₂). В качестве должных величин использовали данные, рекомендованные Европейским респираторным обществом (European Respiratory Society, ERS) и Американским торакальным обществом (American Thoracic Society, ATS) [120, 128]. Статистическая обработка выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ с помощью программы IBM SPSS Statistics v27. Данные представлены как медиана (нижний квартиль – верхний квартиль) для количественных переменных. Для номинальных признаков использовалось вычисление долей и процентного соотношения. Достоверность различий количественных показателей определяли при помощи Н-критерия Крускала-Уоллеса. Различия долей и процентного соотношения определяли с помощью хи-квадрата. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 способствует обострению ХОБЛ у 70% пациентов и утяжелению ХОБЛ в виде перехода из клинической группы А, В, С в клиническую группу D при легком течении COVID-19 – на 41,6%, при среднетяжелом течении – на 56,3%, и при тяжелом течении – на 3 случаев из 4.
2. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию обострения у 79% больных бронхиальной астмой, ухудшению контроля над симптомами БА у 92% исследуемых пациентов и утяжелению течения основного заболевания на 28,6% при легком течении COVID-19, на 35,3% при среднетяжелом течении и в 2 случаях из 6 при тяжелом течении в постковидном периоде.
3. Вирусная инфекция SARS-CoV-2, в зависимости от степени тяжести, отрицательно влияет на показатели бодиплетизмографии, диффузионной

способности легких и силы дыхательных мышц у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой в постковидном периоде.

4. Перенесенная новая коронавирусная инфекция средней и тяжелой степени тяжести негативно влияет на качество жизни, уровень тревоги и депрессии у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой в постковидном периоде.

5. Разработан алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой в пост-COVID периоде в зависимости от тяжести перенесенной инфекции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.29. Пульмонология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности паспорта научных специальностей ВАК (медицинские науки) в пунктах: п. 1. Изучение органов дыхания в эксперименте и у человека с использованием инструментальных методов исследований и п. 5. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается объемом клинических, лабораторных и функциональных исследований 96 больных с использованием методов диагностики и статистического анализа. Научные выводы обоснованы и вытекают из поставленных задач. Результаты диссертации представлены на XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в Москве в 2023 году, на III Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» в Москве в 2023 году, на XII конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров в Санкт-Петербурге в 2023 году, на XXIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием в ФГБНУ «ЦНИИТ» в Москве в 2024 году.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработаны практические рекомендации по оптимизации ведения пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, перенесших COVID-19. Были разработаны алгоритмы ведения пациентов данных групп заболеваний в зависимости от тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции и внедрены в работу отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ».

Связь темы диссертационной работы с планом научных работ организации

Диссертационная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы отдела дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ «Особенности течения ХОБЛ и бронхиальной астмы у больных, перенесших COVID-инфекцию» (с 2021 по 2024 гг.).

Личный вклад автора

В исследовании автор лично планировал, проводил поиск и анализ литературы в соответствии с тематикой работы, лично курировал пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, выполнял физикальное обследование, анкетирование, собирал и обобщал все данные лабораторного и функционального обследования, проводил статистическую обработку и анализ полученных результатов исследований, ориентированных на оценку функции респираторной системы и психоэмоционального статуса, подводил итоги исследования и представлял их в публикациях.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, из которых 3 статьи в журналах, входящих в перечень рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 – с научными результатами диссертационного исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, двух глав с изложением результатов исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 156 источников, из них 55 отечественных и 101 зарубежных. Работа иллюстрирована 25 рисунками, 41 таблицей.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 COVID-19

1.1.1 Эпидемиология вирусов SARS-CoV и MERS-CoV

Коронавирусы (Coronaviridae) – это семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных резервуаров инфекции), так и человека. На май 2020 года известно около 45 видов данного вируса [16]. Подсемейство Orthocoronavirinae, объединяющее в себе оболочечные РНК-вирусы, может вызывать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного синдрома – ТОРС (с англ. Severe acute respiratory syndrome, SARS) [3]. Свое название вирус получил в связи со внешним строением, изученным с помощью электронной микроскопии учеными Джунью Алмейдой и Дэвидом Тирреллом. Характерным внешним видом вирионов является наличие больших выступов на поверхности, напоминающих солнечную корону [149]. Источником коронавирусной инфекции могут быть как млекопитающие (человек, кошки, собаки, крупный рогатый скот, летучие мыши, свиньи), так и некоторые птицы [9]. Первые случаи подтвержденного заражения коронавирусной инфекцией человека были зарегистрированы в 1965 году, когда Д. Тиррелл из отделяемого носоглотки пациента, болеющего ОРВИ, выделил вирус. А уже первый случай поражения желудочно-кишечного тракта был зафиксирован в 1975 году Э. Каулом и С. Кларком, которые выделили коронавирус из каловых масс ребенка, страдающего энтероколитом.

До 2002 года вирусы семейства Coronaviridae не беспокоили человечество, однако в конце того года был зафиксирован резкий рост атипичной пневмонии в провинции Гуандун Китайской Народной Республике (КНР), который проявлялся лихорадкой выше 38,0°C, головной болью, выраженной общей слабостью, миалгией и непродуктивным кашлем с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) [127]. Возбудителем, способствующим

развитию вирусного поражения легких с быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью, являлся SARS-CoV. Заболевание распространялось крайне быстро: в течение 2 месяцев вирус проник во Вьетнам и Гонконг, а в 2003 году был зафиксирован уже в 29 странах по всему миру [89]. Всего было зарегистрировано более 8000 случаев заражения вирусом SARS-CoV, из которых 774 закончились летальным исходом, что составило около 10% от общего числа больных. Наиболее пострадавшими странами стали КНР, Гонконг, Тайвань, Сингапур и Канада [134]. Уже тогда научное сообщество пыталось выявить клинико-лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции для оптимизации ведения пациентов и ранней диагностики тяжелого течения. Были выявлены закономерности лабораторных исследований, которые характеризовались следующим: чем выраженнее лимфопения, тем выше вероятность тяжелого течения заболевания, а увеличение абсолютного количества нейтрофилов в общем анализе крови в наибольшем количестве случаев было связано с развитием бактериальной инфекции (пневмония и/или сепсис) [102]. Факторами риска, способствующими тяжелому течению коронавирусной инфекции, являлись пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, заболевания органов дыхания. Лечение ТОРС было эмпирическим, но основными препаратами для лечения были системные глюкокортикостероиды, рибавирин и комбинация лопинавир/ритонавир (торговое название Калетра). Уже после вспышки инфекции рибавирин и Калетра были признаны неэффективными в лечении коронавирусной инфекции. В июле 2003 года, в ходе ограничительных мер и профилактики дальнейших заражений, последний случай естественного SARS-CoV был зафиксирован на Тайване [134].

Следующая вспышка коронавирусной инфекции, произошедшая в 2012 году, получила название ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS) [16]. Первые случаи заболевания новым вирусом стали поступать из Саудовской Аравии осенью 2012 года. В ноябре 2012 года была опубликована первая подробная статья о MERS [111]. На 2015 год вирус был распространен в 23 странах, включая страны Азии, Африки и Европы. Было

зафиксировано более 1154 подтвержденных случаев заболевания, из которых 431 завершился летальным исходом, что составляет около 40% от общего числа заразившихся. У данного вида коронавируса также имелись характерные клинические синдромы: у большинства пациентов развивались нарушения желудочно-кишечного тракта и угрожающая жизни почечная недостаточность [80]. По лабораторным методам исследования наблюдались лейкопения с выраженной лимфопенией [137]. Факторами риска, способствующими тяжелому течению коронавирусной инфекции, были также пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания дыхательной системы, сахарный диабет, хроническая болезнь почек С3А класса и более. На 2024 год вакцинации против MERS-CoV не существует, и проводимое лечение представляет собой симптоматическую терапию. Терапия системными глюкокортикостероидами и противовирусными препаратами (рибавирин, Калетра) не улучшала исход заболевания, однако есть данные о положительном исходе при раннем применении ЭКМО у пациентов с дыхательной недостаточностью [83]. Последняя вспышка MERS-CoV была зафиксирована в 2018 году, когда было выявлено 75 случаев заражения. Единичные случаи заражения коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома регистрировались вплоть до 2020 года [122]. В настоящий момент заболевания MERS являются редкими одиночными случаями заражения, а в условиях пандемии COVID-19 новых зарегистрированных эпизодов заболевания не было.

1.1.2 Характеристика COVID-19 и эпидемиология

В декабре 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка респираторной инфекции в городе Ухань, которая часто осложнялась развитием пневмонии тяжелого течения [79]. Эта инфекция была классифицирована как новая коронавирусная инфекция (НКИ), возбудителем которой являлся вирус SARS-CoV-2. В связи с быстрым распространением вируса по всему миру, несмотря на ограничительные меры в КНР, и крайне агрессивным течением с частым развитием острого респираторного дистресс-синдрома, 11 марта

2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию НКИ [152]. Было решено назвать болезнь, вызванную вирусом SARS-CoV-2, COronaVirus Disease (COVID-19) [123]. Первый случай новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации был зарегистрирован 31 января 2020 года у туристов из КНР, провинции Хубэй. На май 2024 года во всем мире число случаев заражения COVID-19 составило более 775 миллионов человек, из которых 7 миллионов завершились летальным исходом, что составляет около 0,90% смертности [85]. Если рассматривать показатель смертности по данным ВОЗ до появления и массового распространения штамма «Омикрон», то выявим, что процент неблагоприятных исходов COVID-19 был в два раза выше и составил около 1,99% (заболеваемость – 256 миллионов человек; смертность – 5 миллионов человек). Главной особенностью, которая отличала данный вирус от своих предшественников, являлась способность к быстрому распространению.

Вирус SARS-CoV – вирус с одноцепочечной РНК положительной полярности, покрытый белковой оболочкой. Относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus. По классификации ВОЗ, включающей такие параметры, как патогенность, контагиозность и отношение к нейтрализующей активности антител, первые штаммы SARS-CoV-2, начиная с уханьского вируса, относятся к группе, вызывающей обеспокоенность (VOC – variant of concern). Начиная с штамма Омикрон и все последующие вирусы SARS-CoV-2 относят к группам, вызывающим интерес (VOI – variant of interest) и находящимся под наблюдением (VUM – variant under monitoring) [36].

Входными воротами для возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителий желудочно-кишечного тракта. В первичных клетках-мишенях для вируса главными распознавательными элементами являются рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа, которые находятся на поверхности цитоплазматической мембраны, где через активацию S-протеина вируса и запуск механизма инвазии SARS-CoV-2 проникает в клетку. Однако следует учитывать, что рецепторы АПФ2 находятся на многих клетках организма человека, в том числе альвеолоцитах II типа, клетках эндотелия сосудов,

энтероцитах тонкой кишки, макрофагах, гладкой мускулатуре артерий, в клетках головного мозга, сердца, надпочечников. Однако наибольшее количество рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II типа находится на клетках нижних дыхательных путей. Также в связи с поражением других органов и тканей, не имеющих на своей поверхности рецепторы АПФ2, предполагается возможная роль других рецепторов, участвующих в процессе инвазии SARS-CoV-2, в частности CD147+. Обсуждается вопрос поражения иммунокомпетентных клеток и органов, вероятнее всего специфического характера, с дальнейшим апоптозом и пироптозом этих клеток, что впоследствии приводит к неблагоприятной в прогностическом плане лимфопении, описанной еще при первой вспышке SARS-CoV [36].

Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней, в среднем 4–7 суток. Наиболее частыми симптомами в клинической картине являются повышение температуры тела, головная боль, миалгии, артралгии, кашель без выделения мокроты, утомляемость, боль в горле, насморк, нарушение функций желудочно-кишечного тракта (диспепсия, тошнота, рвота, диарея) [55].

Главным критерием диагностики, подтверждающим COVID-19, является выделение РНК вируса SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в материале. Из МАНК используется метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве материала может быть использована слизь носоглотки и ротоглотки, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость (БАЛ) [36].

Патологоанатомическая картина внутренних органов, пораженных во время COVID-19, не имеет патогномоничных макроскопических признаков, однако имеются некоторые морфологические изменения, проявляющиеся при новой коронавирусной инфекции. В случаях вирусного поражения легких с выраженной дыхательной недостаточностью клинически отмечается картина, характерная для диффузного альвеолярного повреждения (острого респираторного дистресс-синдрома, ОРДС): диффузное уплотнение легочного интерстиция в сочетании с резким полнокровием. Имеются явления выраженного альвеолярно-геморрагического синдрома и поражения сосудистой системы легких.

Особенностью ОРДС при COVID-19 является пролонгация и асинхронность двух фаз – экссудации и пролиферации. Макроскопически легкие увеличены в массе и объеме, плотной консистенции, безвоздушные, с блестящей поверхностью, вишневого цвета. При надавливании с поверхности пораженных легких стекает трудно выдавливаемая темно-красная жидкость. Также с большой частотой встречаются обтурирующие тромбы, геморрагические инфаркты при интактных крупных бронхах и трахее. Характер патоморфологических изменений в легких при легком течении новой коронавирусной инфекции неизвестен из-за благоприятного исхода заболевания [36]. Что касается других органов, то по результатам исследований при трансмиссионной электронной микроскопии в цитоплазме эндотелиальных клеток почек, сердца и головного мозга был обнаружен коронавирус. Также вирус SARS-CoV-2 был идентифицирован в лимфоцитах, что является прямым доказательством коронавирус-опосредованной гибели иммунных клеток [14].

1.1.3 Современные представления о патогенезе и течении COVID-19

В развитии воспалительного процесса при COVID-19 играют роль множество различных защитных клеток и провоспалительных цитокинов, однако среди них выделяют «основных» участников воспаления, от количества и уровня активности которых зависит тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [136]. Среди них Т-хелперы 1 и 17 типов (Th1- и Th17-типы). В период заболевания уровень Т-лимфоцитов в крови снижается, так как они находятся в участках воспаления. Предиктором неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции являлся минимальный уровень относительного содержания Т-хелперов (CD3+ CD4+) в периферической крови в острый период болезни. В дальнейшем при выздоровлении относительное количество Т-хелперов соответствовало нормальному диапазону [13].

Что касается интерлейкинов, то они играют важную роль в течении COVID-19. Так, интерлейкин (ИЛ) – 6 является наиболее значимым и ассоциирован с

высоким риском тяжелого течения COVID-19. В ряде исследований было продемонстрировано, что риск тяжелого течения COVID-19 возрастает при уровне ИЛ-6 более 55 пг/мл, а риск летального исхода – при уровне ИЛ-6 более 80 пг/мл [15]. Среди активных провоспалительных цитокинов также значимую роль играет ИЛ-1 β , активирующий инфламмосомы и способствующий высвобождению других цитокинов, таких как ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). ИЛ-1 β играет важную роль в развитии лихорадки, боли и других системных проявлений COVID-19 [108].

Также важную роль играет хемокин ИЛ-8, привлекающий нейтрофилы в очаг воспаления. Повышенные уровни ИЛ-8 способствуют нейтрофильному воспалению в легких, повреждению альвеол и развитию ОРДС. Среди противовоспалительных интерлейкинов, влияющих на течение НКИ, стоит отметить ИЛ-10, ведь он может оказывать как защитное, так и патогенное действие при COVID-19. На ранних стадиях инфекции ИЛ-10 может способствовать подавлению чрезмерного воспаления, но на поздних стадиях он может угнетать адаптивный иммунный ответ и способствовать персистенции вируса в организме. Также следует отметить, что концентрация таких интерлейкинов, как ИЛ-17 и ИЛ-18, коррелирует с увеличением степени повреждения легких, с развитием тяжелой формы COVID-19, особенно с прогрессированием ОРДС и ассоциируется с риском летальных исходов.

Среди других групп цитокинов обращает на себя внимание ФНО- α , который участвует в регуляции воспаления, апоптоза и иммунного ответа. Он способствует активации эндотелия, повышению проницаемости сосудов и стимуляции выработки других цитокинов. Повышение уровня ФНО- α связано с тяжестью заболевания и развитием ОРДС при COVID-19. При развитии так называемого «цитокинового шторма» с синдромом активации макрофагов (САМ) выделяется еще большее количество медиаторов воспаления с дальнейшим «самоусилением» воспаления и постоянным хемотаксисом в участки активного процесса. Среди них: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-

макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), ФНО- α , ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α) [36].

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции зависят от течения заболевания. Выделяют 5 клинических вариантов НКИ:

1. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) верхних дыхательных путей.
2. Вирусное поражение легких без дыхательной недостаточности.
3. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с вирусным поражением легких.
4. Септический (инфекционно-токсический) шок.
5. ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), тромбозы и тромбоемболии.

Также COVID-19 классифицируют по степеням тяжести:

Легкое течение: повышение температуры тела менее 38°C, отсутствие критериев среднего и тяжелого течения и вирусного поражения легких.

Среднетяжелое течение: повышение температуры тела более 38°C, частота дыхательных движений (ЧДД) более 22 в минуту, одышка при минимальной физической нагрузке, наличие рентгенологических признаков вирусного поражения легких по данным компьютерной томографии до 50%, снижение уровня сатурации крови (SpO₂) ниже 95%, повышение уровня С-реактивного белка в крови более 10 мг/л.

Тяжелое течение: ЧДД более 30 в минуту, SpO₂ ниже 93%, индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂) менее 300 мм рт. ст., нестабильные показатели гемодинамики, наличие рентгенологических признаков вирусного поражения легких по данным компьютерной томографии более 51%, снижение уровня сознания, повышение уровня лактата артериальной крови выше 2 ммоль/л, более 2 баллов по шкале динамической оценки органной недостаточности (qSOFA).

Крайне тяжелое течение: стойкая фебрильная лихорадка, развитие ОРДС с необходимостью проведения инвазивной респираторной поддержки (ИВЛ),

наличие полиорганной недостаточности, септического шока и наличие рентгенологических признаков критического уровня вирусного поражения легких (>75%) и/или картины ОРДС по данным компьютерной томографии.

Характерной лабораторной картиной COVID-19 является наличие изменений в общем анализе крови, таких как лимфопения при нормальных показателях лейкоцитов. Прогностически менее благоприятным является появление лейкопении в сочетании с лимфопенией. Одним из важных показателей крови, который указывает на активность инфекционного процесса и коррелирует с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции, является уровень С-реактивного белка в крови (СРБ). Увеличение уровня СРБ сочетается с увеличением СОЭ, интерлейкина-6, 10, фактора некроза опухоли – альфа [19]. В анализе коагулограммы значительное повышение уровня D-димера наблюдается у пациентов с тяжелым течением НКИ и тромбоэмболическими осложнениями [38]. Также у пациентов с COVID-19 был выявлен повышенный уровень фибриногена. Повышенный уровень данного показателя коррелирует с чрезмерным воспалением, большей тяжестью заболевания и госпитализацией в отделение интенсивной терапии [73]. Снижение фибриногена ниже нормальных значений и превышение уровня 9,0 г/л в равной степени являются предикторами неблагоприятного исхода у больных COVID-19 [31]. В ряде исследований было выявлено, что у критически больных пациентов с пневмонией COVID-19, требующих инвазивной механической вентиляции легких, клеточный состав бронхоальвеолярной жидкости в основном состоял из нейтрофилов и макрофагов. Процентное содержание макрофагов коррелировало с неблагоприятным исходом [72].

Относительно того, как новая коронавирусная инфекция влияет на функции легких, было выявлено, что по данным спирометрии преобладают рестриктивные нарушения со снижением жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). При COVID-19 отмечается снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ), определяемой по бодиплетизмографии [119]. При сравнении тяжелых и нетяжелых

случаев НКИ у пациентов с вирусным поражением легких была более высокая частота нарушения ДСЛ и более выраженное снижение ОЕЛ, а также отмечалось снижение проходимого расстояния по результатам теста 6-минутной ходьбы (6MWD) [107]. В период раннего восстановления наиболее частым сохраняющимся функциональным нарушением системы дыхания являлось снижение диффузионной способности легких. Снижение этого показателя было выявлено у 52% пациентов [46].

Рентгенологическая картина COVID-19 имеет свои особенности в зависимости от стадии заболевания. Рентгенологические проявления могут включать в дебюте заболевания усиление легочного рисунка по тяжистому типу за счет утолщения и уплотнения, а позже – отечности стенок бронхов и их стромы в прикорневых, базальных отделах и часто на периферии вдоль реберных поверхностей. Также возможно появление в преимущественно нижних долях и периферических отделах легких «матового стекла». Через 5–8 дней от начала клинических проявлений наблюдаются обширные участки усиления рисунка по мелкосетчатому типу (утолщение междольковых перегородок) со снижением воздушности легочной ткани и более выраженным проявлением матового стекла полисегментарно. В период с 9 дней и далее в периферических отделах легких, преимущественно субплеврально, определяются признаки организуемой пневмонии, такие как матовое стекло, ретикулярные изменения, участки консолидации и тракционные бронхоэктазы. Картина «матового стекла» и консолидации представляют собой изменения, характеризующиеся симптомом «булыжной мостовой» [142]. Далее, в зависимости от степени тяжести НКИ и наличия сопутствующих заболеваний, могут отмечаться изменения по типу утолщения междольковых и внутридольковых перегородок, бронхоэктазий, утолщения плевры [42].

Кроме поражения дыхательной системы, как основной мишени вируса SARS-CoV-2, при новой коронавирусной инфекции также подвергаются отрицательному воздействию сердечно-сосудистая, нервная, мочевыделительная и пищеварительная системы. Для поражения сердечно-сосудистой системы

характерны нестабильность цифр артериального давления, нарушения ритма сердца (наджелудочковая экстрасистолия и фибрилляция предсердий), разрывы атеросклеротических бляшек из-за воспаления сосудистой стенки, развитие тромбозов вследствие выброса биоактивных провоспалительных веществ в кровь. Среди возможных осложнений со стороны сердца и сосудов также отмечают воспаление сердечной мышцы (миокардит) и перикарда (перикардит) [54]. Описаны случаи кардиомиопатии Такоцубо, где на фоне усиления психоэмоционального и соматического стресса, цитокинового шторма и микрососудистой дисфункции, связанной с COVID-19, появляется острая перемежающаяся дисфункция левого желудочка с апикальным расширением сердца и приступом загрудинных болей [40].

Поражение нервной системы при вирусной инфекции SARS-CoV-2 имеет ряд особенностей. Вирус обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и является причиной воспаления сосудистой стенки, что, в свою очередь, приводит к увеличению проницаемости ГЭБ для других инфекционных агентов, в частности менингококка, что в дальнейшем увеличивает риски развития менингококкового менингита [20]. Воспалительный процесс в сосудистой стенке в сочетании с поражением легочной ткани приводит к ухудшению кровоснабжения центральной нервной системы (ЦНС) и развитию/прогрессированию цереброваскулярной болезни, в том числе острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) [84]. Кроме поражения ЦНС при новой коронавирусной инфекции также наблюдается поражение периферической нервной системы (ПНС). Наиболее частым и благоприятным является поражение обонятельных луковиц, проявляющееся гипо- или аносмией. Также были зарегистрированы случаи развития синдрома Гийена-Барре через 11–13 дней после манифестации COVID-19 [33].

Патологическое влияние вируса SARS-CoV-2 на мочевыделительную систему проявляется в виде повреждения эндотелия сосудов, поражения подоцитов и эпителия проксимальных канальцев в сочетании с воздействием на почечную ткань провоспалительных цитокинов, микротромбозов и микроэмболий, что

приводит к развитию острого почечного повреждения (ОПП) и обострению имеющихся хронических заболеваний почек [30].

1.1.4 Постковидный синдром

В ходе естественного течения COVID-19 имеет место несколько вариантов исхода:

1. Полное выздоровление без остаточных явлений.
2. Выздоровление с проявлением ряда долгосрочных последствий перенесенной инфекции в виде постковидного синдрома.
3. Смерть.

Постковидный синдром (пост-COVID, лонг-ковид, long-haul COVID) – это симптомокомплекс, который возникает после острого периода заболевания COVID-19, когда у пациента наблюдаются клинико-лабораторные и рентгенологические признаки выздоровления, но сам пациент не чувствует себя здоровым. Основными симптомами данного состояния являются выраженная слабость, головные боли и головокружения, снижение когнитивных функций, нарушения сна, панические атаки, депрессия, тяжесть в грудной клетке, чувство неполного вдоха, миалгии, артралгии, расстройства терморегуляции, постоянная потливость, длительная потеря или изменения вкуса [116]. Пост-COVID не имеет четких временных границ, однако в ходе дискуссий медицинского сообщества принято решение, что данное состояние – это вышеописанные симптомы, сохраняющиеся от 12 недель до одного года после перенесенной НКИ.

Наибольшему риску развития лонг-ковида подвержены пациенты возрастной группы старше 50 лет, перенесшие тяжелые формы НКИ (в том числе и находившиеся на ИВЛ), а также страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и иммунной систем, ожирением и сахарным диабетом [59].

Спектр дыхательных нарушений в пост-COVID периоде может варьировать от чувства заложенности и стеснения в груди до выраженной одышки при

минимальной физической нагрузке. Распространенность остаточных респираторных симптомов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, составляет 10–30%. Одышка, как один из главных симптомов long-haul COVID, наблюдалась после COVID-19 более чем у половины пациентов. Чаще всего данный симптом встречался у женщин моложе 50 лет. Наиболее вероятными механизмами длительной одышки являются нарушение вентиляционно-перфузионного отношения со снижением диффузионной способности легких и нарушение микроциркуляции в связи с повреждением эндотелия и развитием эндотелиита, возникновением распространенных васкулитов и микротромбозов [12]. Также одним из распространенных респираторных симптомов, сохраняющихся при пост-COVID, является длительный малопродуктивный кашель. У более чем 17% пациентов данная жалоба сохранялась более 12 недель. С большей вероятностью данный симптом наблюдается у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и наличием остаточных явлений по результатам КТ ОГК (субплевральные ретикулярные изменения, бронхиоло- и бронхоэктазы, пневматоцеле). Среди причин развития длительного малопродуктивного кашля выделяют длительный воспалительный ответ в бронхах, наличие поврежденных клеток эпителия бронхов, перерастяжение легочной ткани и раздражение механорецепторов трахеобронхиального дерева. Среди других симптомов long-COVID, которые связаны с дыхательной системой, выделяют боль в грудной клетке, чувство «неполного» вдоха, тяжесть в грудной клетке, «свисты» в груди при спокойном дыхании, которое пациент ранее не отмечал. Эти жалобы варьируются от 5% до 11% [25].

В отличие от острого цитокинового шторма, характерного для тяжелого течения COVID-19, при постковидном синдроме наблюдается более умеренное, но устойчивое повышение уровней определенных цитокинов, что поддерживает хроническое воспаление и повреждение тканей. Эта затяжная воспалительная реакция может быть обусловлена несколькими факторами, включая персистенцию вируса в организме, аутоиммунные процессы, нарушение микробиоты и активацию

эндотелия. Среди ключевых цитокинов, участвующих в развитии Long-COVID, выделяют:

Интерлейкин-6, который играет важную роль в развитии постковидного синдрома. Повышенный уровень ИЛ-6 ассоциирован с хронической усталостью, когнитивными нарушениями, болями в суставах, общей слабостью и одышкой. ИЛ-6 способствует активации эндотелия, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарушению нейротрансмиссии. Например, исследование Wong Tang et al. (2021) показало, что повышенные уровни ИЛ-6 коррелируют с тяжестью когнитивных нарушений у пациентов с Long COVID [153].

Интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) – провоспалительный цитокин, наравне с ИЛ-6, играет роль в поддержании хронического воспаления и повреждения тканей при постковидном синдроме. ИЛ-1 β может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, тромбообразованию и нарушению функции митохондрий. Исследование под руководством Theoharides (2021) предполагает, что ИЛ-1 β может быть мишенью для терапии, направленной на снижение воспаления при Long COVID [147].

ФНО- α является мощным провоспалительным цитокином, который может способствовать развитию хронической усталости, мышечной слабости и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. ФНО- α также может усиливать апоптоз клеток и повреждение тканей, что также может являться причиной длительных жалоб на одышку. Исследование Klein et al. (2022) обнаружило, что повышенные уровни ФНО- α связаны с более выраженной мышечной слабостью у пациентов с Long COVID [87].

Интерлейкин-17 участвует в аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Повышенные уровни ИЛ-17 могут способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, тромбообразованию и аутоиммунным реакциям при постковидном синдроме. Исследование под руководством Carsetti (2021) показало, что ИЛ-17 может участвовать в развитии аутоантител при Long COVID [46].

Интерферон-гамма является регулятором иммунного ответа, направленного на вирусную инвазию. Длительное повышение уровня ИФН- γ может способствовать развитию аутоиммунных реакций и повреждению тканей (прежде всего эндотелия сосудов и клеток эпителия дыхательной системы) при постковидном синдроме. Например, исследование под руководством Cirulli (2021) выявило повышенную активность ИФН- γ у пациентов с Long COVID, страдающих аутоиммунными заболеваниями [67].

Таким образом, патологии дыхательной системы широко распространены среди пациентов с COVID-19 и часто сопровождают тяжелое течение новой коронавирусной инфекции. Более того, в некоторых случаях они могут быть причинами летального исхода у ковидных пациентов. Известно, что вирус SARS-CoV-2 также может оказывать негативное влияние на состояние здоровья пациентов даже после выписки из инфекционного госпиталя, несмотря на проведение полного и комплексного лечения. Вследствие этого важно изучить и проанализировать осложнения, возникающие у пациентов со стороны дыхательной системы после выписки из стационара, а также оценить роль терапии COVID-19 в их развитии и течении.

1.1.5 Функциональные нарушения в постковидном периоде

Функциональные нарушения дыхательной системы являются наиболее частым явлением в постковидном периоде. Значения ОФВ₁, как правило, регистрируются в пределах нормальных величин [57, 118]. Однако, согласно результатам исследований, у пациентов, которым проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) в период болезни COVID-19, отмечается снижение ОФВ₁ на 14% через 6 месяцев и на 6% через 12 месяцев [56]. В то же время, с течением времени от острых симптомов COVID-19, рестриктивный паттерн является преобладающим по данным спирометрического обследования (55%), смешанный – в 9% случаев, а обструктивный – в 5% [114]. По данным проведенного мета-анализа, обструктивный паттерн регистрируется в 7% случаев,

рестриктивный – в 15%, а снижение уровня диффузионной способности легких (ДСЛ) выявляется у 39% больных [112]. Согласно результатам мета-анализа, включающего более 6000 пациентов, частота снижения ФЖЕЛ и ОЕЛ составила 8% и 14% соответственно [117]. Объединенный результат другого мета-анализа показал, что распространенность функциональных нарушений в постковидном периоде составляет 20%. В частности, ОФВ1 <80% регистрируется в 23,1% случаев, ФЖЕЛ <80% – в 13,7%, ОФВ1/ФЖЕЛ <70% – в 14,2%, ОЕЛ <80% – в 22,9%, DLco <80% – в 26,1% случаев через 1-4 месяца после выписки из стационара [94]. Через 6 и 12 месяцев после острого периода COVID-19 показатели, ниже должных значений, определены в 13% и 5% случаях для ФЖЕЛ и 17% и 11% для ОЕЛ соответственно [117]. Медиана ФЖЕЛ составила 111,9 [107,4; 116,5]% через 12 месяцев от острых симптомов COVID-19 у больных, не нуждавшихся в кислородной поддержке [148]. Для больных, потребовавших проведения низкопоточной, высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной или инвазивной вентиляции легких, уровень ФЖЕЛ через аналогичный период составил 103 [98,7; 107,8]% [148]. Несмотря на то, что показатели ФЖЕЛ оставались в пределах нормальных значений, наличие в анамнезе ИВЛ способствовало более низким результатам показателя спустя год наблюдения [123]. Снижение ОЕЛ через 6 и 12 месяцев у больных, перенесших НИВЛ/ИВЛ, составило 13% и 9% соответственно [148].

Особый интерес представляет поиск связей между функциональными и клиническими нарушениями в постковидном периоде. В одном из исследований, спустя шесть месяцев от выздоровления, у 46% больных сохранялась жалоба на кашель, у 23% – на одышку и у 13% – на общую слабость [64]. При сопоставлении жалоб с нарушениями функции легких установлено, что снижение ФЖЕЛ, ОФВ1, ОЕЛ и ДСЛ регистрировалось преимущественно у больных, жалующихся на кашель, по сравнению с пациентами, имеющими другие симптомы ($p < 0,05$) [64]. В 12-месячном наблюдении у пациентов с разным видом респираторной поддержки в острый период НКИ установлено, что медианные значения ОФВ1 и ФЖЕЛ находились в пределах нормальных значений, независимо от вида проводимой

оксигенотерапии [148]. В то же время, при сравнительной характеристике у пациентов, имевших в анамнезе инвазивную вентиляцию легких, исследуемые показатели имели меньшие значения по сравнению с другими способами кислородотерапии [148]. Таким образом, можно утверждать, что на показатели спирометрии влияют особенности перенесенного острого периода COVID-19, в частности, дополнительная кислородная поддержка и тяжесть НКИ.

Однако наиболее значимые нарушения функции легких регистрируются при исследовании диффузионной способности легких. По данным двух мета-анализов, значения $DL_{CO} < 80\%$ от должной величины зафиксированы у 39% и 47% пациентов, при этом подчеркивается значительное различие между группами пациентов с разной тяжестью перенесенного COVID-19 [94]. В частности, риск формирования нарушения диффузионной способности легких возрастает в 1,82 раза при наличии в анамнезе тяжелого течения COVID-19, по сравнению с нетяжелым [94]. У пациентов, перенесших критическое течение COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), установлена зависимость между фактом проведения ИВЛ и нарушениями ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОЕЛ, ДСЛ и силой дыхательных мышц, измеренных через 3 месяца ($p < 0,05$) [105].

Спустя 12 месяцев, в ранее упомянутом исследовании, снижение показателя ДСЛ было зарегистрировано у 39% больных, при этом наибольшие нарушения определялись у больных, получавших в остром периоде ВПО или ИВЛ [148]. Значения ДСЛ составили 88,3 [83,7; 92,8]%, 82,8 [78,8; 86,8]%, 79,4 [73,2; 85,6]% и 70,8 [59,4; 82,2]% для больных, не получавших кислородотерапию, получавших малопоточную кислородотерапию, ВПО и ИВЛ соответственно [148]. Значения ДСЛ $< 60\%$ были определены в 29% случаев у пациентов, перенесших ИВЛ, и в 12% случаев у больных, получавших ВПО и малопоточную кислородотерапию [148]. Полученные результаты позволяют объяснить причину длительно персистирующей одышки в постковидном периоде, несмотря на нормальные значения показателей спирометрического исследования.

1.2 Бронхиальная астма

1.2.1 Эпидемиология бронхиальной астмы

Среди заболеваний органов дыхания особое место занимают бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Эпидемиология БА и ХОБЛ характеризуется неуклонным ростом заболеваемости и распространенности этих заболеваний в популяции, а также высоким уровнем смертности [5, 52]. По данным ВОЗ, около 262 миллионов человек страдают бронхиальной астмой по всему миру [96]. Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и сопровождающееся респираторными симптомами, такими как одышка, свистящие хрипы, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. БА – одно из наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний дыхательной системы. Более 348 миллионов пациентов во всем мире страдают БА, и, по дальнейшим прогнозам ВОЗ, эта цифра будет увеличиваться ежегодно. Считается, что рост заболеваемости связан с урбанизацией и увеличением количества аллергенов в городской среде [41]. В Российской Федерации, по данным эпидемиологического исследования, распространенность бронхиальной астмы среди взрослого населения составляет 6,9%, а среди подростков и детей – 10% [7]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) на 2017 год в Соединенных Штатах Америки было выявлено 25,2 миллиона (7,9%) человек с бронхиальной астмой, из которых 6,2 миллиона (8,4%) – дети; при этом 4,4% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет, 8,8% – дети от 5 до 14 лет, 11,1% – от 15 до 17 лет. По данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) заболеваемость бронхиальной астмой среди детского населения в России на 2022 год в возрасте от 0 до 14 лет составляет 91,0 человек на 100 тысяч населения, среди взрослого населения старше 18 лет этот показатель равен 74,3 человека на 100

тысяч населения [11, 27]. Ежегодная общемировая смертность от бронхиальной астмы составляет примерно 250 тысяч человек, при этом показатель смертности слабо коррелирует с распространенностью заболевания. Это, вероятно, связано с недостаточной диагностикой и осведомленностью населения о проблемах бронхиальной астмы в странах с низким уровнем экономического развития. Распространенность БА остается стабильной во многих странах Европы и Америки, где высокий уровень жизни и урбанизация, но продолжает быстро расти в развивающихся странах по мере роста уровня жизни, увеличения доступности медицинской помощи и увеличения процента городского населения [60].

1.2.2 Современные представления об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы

Бронхиальная астма относится к заболеваниям с генетической предрасположенностью. Среди пациентов, чьи родственники страдают atopическими заболеваниями и/или астмой, высок риск развития БА. Было проведено несколько крупных общегеномных ассоциативных исследований (GWAS), целью которых было выявление конкретных наборов генов, связанных с развитием бронхиальной астмы, и определение связи между генетическими и клиническими характеристиками заболевания. Установлена связь между полиморфизмами генов ИЛ-33, ИЛ-1RL1/ИЛ-18R1, HLA-DQ, SMAD3 и ИЛ-2RB9 и локусом на хромосоме 17q21, включая гены ZPBP2, GSDMB и ORMDL3. Данные гены связаны с нарушениями функции эпителиального барьера врожденных и адаптивных иммунных реакций, способствующих развитию астмы. ORMDL3 и ИЛ-1RL1/ИЛ-18R1 были подтверждены как значимые сочетания генов в когорте пациентов с тяжелой БА, хотя до сих пор не было идентифицировано ни одного гена, специфичного для тяжелой астмы. Однако некоторые из SNP (однонуклеотидный полиморфизм) генов коррелируют с риском госпитализации из-за тяжелого обострения астмы, что потенциально усиливает генетические

факторы в развитии специфических фенотипических черт, таких как восприимчивость к обострению и резистентность к терапии [58].

Среди интерлейкинов, играющих значимую роль в течении бронхиальной астмы, следует выделить несколько особенно важных. Так, интерлейкин-4 (ИЛ-4) и интерлейкин-13 (ИЛ-13), продуцируемые Th2-клетками, играют центральную роль в развитии аллергического воспаления при БА. Они стимулируют переключение классов В-лимфоцитов на синтез IgE, который сенсибилизирует тучные клетки и базофилы. ИЛ-4 и ИЛ-13 также способствуют активации эозинофилов, продукции слизи бокаловидными клетками и ремоделированию дыхательных путей. Ингибиторы ИЛ-4 и ИЛ-13 (например, дупилумаб) эффективно снижают частоту обострений, улучшают функцию легких и уменьшают потребность в глюкокортикостероидах у пациентов с тяжелой эозинофильной БА [62]. Например, исследование Castro et al. (2021) показало, что дупилумаб как ингибитор ИЛ-4 и ИЛ-13 значительно улучшает контроль над астмой и снижает частоту обострений у пациентов с тяжелой БА, характеризующейся высоким уровнем эозинофилов в крови [88].

Также в патогенезе бронхиальной астмы участвует интерлейкин-5 (ИЛ-5), который является основным фактором выживания, активации и миграции эозинофилов. ИЛ-5 способствует накоплению эозинофилов в дыхательных путях, где они высвобождают токсичные медиаторы, повреждающие ткани и вызывающие воспаление. Ингибиторы ИЛ-5 (например, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) эффективно снижают уровень эозинофилов в крови и мокроте, уменьшают частоту обострений и улучшают функцию легких у пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Исследование Ortega et al. (2020) показало, что меполизумаб значительно снижает частоту обострений и улучшает качество жизни у пациентов с тяжелой эозинофильной БА [121].

В эозинофильном типе воспаления также участвует интерлейкин-33 (ИЛ-33), который высвобождается эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на повреждение. ИЛ-33 активирует тучные клетки, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, стимулируя выработку ИЛ-5 и ИЛ-13, что приводит

к усилению аллергического воспаления. ИЛ-33 также способствует ремоделированию дыхательных путей и гиперреактивности. Ингибиторы ИЛ-33 находятся в разработке и могут представлять собой перспективный подход к лечению тяжелой БА [144].

Среди интерлейкинов, активно принимающих участие в нейтрофильном типе воспаления (не T2 тип), выделяется интерлейкин-17 (ИЛ-17). Этот цитокин, продуцируемый Th17-клетками, способствует привлечению нейтрофилов в дыхательные пути, активации эпителиальных клеток и продукции провоспалительных медиаторов. ИЛ-17 участвует в развитии тяжелой, резистентной к глюкокортикостероидам БА. Исследования показали, что повышенные уровни ИЛ-17 обнаруживаются в мокроте пациентов с тяжелой БА, особенно при наличии нейтрофильного воспаления [101].

В последнее время намечается тенденция к ранней диагностике бронхиальной астмы и выявлению легких и редких эпизодов БА. Пропуск и недостаточная настороженность в отношении астмы приводят к поздней диагностике заболевания, что, в свою очередь, ведет к развитию среднетяжелой или тяжелой степени болезни, а также к отсутствию или позднему началу лечебных и профилактических мероприятий. Вследствие гиподиагностики пациенты с легким и интермиттирующим течением БА мало вовлечены в лечебно-профилактические программы, которые наиболее эффективны в достижении высокого качества жизни больных, в связи с чем становится понятна важность раннего выявления болезни и предупреждения ее прогрессирования. Это положение является одним из важнейших в стратегии профилактики и лечения бронхиальной астмы.

В настоящее время в основе патогенеза БА лежит принцип постоянного (хронического) иммуновоспалительного процесса. Аллергическое воспаление при БА реализуется за счет синтеза цитокинов. В развитии воспаления бронха участвуют многие цитокины, выделяемые клетками бронхиального эпителия, макрофагами, эозинофилами, тучными клетками, дендритическими клетками, тромбоцитами [113]. Эти цитокины активируют как иммунологические, так и

неиммунологические механизмы развития воспаления. Так, тканевые базофилы, помимо IgE-специфических реакций, активируют иммунные комплексы, комплементарные факторы, лектины, фосфолипазу А, различные пептиды, опиаты и т. д. В бронхиальной системе имеются две субпопуляции тучных клеток: мукозные тучные клетки и тучные клетки соединительной ткани [103]. В свою очередь, базофильные клетки под воздействием аллергена на IgE высвобождают лейкотриены, простагландины и гистамин, которые обладают хемотаксисными свойствами, способствуя увеличению количества защитных клеток в участке воспаления.

В патогенезе бронхиального воспаления также значимую роль играют нейтрофилы, макрофаги и эпителиальные клетки. Fc-фрагмент иммуноглобулина класса E может вступать во взаимодействие с каждой из вышеперечисленных клеток, так как они, как и базофилы, располагают соответствующими рецепторами к IgE [126]. В результате протеолиза чувствительная часть рецептора может отделяться от клеточной мембраны, циркулировать в крови в виде иммунных комплексов, что играет существенную роль в регуляции воспалительного процесса [47]. Триггерными клетками астматического воспаления являются и клетки бронхиального эпителия, вырабатывающие простагландины, лейкотриены и провоспалительные цитокины [146]. Также большую роль в развитии хронического воспаления играют эозинофилы, которые обнаруживаются в крови, мокроте и бронхоальвеолярном лаваже. Концентрация эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови коррелирует с количеством эозинофилов и является одним из показателей степени тяжести астматического воспаления [91].

Что касается медиаторов воспаления, участвующих в его развитии, выделяют несколько основных. Так, интерлейкин-4 и интерлейкин-13, которые экспрессируются Th2-клетками и тучными клетками, являются ключевыми цитокинами при atopической БА. Избыточная активность этих интерлейкинов приводит к усилению воспаления в дыхательных путях и прогрессированию заболевания. Интерлейкин-5 способствует запуску и поддержанию воспаления при БА. Секреция ИЛ-5 воспалительными клетками (Т-лимфоцитами, тучными

клетками, эозинофилами) способствует высвобождению эозинофилов из костного мозга, их распространению, миграции в дыхательные пути и выживаемости [28]. Интерлейкин-6 и интерлейкин-1 β играют важную роль у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей в развитии бронхиальной астмы. Наиболее вероятно, что у данной группы пациентов с холодовой гиперреактивностью – Th-17 эндотип течения бронхиальной астмы. Профиль функциональной активности ИЛ-6 и ИЛ-1 β по всей совокупности признаков может являться предиктором формирования у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей смешанного/нейтрофильного паттерна воспаления бронхов [34]. Также при Th-17 эндотипе воспаления значимую роль играет интерлейкин-17. ИЛ-17 – регуляторный гомодимерный цитокин, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами. Он связывается с рецепторами широкого круга клеток, стимулирует секрецию ряда цитокинов фибробластами, пролиферацию Т-клеток, дифференциацию нейтрофилов и активирует макрофаги [35].

1.2.3 Обострения БА. Влияние вирусных заболеваний на течение БА

Обострение бронхиальной астмы – это острый эпизод, характеризующийся учащением кашля, усилением одышки и свистящих хрипов, появлением чувства заложенности в грудной клетке, требующий коррекции ранее получаемого (обычного) режима терапии [97]. При обострении бронхиальной астмы наблюдается снижение объемной скорости потока выдыхаемого воздуха, которое возможно определить при использовании пикфлоуметрии и снижению пиковой скорости выдоха (ПСВ), а также при оценке функции легких по спирометрии и определению объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). Обострения бронхиальной астмы развиваются у пациентов вне зависимости от контролируемости или тяжести заболевания, однако чаще они наблюдаются у пациентов с тяжелой БА и/или неконтролируемым течением астмы. Предупреждение обострений бронхиальной астмы – это одно из важнейших

звеньев полноценного контроля заболевания. В зависимости от степени тяжести обострения БА определяются тактика ведения и объем необходимой терапии.

Пациенты с обострением бронхиальной астмы легкой и средней степени тяжести могут получать специализированную пульмонологическую помощь в амбулаторных условиях. При среднетяжелом обострении отмечаются нарастание симптомов, в т. ч. ночных приступов удушья, значительное снижение функции легких и увеличение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах. Эти изменения должны продолжаться не менее 2 дней, но не быть настолько выраженными, чтобы требовалось назначение системных ГКС и/или госпитализации. Среднетяжелое обострение бронхиальной астмы определяют как событие, причиняющее беспокойство пациенту и требующее изменения базовой терапии и не являющееся тяжелым. Тяжелое обострение БА подразумевает применение в терапии системных глюкокортикостероидов (СГКС) (перорально или парентерально), или увеличение поддерживающей дозы ГКС по крайней мере в течение 3 дней, и/или госпитализацию, или обращение за неотложной помощью для назначения системных ГКС [29].

Важным в такой ситуации является определение факторов риска, способствующих развитию обострения, и проведение профилактических мероприятий, предотвращающих данные эпизоды ухудшения состояния.

Среди причин, приводящих к развитию обострений бронхиальной астмы, наиболее частыми по результатам множества исследований являются респираторные инфекции вирусной этиологии. Среди всех обострений БА около 60% вызываются респираторными вирусами, преимущественно риновирусами [81, 145]. Были проведены исследования о влиянии вирусной инфекции на риск обострений бронхиальной астмы, где установлено, что биологические свойства вирусов и особенности макроорганизма обуславливают поражение характерного для данного сочетания отдела респираторного тракта [32]. Любой вирусный агент может быть триггером для развития обострения астмы. Среди всего разнообразия вирусов самыми частыми причинами обострения являются риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, вирусы парагриппа [133, 130].

Также свой вклад вносит и вирус SARS-CoV-2, где в ряде исследований выявлено прямое отрицательное влияние коронавирусной инфекции на развитие обострения и течение самой бронхиальной астмы [18]. Повреждающее действие вирусов осуществляется несколькими механизмами:

1. Непосредственное цитолитическое действие на клетки цилиндрического мерцательного эпителия бронхов, что в дальнейшем приводит к высвобождению медиаторов воспаления, воздействующих на субэпителиальные рецепторы и нервные окончания.

2. Снижение функциональной активности мерцательного эпителия бронхов приводит к атрофии ресничек, ухудшению мукоциллиарного клиренса и реологии секрета бронхов.

3. В то же время нарушение фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов создает благоприятные условия для присоединения бактериальной инфекции и формирования вирусно-бактериальных ассоциаций [133].

Микст-инфекция, будь то суперинфекция или ко-инфекция, становится причиной более тяжелых обострений бронхиальной астмы. Следующим этапом в патогенезе гиперреактивности бронхов является IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток с выбросом хемотаксического фактора нейтрофилов и эозинофилов, лейкотриенов типа C₄, D₄, E₄, гистамина, фактора активации тромбоцитов (ФАТ), которые обладают бронхоконстриктивными свойствами. Высвобождение простагландина D₂ обладает прямым бронхообструктивным свойством. Также ПГ-D₂ опосредованно усиливает бронхоконстрикторную функцию гистамина и агонистов холинэргетиков у больных бронхиальной астмой, вследствие чего усиливается холинэргическая активность дыхательных путей в ответ на вагусную стимуляцию. Нейрогенные механизмы также являются важными звеньями в патогенезе гиперреактивности бронхов. Вирусная инфекция – один из факторов, приводящих к нарушениям нейрогенной регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов: происходит повышение активности парасимпатической нервной системы за счет снижения функциональной активности M₂-холинорецепторов и M₂-независимых факторов, увеличивается количество высвобожденных

нейропептидов, снижается уровень нейтральной эндопептидазы и увеличивается продукция NO [4]. Воздействие массивного количества аллергенов при контакте с вирусной инфекцией до развития инфекционного процесса также увеличивает риск развития обострения в несколько раз [140].

Однако следует отметить, что в отечественной и зарубежной литературе нет научно-исследовательских работ, посвященных прицельному изучению бронхиальной астмы в пост-COVID периоде в зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции, анализа коррекции базисной терапии, и, следовательно, нет практических рекомендаций для врачей.

1.3 Хроническая обструктивная болезнь легких

1.3.1 Эпидемиология хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние легких, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями, обусловленными поражением дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), что приводит к персистирующему, часто прогрессирующему ограничению воздушного потока [48].

ХОБЛ является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. В 2019 году общее число людей, живущих с ХОБЛ, оценивалось в 212,3 миллиона [77]. Распространенность и смертность от ХОБЛ варьируются в зависимости от региона, при этом страны с низким и средним уровнем дохода несут основное бремя заболевания. Исследование Global Burden of Disease (GBD) 2019 представило наиболее полные данные о бремени ХОБЛ в 204 странах за период с 1990 по 2019 год. Согласно этому исследованию, ХОБЛ входит в десятку ведущих причин смерти и инвалидности во всем мире [96]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2019 год, средняя заболеваемость ХОБЛ составляет 2638,2 человека на 100 000 населения. По уровню смертности ХОБЛ

занимает 3-е место в мире с 3,3 миллионами смертей в год, что составляет около 6% от общей смертности за 2019 год, уступая только ишемической болезни сердца (ИБС) и острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) (16% и 11% соответственно).

В Российской Федерации, по данным федеральной службы государственной статистики, ХОБЛ страдают около 1673 человек на 100 000 населения, а в структуре смертности хроническая обструктивная болезнь легких составляет 26% от общей смертности за год [23]. Однако официальные данные о распространенности ХОБЛ в России могут быть недооценены из-за недостаточной диагностики. По данным различных исследований, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения России варьируется от 4% до 17% [50]. Недавнее исследование, проведенное в Москве, показало, что распространенность ХОБЛ среди населения в возрасте 40 лет и старше составляет 10,7% [17]. Несмотря на наличие эффективных методов лечения, смертность от ХОБЛ в России остается высокой. Это может быть связано с поздней диагностикой, недостаточным доступом к медицинской помощи и ограниченной доступностью современных методов лечения.

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных изучению данного заболевания, а также существующие международные и отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ, проблема оптимального ведения пациентов остается актуальной и требует значительных медицинских и экономических усилий для оказания адекватной помощи.

1.3.2 Современные представления об этиологии и патогенезе ХОБЛ

ХОБЛ объединяет множество фенотипов заболевания с единым критерием: бронхиальной обструкцией, возникающей в связи с хроническим воспалительным ответом дыхательных путей и легочной ткани на воздействие повреждающих факторов (частиц или газов), сопровождающейся постоянными респираторными симптомами [99]. Физиологические изменения характеризуются ограничением

воздушного потока (затруднение выдоха) с развитием гиперинфляции легких, нарушением газообмена и снижением эффективности дыхательных мышц [26]. Обструктивный синдром при ХОБЛ связан с формированием эмфиземы, а также повреждением и облитерацией малых дыхательных путей с дальнейшим развитием ремоделирования бронхов [71]. Ремоделирование характеризуется десквамацией реснитчатого эпителия, мукоидной метаплазией слизистой оболочки, гиперплазией кубических клеток эпителия, расширением слизистых желез, гипертрофией гладкой мускулатуры бронхов, пневмофиброзом и клеточным воспалением [75, 131].

При анализе особенностей механизмов воспаления у больных с ХОБЛ выявлено, что оно характеризуется повышенным уровнем нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и Т-лимфоцитов (антигенпредставляющего типа), которые вместе с эпителиальными клетками и фибробластами вырабатывают широкий круг цитокинов и хемокинов. Также возникает дисбаланс в общей системе цитокинов с преобладанием провоспалительных белков над противовоспалительными [141]. Исследование спектра цитокинов и их взаимодействий может в дальнейшем помочь в персонализации подхода к лечению пациентов и в определении клинических, функциональных и морфологических особенностей течения ХОБЛ.

Одним из наиболее активно продуцируемых цитокинов с провоспалительной активностью, который также принимает участие в типовой воспалительной реакции при COVID-19, является интерлейкин-6 (ИЛ-6). Роль данного интерлейкина при ХОБЛ, по данным мировой литературы, заключается в хемотаксисе лимфоцитов, моноцитов и натуральных киллеров (NK-клетки), подавлении апоптоза Т-клеток (антигенпредставляющей субпопуляции), ремоделировании дыхательных путей, что в конечном итоге способствует развитию хронического воспаления в бронхах. Также рассматривается гипотеза о роли ИЛ-6 в развитии эмфиземы легких. По данным исследования доктора Chen Y. и соавторов было выявлено, что концентрация ИЛ-6 в группе пациентов с ХОБЛ после стимуляции эпителиальных клеток оказалась выше по сравнению с группой

без ХОБЛ [143]. Как предполагается, вариант действия ИЛ-6 определяется воздействием других цитокинов, находящихся в очаге воспаления, что может объяснять как провоспалительный, так и противовоспалительный эффект данного цитокина [69]. Передача сигнала интерлейкина-6 в клетку осуществляется разными путями [8]. Основной тип передачи информации происходит в Т- и В-клетках, имеющих рецептор к ИЛ-6, макрофагах, нейтрофилах и гепатоцитах. Также ИЛ-6 участвует в дифференцировке Th- и В-клеток.

Если говорить о других цитокинах, то в участках воспаления Th1-клетки являются главным источником интерферона- γ (ИФН- γ). Было выявлено повышение уровня CD4+ клеток, экспрессирующих ИФН- γ , и снижение клеток, экспрессирующих ИЛ-4, что свидетельствует о преобладании Th1 в периферической циркуляции при ХОБЛ. По данным ряда исследований уровень ИФН- γ был выше у пациентов в фазе обострения ХОБЛ, чем в группе вне обострения и группе контроля (без ХОБЛ) [76, 150]. В исследовании доктора Кубышевой с соавторами было установлено, что соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 у пациентов с обострением ХОБЛ было значительно ниже, чем в контрольной группе и у пациентов со стабильным течением ХОБЛ, а соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 было ниже в сравнении с группой контроля, что может говорить о более выраженном дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов при обострении ХОБЛ. Было установлено различие в уровнях ИФН- γ в зависимости от степени нарушений бронхиальной проходимости, степени тяжести и наличия обострения ХОБЛ [39]. В ряде исследований было выявлено, что уровень ИФН- γ выше у пациентов с ХОБЛ и метаболическим синдромом, чем у пациентов с ХОБЛ и нормальной массой тела. Данный факт представляет интерес в контексте анализа тяжести течения COVID-19 у пациентов с ХОБЛ, морбидным ожирением и сахарным диабетом [53].

Одну из субпопуляций Th-клеток составляют клетки Th17, которые являются основным источником интерлейкина-17. ИЛ-17 участвует в защите от внеклеточных патогенов и вместе с ИЛ-22 приводит к выработке антимикробных белков. В то же время длительная активация интерлейкин-17-ассоциированной передачи информации может утратить свойства изначально протективного острого

воспалительного ответа и способствовать ремоделированию бронха в связи с хроническим воспалением [155]. Согласно литературным данным, роль интерлейкина-17 в поддержании воспалительного ответа при ХОБЛ связана с экспрессией множества провоспалительных цитокинов и хемокинов в эпителиальных клетках и клетках эпителия сосудов, фибробластах, нейтрофилах и эозинофилах, включая вышеупомянутый ИЛ-6 [93]. Еще одним из механизмов работы ИЛ-17 является участие в развитии таких процессов, как увеличение выработки бронхиального секрета, развитие эмфиземы легких и участие в лимфоидном неогенезе [63]. При моделировании ХОБЛ *in vitro* в культурах эпителиальных клеток мелких дыхательных путей человека был продемонстрирован синергический эффект ИЛ-17 и фактора дифференцировки роста – 15 (GDF-15) в управлении эпителиально-мезенхимальным переходом в присутствии экстракта сигаретного дыма, что создает предпосылки для развития фиброза [112].

Как известно, фактор некроза опухоли – α (ФНО- α) связан с большим количеством аспектов хронической обструктивной болезни легких. Свой механизм ФНО- α реализует за счет хемотаксического свойства и активации защитных клеток: моноцитов, макрофагов, нейтрофилов [69]. В ряде исследований установлено участие ФНО- α в гиперсекреции бронхиального секрета, ремоделировании межклеточного матрикса, развитии эмфиземы легких, потере мышечной и костной ткани и формировании резистентности к препаратам групп ГКС и ДДХБ [141]. Повышение активности матриксной металлопротеиназы под влиянием ФНО- α – это один из механизмов возникновения эмфиземы легких [104]. Было выявлено отрицательное корреляционное соотношение между уровнем ФНО- α в плазме и функцией легких (ОФВ1). У пациентов с ОФВ1 <40% концентрация ФНО- α была значительно выше, чем в контрольной группе. Растворимый рецептор ФНО- α также рассматривается как провоспалительный маркер и повышается в индуцированной мокроте, показывая отрицательную корреляцию с ОФВ1 [43].

Еще один известный цитокин, ИЛ-1 β , секретируется В-лимфоцитами, макрофагами, моноцитами, дендритными клетками и НК-клетками [78]. ИЛ-1 β , как

и вышеперечисленные цитокины, участвует в развитии эмфиземы легких за счет активации металлопротеиназ. Известно, что после воздействия сигаретного дыма (продуктов горения) [69], а также вирусоподобных или бактериальных стимулами, увеличивается высвобождение данного цитокина эпителиальными клетками дыхательных путей. Развивающиеся при ХОБЛ потеря мышечной и костной ткани также рассматриваются исследователями как результат хронического воспаления, в частности, действия ФНО- α , ИЛ-1 β и окислительного стресса [86].

1.3.3 Обострения ХОБЛ. Влияние вирусных заболеваний на течение ХОБЛ

Согласно определению GOLD (2023), обострение ХОБЛ – это острое событие, характеризующееся резким ухудшением респираторных симптомов, выходящих за рамки их ежедневных колебаний, требующее изменения режима используемой терапии. Обострение ХОБЛ также можно определить как резкое клинически значимое ухудшение состояния пациента, не связанное с другим заболеванием, которое потребовало назначения ингаляционной небулайзерной терапии в сочетании с антибактериальными препаратами и/или системными глюкокортикостероидами.

Обострение ХОБЛ является неотложным состоянием и одной из самых частых причин обращения за экстренной медицинской помощью [98]. Прогрессирование хронической обструктивной болезни легких непосредственно связано с частотой развития обострений. Частые обострения ХОБЛ приводят к длительному (от нескольких недель до месяцев) ухудшению функциональных показателей легких и нарушению газообмена, что является основным фактором прогрессирования заболевания. В дальнейшем происходит значительное снижение качества жизни, являющееся естественным проявлением прогрессирующего ХОБЛ, увеличивается вероятность инвалидизации пациента и развития неблагоприятного исхода. Тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации, является основной причиной смерти больных ХОБЛ вследствие прогрессирования хронической дыхательной недостаточности [1].

В руководстве GOLD-2023 особое внимание уделяется двум ключевым критериям в оценке динамики течения ХОБЛ: частоте обострений и степени выраженности симптомов. В ходе ряда исследований было установлено, что наиболее достоверным предиктором развития обострения хронической обструктивной болезни легких является наличие этих обострений в анамнезе [138]. В связи с этим группой канадских ученых было проведено исследование, посвященное влиянию частоты обострений на течение ХОБЛ. Целью исследования являлось изучение профиля изменения тяжелых обострений ХОБЛ с течением времени и их связи с прогнозом у больных [139]. Общая длительность наблюдения составила 17 лет. Были включены пациенты с ХОБЛ (n=73 106), которые принимали какие-либо респираторные препараты в момент первого тяжелого обострения ХОБЛ с госпитализацией. В период наблюдения у половины пациентов (33 166 больных) был хотя бы один эпизод тяжелого обострения ХОБЛ, из которых около 50 580 человек умерли. Средняя частота тяжелых обострений ХОБЛ составила 37,8 случая на 100 больных в течение одного года, а летальность – 19,2 случая на 100 пациентов в течение того же периода. Установлено, что после первого тяжелого обострения медиана времени до следующего эпизода составляла в среднем около 5,4 года, в то время как после девятого обострения этот период сокращался до 0,2 месяца. Таким образом, время между следующими обострениями стремительно сокращается с каждым новым эпизодом. Вероятность развития последующих обострений значительно возрастала с каждым новым эпизодом, как и риск летального исхода. Данное наблюдение позволяет разделить течение ХОБЛ на два периода: первый – начальный, длящийся около 5 лет, в течение которого риск последующего обострения относительно стабилен, и второй – более поздний, когда обострения становятся все более частыми, а риск летального исхода значительно возрастает [1].

Считается, что пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) переносят от 1 до 4 обострений в год. При этом у части больных обострений не бывает, а у других они происходят с периодичностью 2–4 месяца. В соответствии с рекомендациями GOLD-2023, пациенты с ХОБЛ, у которых

происходит более двух обострений в год, относятся к группе больных с частыми обострениями. Эта группа представляет собой особую категорию пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности, требующую более интенсивного контроля и терапевтического подхода [2].

Факторы риска, определяющие тяжесть течения ХОБЛ и частоту обострений, можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Среди немодифицируемых факторов выделяются женский пол, сопутствующая патология и частота предшествующих обострений. Однако стоит отметить, что модифицируемых факторов риска больше, и их влияние имеет более значимую роль в контроле течения заболевания. К основным модифицируемым факторам относятся курение, экологические условия (загрязнение воздуха тяжелыми металлами и продуктами горения), респираторные инфекции и адекватная медикаментозная терапия. Влияние на модифицируемые факторы позволяет оптимизировать стратегию ведения пациентов и снизить риски последующих обострений [22].

Исследования, проведенные авторами из разных стран, показали, что более половины обострений ХОБЛ вызваны инфекционными агентами (бактериальными и вирусными инфекциями) [68, 109, 135]. Поскольку простудные заболевания ассоциируются с более длительными и тяжелыми обострениями, пациентам с ХОБЛ, развивающим простуду, рекомендуется рассматривать возможность ранней терапии или коррекции базисной терапии с целью предотвращения обострения [70]. У 50% пациентов с ХОБЛ наблюдается бактериальное хроническое инфицирование агрессивными микроорганизмами нижних дыхательных путей. В одном из вышеупомянутых исследований также было установлено, что повышенные уровни интерлейкина-8 в мокроте связаны с более высокой инфекционной нагрузкой в бронхах, что способствует усилению хронического воспаления и быстрому снижению функции легких, в частности ОФВ1. Антибиотики обладают определенной эффективностью в лечении обострений. Высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови через 14 дней после

обострения может служить предиктором повторного обострения в течение 50 дней [110].

Существуют различия в клинической картине обострения ХОБЛ в зависимости от фенотипа заболевания. Эти особенности были изучены в диссертационном исследовании к.м.н. Кудявцевой Э.З. [24]. Например, при бронхитическом фенотипе на начальной стадии обострения преобладает увеличение вязкости мокроты, что затрудняет ее откашливание и требует своевременного назначения муколитической терапии для улучшения прогноза. В то время как при эмфизематозном типе ХОБЛ обострение может протекать без появления мокроты, в том числе гнойной, но при этом значительно усиливается дыхательная недостаточность (ДН), на купирование которой должны быть направлены основные терапевтические усилия [22].

Как уже упоминалось, в качестве биомаркера для прогнозирования частоты рецидивов обострений при тяжелых обострениях ХОБЛ может быть использован уровень эозинофилов в крови [90]. В ретроспективном наблюдательном исследовании, включавшем данные о госпитализации 167 пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ, выделена группа с уровнем эозинофилов в крови ≥ 200 клеток/мкл и/или $\geq 2\%$ от общего числа лейкоцитов при поступлении. Повышенный уровень эозинофилов был связан с повышенным риском повторной госпитализации в течение года, а также с более коротким временем до повторной ремиссии (отношение рисков 2,74 [1,56–4,83]; $p=0,0005$). Прогнозирование с использованием различных типов эозинофилии показало пропорциональное увеличение величины эффекта с увеличением количества эозинофилов, что позволило предсказать повторные госпитализации в течение 12 месяцев [90]. В таких случаях говорят об эозинофильном типе воспаления, при котором назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в составе двойной (ДДБА/ИГКС) или тройной (ДДАХ + ДДБА/ИГКС) терапии может снизить частоту обострений.

Следует отметить, что в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют работы, посвященные детальному изучению ХОБЛ в пост-COVID

периоде с учетом тяжести течения COVID-19, анализа коррекции базисной терапии и практических рекомендаций для врачей.

По имеющимся на данный момент данным можно заключить, что, учитывая наличие общего субстрата болезней (bronхи и легочная ткань), патогенеза воспалительного процесса и общих медиаторов воспаления (интерлейкины 1, 5, 6, 17, ФНО- α , ИФН γ) при COVID-19, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме, необходимо рассмотреть возможные предпосылки для развития обострений и дальнейшего прогрессирования бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ и БА). В приведенных публикациях достаточно подробно изучено влияние новой коронавирусной инфекции на течение бронхообструктивных заболеваний. Однако, несмотря на большой объем выполненных работ, остаются нерешенными вопросы о времени возникновения обострений у больных ХОБЛ и БА, о характере течения заболеваний, прогрессировании функциональных и лабораторных изменений, а также о влиянии психоэмоционального состояния на течение хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы после COVID-19.

В настоящее время требуется дополнительное изучение вышеуказанных вопросов для разработки тактики ведения данной группы пациентов и создания терапевтических алгоритмов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

Проводилось двуцентровое поперечное одномоментное исследование по стандарту STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), в которое были включены пациенты с подтвержденным клинико-функциональным диагнозом хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА), перенесшие COVID-19 не более 12 месяцев назад. Исследование было проведено в ФГБНУ «ЦНИИТ» и ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ в период с 2021 по 2024 год (рисунок 1).

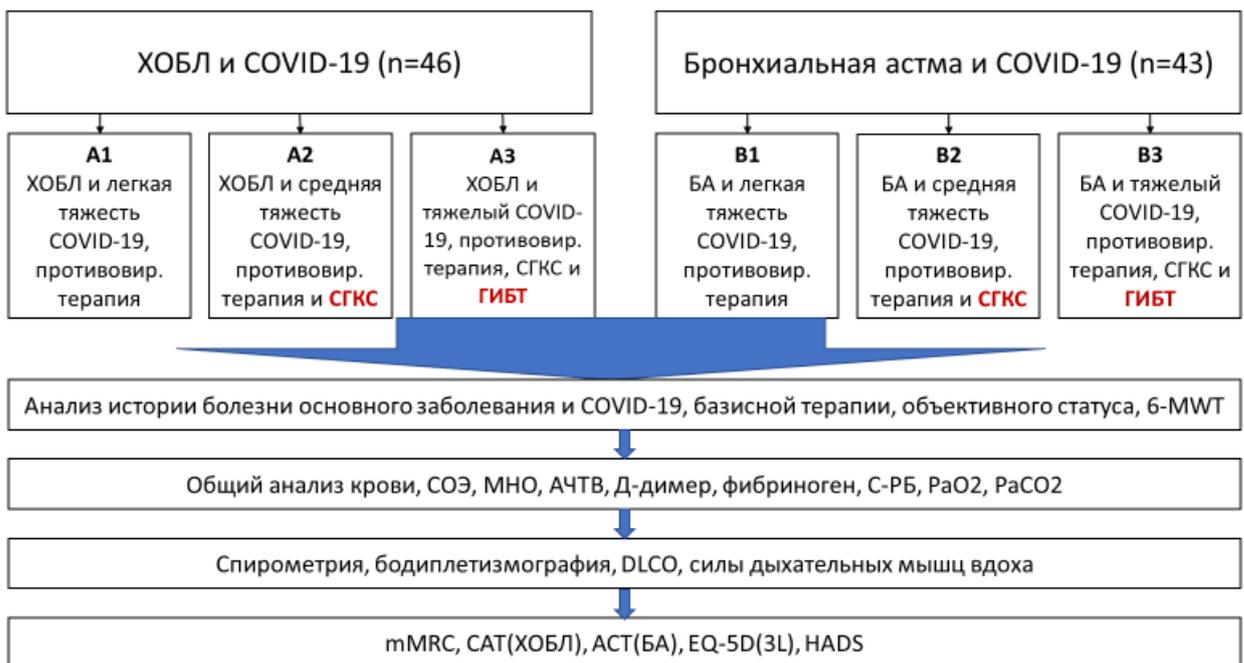


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Всего было обследовано 89 пациентов, из которых 46 с ХОБЛ и 43 с бронхиальной астмой. Пациенты были разделены на 6 групп (по 3 группы для каждой нозологии) в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19. В когорте исследуемых с ХОБЛ распределение по группам было следующим: первая группа

(A1 – 18 человек) – пациенты с ХОБЛ и легким течением COVID-19, которым во время заболевания проводилась только симптоматическая и противовирусная терапия. Вторая группа (A2 – 24 человека) – пациенты с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 средней степени тяжести, с наличием в анамнезе терапии системными глюкокортикостероидными (СГКС) препаратами во время COVID-19. Третью группу составили (A3 – 4 человека) пациенты с ХОБЛ и тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19, в лечении которых использовались СГКС и иммунобиологические препараты следующих групп: антагонисты рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левилимаб) и/или блокаторы интерлейкина-1 (канакинумаб, анакинра), и/или блокаторы интерлейкина-6 (олокизумаб), и/или ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб).

Пациенты с бронхиальной астмой также были разделены на 3 группы: первая группа (B1 – 18 человек) – пациенты с бронхиальной астмой и легким течением COVID-19, которым во время заболевания проводилась только симптоматическая и противовирусная терапия. Вторая группа (B2 – 19 человек) – пациенты с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 средней степени тяжести, с наличием в анамнезе терапии СГКС препаратами во время COVID-19. Третью группу составили (B3 – 6 человек) пациенты с бронхиальной астмой и тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19, в лечении которых использовались СГКС и иммунобиологические препараты (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения	Критерии невключения
Возраст старше 18	Нежелание пациента принимать участие в исследовании
Письменное информированное согласие на участие в исследовании	Перенесенный COVID-19 более 1 года
Наличие в анамнезе перенесенной новой коронавирусной инфекции, задокументированной положительным ПЦР исследованием на SARS-CoV-2	Острые или хронические психические нарушения в том числе снижение когнитивных функций до COVID-19

Продолжение таблицы 1

Подтвержденный ХОБЛ или бронхиальная астма.	Декомпенсация хронических нелегочных заболеваний, препятствующих адекватной оценке клинических симптомов (ХСН III ст., ФК 4 по NYHA; ХБП 5 ст. СКФ <15 мл/мин/1,73м ² по СКД-ЕРІ и нахождение пациента на программном диализе; Цирроз печени Child-Pugh C,) MELD (Model for End-stage Liver Disease) > 9 баллов
	Острый или подострый период ОНМК и/или ОИМ и другие состояния требующие нахождения пациента в условиях ОРИТ
	Наличие в анамнезе недавней (< 6 месяцев) ТЭЛА

Все пациенты с ХОБЛ для оценки степени тяжести до и после перенесенного COVID-19 были распределены по общепринятым критериям на ABCD группы Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (таблица 2) [48]. В данной классификации учитываются показатели объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), количество обострений болезни за год, результаты теста САТ и шкалы mMRC. По результатам шкалы mMRC и симптомов ХОБЛ, оцениваемых с помощью опросника САТ, пациента относили к первой или третьей группе – «меньше симптомов» (mMRC 0-1 или САТ <10) или ко второй или четвертой группе – «больше симптомов» (mMRC \geq 2 или САТ \geq 10). Оценка риска обострений определялась по числу обострений в предыдущем году (0 или 1 – низкий риск обострений, 2 и более – высокий риск). Также при установке клинической группы GOLD использовался показатель ОФВ1 [48].

Таблица 2 – Классификация ХОБЛ по клиническим группам ABCD от GOLD 2022

Группа	Показатель ОФВ1	Число обострений за год	Шкала mMRC	САТ-тест
A	$\geq 50\%$	≤ 1	0-1	< 10
B	$\geq 50\%$	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	$< 50\%$	≥ 2	0-1	< 10
D	$< 50\%$	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Пациенты с бронхиальной астмой также были распределены по степени тяжести до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Для определения степени тяжести БА использовалась классификация, предложенная Global Initiative for Asthma (GINA) [97], а также федеральные клинические рекомендации, утвержденные МЗ РФ [6]. Пациенты, получающие терапию 1 и 2 степени с полным контролем над симптомами бронхиальной астмы, относились к группе с легкой степенью тяжести. При использовании пациентом терапии 3 степени с хорошим контролем над основным заболеванием, больной относился к группе с средней степенью тяжести. Если пациент получал терапию 4-5 степени, вне зависимости от уровня контроля над симптомами астмы, то степень тяжести заболевания определялась как тяжелая (таблица 3 и рисунок 2).

Таблица 3 – Степень тяжести бронхиальной астмы по классификации GINA

Степень тяжести	Определение (степень терапии)	Получаемое лечение*
Легкая БА	Астма, которая хорошо контролируется терапией степени 1 и 2	Низкие дозы ИГКС-КДБА по потребности или низкие дозы ИГКС или АЛТР
БА средней степени тяжести	Астма, которая хорошо контролируется терапией степени 3	Низкие дозы ИГКС/ДДБА
Тяжелая БА	Астма, требующая терапии степени 4 и 5, для того чтобы сохранить контроль, или БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию (степень 5)	Средние или высокие дозы ИГКС/ДДБА, тиотропия бромид*, или фиксированная комбинация ИГКС/ДДБА/ДДАХ, таргетная терапия и/или СГКС

Примечание: *Предпочтительная терапия данной степени.



Рисунок 2 – Ступени терапии бронхиальной астмы

2.2 Характеристика пациентов, включенных в группы исследования

У всех пациентов подробно изучались жалобы, анамнез заболевания, объем предшествующей базисной терапии, проводилось физикальное обследование, клинический и биохимический анализ крови, коагулограмма. Детально анализировались данные спирометрического исследования с определением газового состава крови, оценивались результаты бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц вдоха. Проводилась оценка рентгенологической картины по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения (МСКТ ОГК).

В группе пациентов с ХОБЛ из 46 пациентов женщин было 15, мужчин – 31, средний возраст составлял 67,00 [57,75; 73,00] лет (таблица 4).

Таблица 4 – Распределение пациентов с ХОБЛ и COVID-19 по полу и возрасту

Группы (ХОБЛ + COVID-19)	Женщины, число, n (%)	Мужчины, число, n (%)	Средний возраст, лет
Группа А1	9 (50%)	9 (50%)	66,00[56,50; 71,25]
Группа А2	6 (25%)	18 (75%)	69,50[58,25; 77,00]
Группа А3	0 (0%)	4 (100%)	64,50[53,75; 71,50]
Всего	15 (33%)	31 (67%)	67,00[57,75; 73,00]

В группе пациентов с бронхиальной астмой из 43 пациентов наблюдается более равномерное распределение полов: 24 женщины и 19 мужчин. Средний возраст составлял 62,00 [45,00; 71,00] лет (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение пациентов с БА и COVID-19 по полу и возрасту

Группы (БА + COVID-19)	Женщины, число, n (%)	Мужчины, число, n (%)	Средний возраст, лет
Группа Б1	12 (67%)	6 (33%)	59,00[44,75; 72,50]
Группа Б2	10 (53%)	9 (47%)	64,00[48,00; 71,00]
Группа Б3	2 (33%)	4 (67%)	55,00[43,25; 68,75]
Всего	24 (59%)	19 (41%)	62,00[45,00; 71,00]

ХОБЛ – заболевание, характерное для второй половины жизни, в связи с чем был проведен анализ сопутствующей патологии среди исследуемых. У 44 пациентов (96%) был установлен коморбидный статус. Наиболее часто встречаемой сопутствующей патологией была гипертоническая болезнь (ГБ) – 40 человек (87%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) была у 28 пациентов (61%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 20 исследуемых (44%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – у 12 человек (26%), сахарный диабет 2 типа (СД) – у 10 пациентов (21%), хроническая болезнь почек (ХБП С3а и более) – у 13 исследуемых (28%) (рисунок 3). Двадцать девять пациентов из общего числа наблюдаемых (63%) имели два и более сопутствующих заболевания.

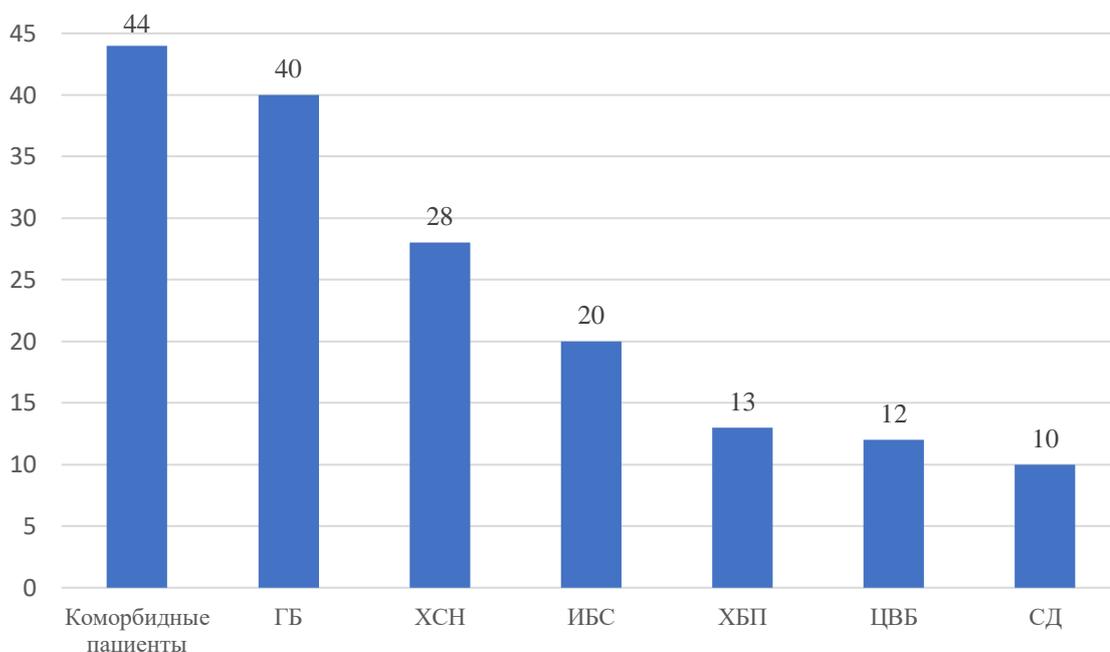


Рисунок 3 – Количество пациентов с ХОБЛ с коморбидными заболеваниями по нозологиям

В то же время у бронхиальной астмы существует множество факторов, влияющих на развитие обострения заболевания. Одним из предикторов обострения является коморбидный фон пациента. Нами был проведен анализ сопутствующих заболеваний у больных БА. В общей группе из 43 пациентов у 39 человек (91%) был установлен коморбидный статус. На диаграмме, представленной ниже (рисунок 4), показано, что наиболее часто встречаемыми сопутствующими патологиями были гипертоническая болезнь (ГБ) – 27 человек (63%) и аллергический ринит (АР) – 25 человек (58%). Далее по убыванию следовали: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 13 пациентов (30%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 8 исследуемых (19%), сахарный диабет 2 типа (СД) – у 7 пациентов (16%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – у 5 человек (11%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 4 исследуемых (9%). Двадцать три пациента из общего числа наблюдаемых (53%) имели два и более сопутствующих заболевания.

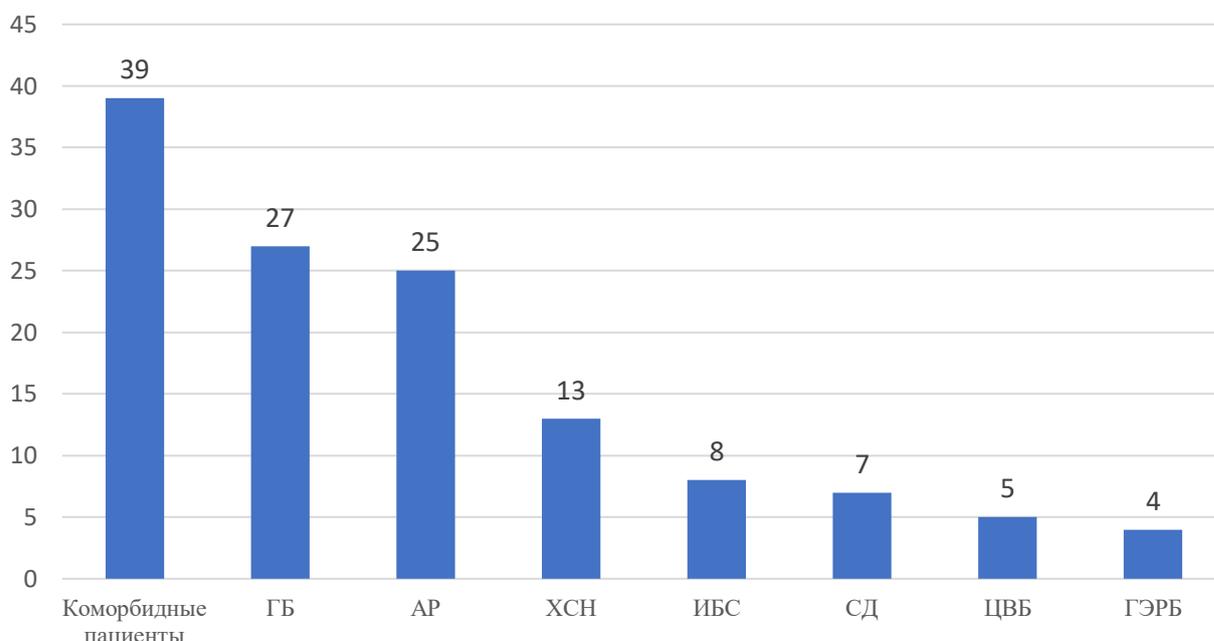


Рисунок 4 – Количество пациентов с бронхиальной астмой и коморбидными заболеваниями по нозологиям

2.3 Физикальное обследование

При обследовании пациентов оценивалось общее клиническое состояние, проводился сбор жалоб, измерялись температура тела, частота сердечных сокращений и уровень артериального давления, а также сатурация кислорода с помощью ручного пульсоксиметра Choicemed MD300C2 в течение 30 секунд. Выполнялась аускультация сердца и легких. При сборе анамнеза особое внимание уделялось данным о перенесенной новой коронавирусной инфекции, длительности основного заболевания (ХОБЛ или БА), степени тяжести до перенесенного COVID-19, объему предшествующей базисной терапии, уровню контролируемости симптомов (дневных и ночных), частоте обострений, а также наличию сопутствующих заболеваний. У всех пациентов с бронхиальной астмой дополнительно проводился анализ аллергологического анамнеза. У больных ХОБЛ изучалась возможность длительного воздействия вредных факторов, в том числе курения, на слизистую оболочку бронхов.

Клинические проявления ХОБЛ оценивались по следующим симптомам: выраженность кашля и его интенсивность, характер мокроты (таблица 6), степень одышки по шкале mMRC (таблица 7), аускультативная картина, наличие приступов удушья, толерантность к физической нагрузке. Симптомы, такие как наличие или отсутствие мокроты, аускультативных хрипов и приступов удушья, оценивались по бинарной системе (0 – отсутствие симптома, 1 – наличие симптома). Кашель оценивался с использованием анкеты Американского торакального общества.

Таблица 6 – Оценка выраженности клинических проявлений (по кашлю и выделению мокроты) у пациентов с ХОБЛ.

Степень	Кашель	Мокрота
1	Кашля нет или при простуде	Нет
2	Легкий (иногда утром)	Иногда утром
3	Умеренный (4-6 раз в день)	Умеренно (дважды в день 4 и более дней в неделю)
4	Выраженный (утром и постоянно в течение дня на протяжении 3-х месяцев)	Много (утром и постоянно в течении дня на протяжении 3-х месяцев и более)

У пациентов с БА клинические проявления заболевания оценивались по степени одышки по шкале mMRC (таблица 7), количеству приступов удушья в дневное и ночное время, а также по их интенсивности. Дополнительно учитывались ночные пробуждения, связанные с симптомами, и уровень толерантности к физической нагрузке. Такие клинические признаки, как аускультативные хрипы и приступы удушья, оценивались по бинарной системе: 0 – отсутствие симптома, 1 – наличие симптома.

Таблица 7 – Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (Modified Medical Council – mMRC)

Степень тяжести	Симптомы одышки
0	Одышка не беспокоит за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Одышка беспокоит при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Одышка приводит к более медленной ходьбе по сравнению с другими людьми того же возраста или появляется необходимость делать остановки при ходьбе по ровной поверхности
3	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе через 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Одышка делает невозможным выход из дома или появляется при одевании и раздевании

2.4 Тест 6-минутной ходьбы

Толерантность физической нагрузки оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы (6MWT или ТШХ). Тест 6-минутной ходьбы проводился в соответствии со стандартными протоколами [66]. Тест выполняли в первой половине дня, через 3 часа после завтрака, за 2 часа до теста запрещалось курение. Пациентам был проведен инструктаж о целях проведения теста: ходить по заранее измеренному коридору (каждые 5 метров были отмечены зеленой линией, 30 метров – красной линией), стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 минут. Во время проведения теста контролировалось состояние пациента, при появлении жалоб на одышку или выраженную слабость допускалась остановка с последующим возобновлением ходьбы, когда пациент сочтет возможным продолжить исследование. Тест прекращался при усилении одышки, появлении болевых ощущений, головокружении и десатурации <87%. Перед началом теста у пациентов оценивался уровень SpO₂ при помощи пульсоксиметра, частота сердечных сокращений и выраженность одышки по шкале Борга (рисунок 5). Шкала Борга имеет 10-бальную градацию: 0 – нет одышки, 10 – максимальная

одышка. После завершения теста оценивалась пройденная дистанция, частота сердечных сокращений, уровень SpO₂ и выраженность одышки по шкале Борга. Для каждого пациента была рассчитана должная дистанция теста 6MWT с учетом пола, возраста и ИМТ по следующим формулам [66]:

1) Для женщин $1017 - 6,24 \times \text{ИМТ}(\text{кг}/\text{м}^2) - 5,83 \times \text{возраст}(\text{годы})$.

2) Для мужчин $1140 - 5,61 \times \text{ИМТ}(\text{кг}/\text{м}^2) - 6,94 \times \text{возраст}(\text{годы})$.

Определялась средняя разница от должной дистанции. Пройденную дистанцию оценивали по отношению к должным величинам. Выделяют 5 функциональных классов по уровню пройденного расстояния [10]:

0 функциональный класс (ФК) – более 550 м;

1 ФК – 550–426 м;

2 ФК – 425 м–301 м;

3 ФК – 300–151 м;

4 ФК – 150 м и менее.

0	<i>Никакой одышки</i>
1	<i>Очень, очень незначительная</i>
2	<i>Незначительная</i>
3	<i>Умеренная</i>
4	<i>Довольно тяжелая</i>
5	<i>Тяжелая</i>
6	
7	<i>Очень тяжелая</i>
8	
9	<i>Очень, очень тяжелая</i>
10	<i>Максимальная: такая же, как при самом быстром беге</i>

Рисунок 5 – Шкала выраженности одышки по шкале Борга

2.5 Лабораторное обследование

Лабораторный этап исследования пациентов включал в себя: клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), биохимический анализ крови, включающий в себя определение уровня С-реактивного белка (СРБ). Выполнялось исследование свертывающей системы крови посредством анализа коагулограммы, в частности показателей фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО) и D-димера (таблицы 8–9).

Таблица 8 – Диапазон параметров клинического анализа крови по международной СИ

Параметр	Диапазон для женщин	Диапазон для мужчин
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,50-5,00	3,50-5,50
Лейкоциты, $10^9/л$	3,50-10,0	3,50-10,0
Тромбоциты, $10^9/л$	100-400	100-400
СОЭ, мм/час	1-20	1-10

Таблица 9 – Диапазон параметров биохимического анализа крови и коагулограмме по международной СИ

Параметр	Диапазон для женщин	Диапазон для мужчин
СРБ, мг/л	<5	<5
Фибриноген, г/л	2,55-3,75	2,55-3,75
АЧТВ, с	33-40	33-40
МНО	0,8-1,2*	0,8-1,2*
Д-димер, нг/мл	<500	<500

Примечание: * – у пациентов, не получающих непрямые антикоагулянты.

2.6 Функциональные методы обследования

Всем пациентам проводилось исследование функции легких, включающее в себя спирометрию, бодиплетизмографию, исследование диффузионной

способности легких к окиси углерода методом единичного вдоха, силы дыхательных мышц вдоха и определение парциального давления кислорода и углекислого газа в капиллярной крови.

В качестве функциональных показателей оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), отношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной емкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ – индекс Тиффно), максимальные объемы скорости форсированного выдоха на уровне 25%, 50% и 75% от ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), среднюю объемную скорость форсированного выдоха на уровне 25–75% ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅), общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), общее бронхиальное сопротивление (R-TOT), удельную специфическую бронхиальную проводимость (SG-tot), диффузионную способность легких, скорректированную по гемоглобину (DLCOc SB), показатель трансфер коэффициента диффузии (DLCO/VA), силу дыхательных мышц максимального инспираторного давления в ротовой полости (PI_{max}). При оценке исследуемых показателей функции легких, как объемных, так и скоростных, а также при анализе показателей диффузионной способности легких использовались должные величины согласно рекомендациям Российского респираторного общества и стандартам ATS/ERS [120] (таблица 10). В анализе капиллярной крови, взятой из мочки уха, предварительно обработанной раствором антисептика, определяли парциальное напряжение кислорода (PaO₂), парциальное напряжение углекислого газа (PaCO₂), насыщение крови кислородом (SaO₂).

Таблица 10 – Параметры значений функциональных изменений

Показатели	Нормальные значения	Умеренные изменения	Значительные изменения	Выраженные изменения
ЖЕЛ, % д.в.	≥ 80	79-60	59-40	<40
ФЖЕЛ, % д.в.	≥ 80	79-60	59-40	<40
ОФВ ₁ , % д.в.	≥ 80	79-50	49-30	<29
Индекс Тиффно, %	≥ 70	-	-	-

Продолжение таблицы 10

МОС ₂₅ , % д.в.	≥ 60	-	-	-
МОС ₅₀ , % д.в.	≥ 60	-	-	-
МОС ₇₅ , % д.в.	≥ 60	-	-	-
СОС ₂₅₋₇₅ , % д.в.	≥ 60	-	-	-
ОЕЛ, % д.в.	80-120	121-130 79-70	131-140 69-60	>140 <60
ООЛ, % д.в.	80-140	141-175 79-60	176-225 59-50	>225 <50
SR-tot, % д.в.	≤ 100	101-200	201-300	>300
SG-tot, % д.в.	≥ 100	99-70	69-40	<40
DLCO SB, % д.в.	≥ 80	79-60	59-40	<40
DLCO/VA, % д.в.	≥ 80	79-60	59-40	<40
PI _{max} , % д.в.	≥ 60	60-41	40-26	<25
PaO ₂ , мм рт. ст.	≥ 80	79-60	59-50	<50
PaCO ₂ , мм рт. ст.	35-35	34-28 46-50	27-20 50-60	<19 >60
SaO ₂ , %	≥ 95	94-90	89-80	<80

Вышеперечисленные исследования выполнялись на аппаратах Master Screen Pneumo и Master Screen Body/Diffusion фирмы Jaeger, а также на автоматическом газоанализаторе Easy Blood Gas фирмы Medica (США).

2.7 Рентгенологическое обследование

Всем пациентам выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК) в режиме высокого разрешения. Исследование проводили на компьютерном томографе Somatom Emotion-16 фирмы Siemens в положении пациента лежа на спине, с заведенными за голову руками, при задержке дыхания от 10 до 30 секунд, со скоростью движения стола 5 мм/сек и коэффициентом смещения 1,5 мм. Толщина каждого томографического среза составляла 0,6 мм. Осевой оптический центратор располагался на уровне яремной вырезки – нулевого опорного уровня, с которого производилось сканирование до уровня диафрагмы с захватом плевральных синусов (таблица 11).

Полученные изображения анализировались в различных электронных «окнах»: стандартном легочном и медиастинальном. Применение относительно узкого мягкотканевого «окна» (ширина +350...+500 HU, уровень +35...+45 HU) позволяло оценить состояние грудной стенки, плевры и плевральной полости. Легочное «окно» (ширина +900...+1200 HU, уровень –850 HU) использовалось для уточнения характера изменений в легочной ткани. Плевральное «окно» (ширина +1500...+2000 HU, уровень –600 HU) применялось для оптимальной визуализации легочной ткани, включая сосуды, бронхи, листки плевры и другие мягкотканевые структуры.

При включении пациента в исследование проводился анализ КТ-архива пациента с учетом выявленных изменений, связанных с COVID-19. Во время изучения объема поражения легочной ткани вирусом SARS-CoV-2 проводилась классификация изменений по рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [36].

Таблица 11 – Параметры значений функциональных изменений

Изменения легочной ткани (консолидация + матовое стекло)		
Левое легкое (поражение)	да/нет	
Правое легкое (поражение)	да/нет	
Примерный объем выявленных изменений легких (визуально)	КТ-1 (минимальный)	1-24%
	КТ-2 (средний)	25-49%
	КТ-3 (значительный)	50-74%
	КТ-4 (тотальный)	>75%

У большей части пациентов как с ХОБЛ, так и с бронхиальной астмой не имелось рентгенологических остаточных признаков вирусного поражения легких.

2.8 Оценка качества жизни и уровня депрессии

Каждый госпитализированный пациент заполнил:

1) Тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test, CAT) – опросник, используемый для оценки влияния ХОБЛ на качество жизни пациента, состоящий из 8 пунктов, который оценивался по 6-балльной системе (от 0 до 5 баллов). При подсчете результатов учитывается сумма баллов (рисунок 6) [44].

		БАЛЛЫ					
Я никогда не кашляю	0 1 2 3 4 5	Я постоянно кашляю					
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	0 1 2 3 4 5	Мои легкие наполнены мокротой (слизью)					
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	0 1 2 3 4 5	У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке					
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	0 1 2 3 4 5	Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка					
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	0 1 2 3 4 5	Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена					
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома					
Я сплю очень хорошо	0 1 2 3 4 5	Из-за моего заболевания легких я сплю очень плохо					
У меня много энергии	0 1 2 3 4 5	У меня совсем нет энергии					

Рисунок 6 – Оценочный тест по ХОБЛ – CAT (COPD Assessment Test)

2) Шкала одышки Британского совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council Dyspnea Scale, MRC) позволяет с помощью 5-балльной

шкалы (от 0 до 4 баллов) оценить степень одышки у пациента в зависимости от уровня повседневной физической нагрузки [48].

3) Шкала Asthma Control Test (АСТ) включает в себя 5 пунктов для самостоятельного заполнения пациентом. Каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы – от 5 до 25 баллов). Сумма 25 баллов означает полный контроль; сумма 20–24 балла – означает, что астма контролируется частично; сумма 19 баллов и меньше свидетельствует о неконтролируемой астме (таблица 12).

Таблица 12 – Шкала Asthma Control Test (АСТ)

Вопросы					Баллы
Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беродуал, Атровент, Сальбутамол) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	

4) Анкета-опросник HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale) – шкала для определения уровня тревоги и депрессии, позволяющая скрининговым

методом выявить тревогу и депрессию у пациента (рисунок 7). Шкала заполняется самостоятельно больным в течение 10–15 минут без обсуждения вопросов с врачом. Анкета состоит из 14 утверждений (7 по шкале тревоги и 7 по шкале депрессии), по всем пунктам должен быть выбран один вариант ответа. При выборе пациентом двух вариантов ответа выбирается наибольший балл [156]. При интерпретации данных учитывается сумма баллов по каждой шкале (тревоги и депрессии), при этом определяют 3 области значений:

0–7 баллов – норма;

8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия;

11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
<p>1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю</p> <p>2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определено это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю</p> <p>3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда</p> <p>4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определено, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу</p> <p>5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто</p> <p>6. Я испытываю неуверенность, мне постоянно нужно двигаться 3 - определено, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю</p> <p>7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает</p>	<p>1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определено, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так</p> <p>2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определено, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен</p> <p>3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время</p> <p>4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет</p> <p>5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определено, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше</p> <p>6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю</p> <p>7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко</p>
Количество баллов здесь _____	Количество баллов здесь _____

Рисунок 7 – Анкета-опросник HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale)

5) Анкета-опросник EQ-5D-3L (European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version) – один из наиболее распространенных и простых анкет-опросников качества жизни, валидизированных для использования у пациентов в пост-COVID периоде. Он включает в себя:

- анкету в виде профиля здоровья, описываемого тремя уровнями выраженности проблем в пяти компонентах (подвижность, уход за собой,

обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия) (рисунок 8) [92];

- визуально-аналоговую шкалу (EQ-VAS) от 0 до 100, в которой пациент оценивает свое состояние от 0 (самое плохое состояние в жизни) до 100 (самое лучшее состояние в жизни). Результат интерпретируется в виде балльной оценки с указанием миллиметров (рисунок 9).

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю трудностей при ходьбе
- Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- Я прикован (-а) к постели

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю трудностей при уходе за собой
- Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности
- Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Рисунок 8 – Анкета-опросника EQ-5D-3L

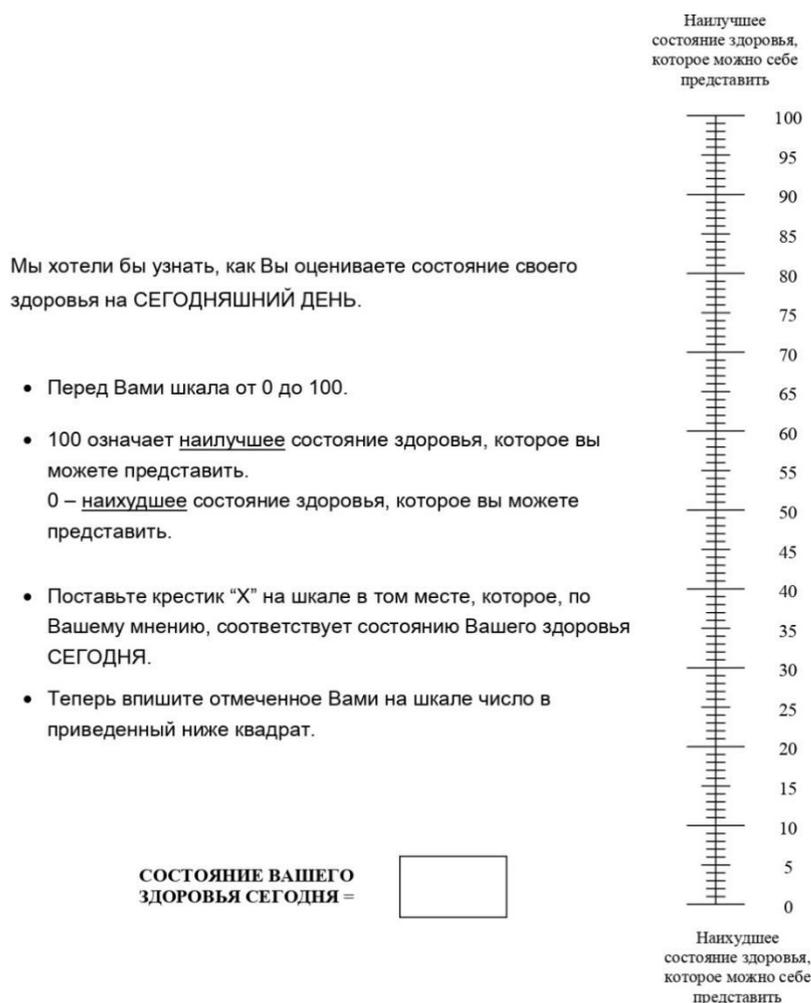


Рисунок 9 – Визуально-аналоговая шкала опросника EQ-5D-3L (EQ-VAS)

Опросник не заполняется при выраженном когнитивном дефиците у пациента.

2.9 Статистическая обработка

Статистическая обработка данных выполнена методами описательной статистики с использованием прикладного пакета программ IBM SPSS Statistics v27. Данные представлены как Me – медиана [Q1 – нижний квартиль; Q3 – верхний квартиль] для количественных переменных. Для номинальных признаков использовалось вычисление долей и процентного соотношения. Достоверность различий количественных показателей определялась с помощью Н-критерия

Крускалла-Уоллеса. Этот критерий используется для сравнения медиан трех и более независимых выборок и является непараметрическим аналогом ANOVA, применяемым при отсутствии предположений о нормальности распределения данных, требуемых для ANOVA. Различие долей и процентных соотношений определяли с помощью хи-квадрата. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В данной главе проводится анализ половозрастных, клинических, лабораторных и функциональных показателей, а также оценивается качество жизни, уровень тревоги и депрессии у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID периоде в зависимости от тяжести перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и объема проводимой терапии в остром периоде заболевания.

3.1 Клиническая характеристика пациентов с ХОБЛ

Всего было обследовано 46 пациентов с ХОБЛ в возрасте от 45 до 90 лет, с медианой возраста 67,00 [57,75; 73,00] лет. Из них 31 мужчина (67,39%) и 15 женщин (32,61%). Время, прошедшее после перенесенного COVID-19 до включения в исследование, составляло от 4 до 52 недель, в среднем 20,00 [10,00; 34,50] недели. Средняя продолжительность хронической обструктивной болезни легких у пациентов составила 12,00 [7,00; 15,00] лет. У большей части пациентов групп А2 и А3 не было рентгенологических остаточных признаков вирусного поражения легких.

Был произведен анализ состояния пациентов с ХОБЛ на момент обращения за медицинской помощью. Из 46 пациентов с обострением ХОБЛ обратились 32 пациента (70%), у 14 пациентов (30%) имелись клинические признаки ХОБЛ до заболевания COVID-19, и в ходе комплексного обследования в рамках проводимого исследования впервые был установлен диагноз ХОБЛ. Все пациенты с ранее установленным диагнозом ХОБЛ имели хотя бы одну госпитализацию в течение года по поводу обострения до COVID-19. У 14 пациентов (44%) было два и более обострений за предыдущий год (таблица 13).

Таблица 13 – Частота обострений ХОБЛ за прошедший год

Частота обострений ХОБЛ	Количество пациентов	% от общего числа пациентов
0-1 в год	18	56%
≥ 2 в год	14	44%

Для оценки динамики заболевания у больных ХОБЛ до и после перенесенного COVID-19 использовалась классификация по клиническим группам «ABCD», принятой GOLD в 2022 г. [100]. На рисунке 10 показана структура пациентов по клиническим группам GOLD до перенесенной новой коронавирусной инфекции: клиническую группу А (невыраженные симптомы и редкие обострения) составляли 6 человек (19%), группу В (выраженные симптомы и редкие обострения) – 12 человек (37%), группу С (невыраженные симптомы и частые обострения) – 8 человек (25%) и группу D (самая тяжелая группа с выраженными симптомами и частыми обострениями) – 6 человек (19%).

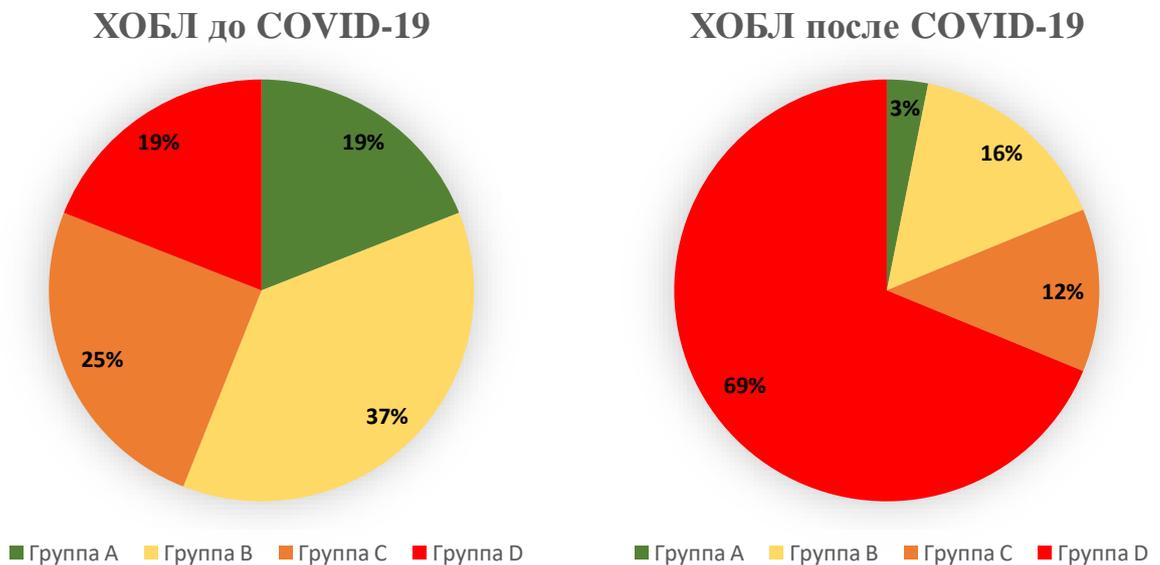


Рисунок 10 – Соотношение клинических групп по GOLD пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19

После перенесенного COVID-19 распределение по клиническим группам изменилось в сторону утяжеления. В клинической группе А – 1 пациент (3%), в группе В – 5 человек (16%), в группе С – 4 человека (12%), а в группе D – 22 человека (69%). Эти изменения в соотношении групп свидетельствуют о том, что перенесенный COVID-19 утяжеляет течение ХОБЛ.

Был проведен анализ базисной терапии до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с ранее установленным диагнозом ХОБЛ для определения влияния вируса SARS-CoV-2 на течение болезни. По результатам анализа, представленным на рисунке 11, наблюдается увеличение числа пациентов, которым потребовалось усиление базисной терапии. Отмечается значительный рост потребности в трехкомпонентной ингаляционной терапии и в длительном (более 6 месяцев) приеме системных глюкокортикостероидов перорально.

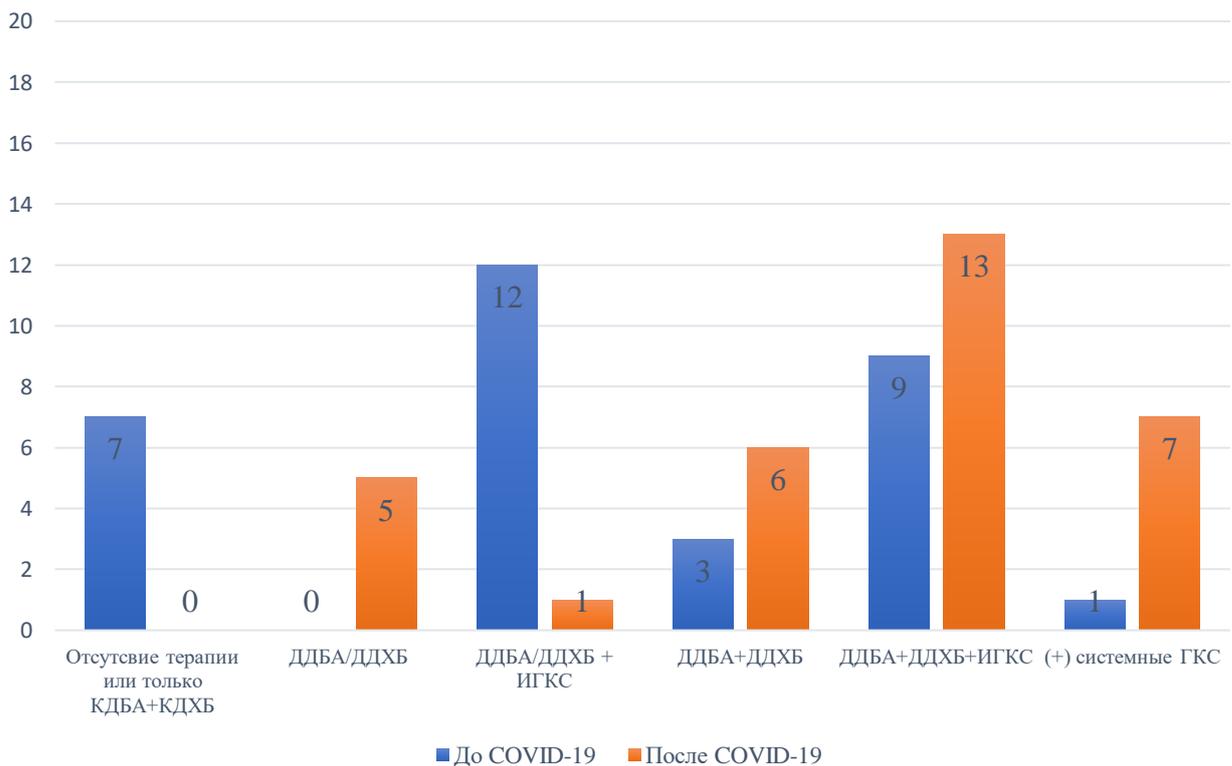


Рисунок 11 – Базисная терапия у пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19

3.2 Оценка клинических характеристик пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19 различной степени тяжести

Пациенты с ХОБЛ были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапии по отношению к COVID-19, что представлено на диаграмме (рисунок 12). В когорте исследуемых с ХОБЛ было следующее распределение по группам: первая группа (А1 – 18 человек) – пациенты с ХОБЛ и легким течением COVID-19, получавшие симптоматическую и противовирусную терапию. Вторая группа (А2 – 24 человека) – пациенты с ХОБЛ и среднетяжелым течением COVID-19, которым проводилась терапия системными глюкокортикоидами. Третью группу составили (А3 – 4 человека) пациенты с ХОБЛ, перенесшие тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, в лечении которых использовались СГКС и один из иммунобиологических препаратов.

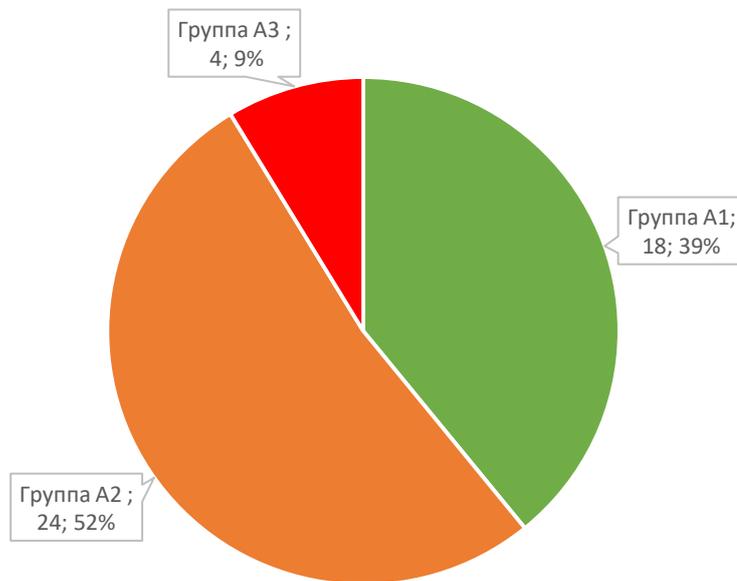


Рисунок 12 – Структура пациентов с ХОБЛ и COVID-19

При анализе половозрастных показателей исследуемых пациентов отмечалось преобладание мужского пола в группах со средним и тяжелым течением COVID-19, в то время как основная часть пациентов женского пола была представлена в первой группе с легким течением COVID-19 (рисунок 13).

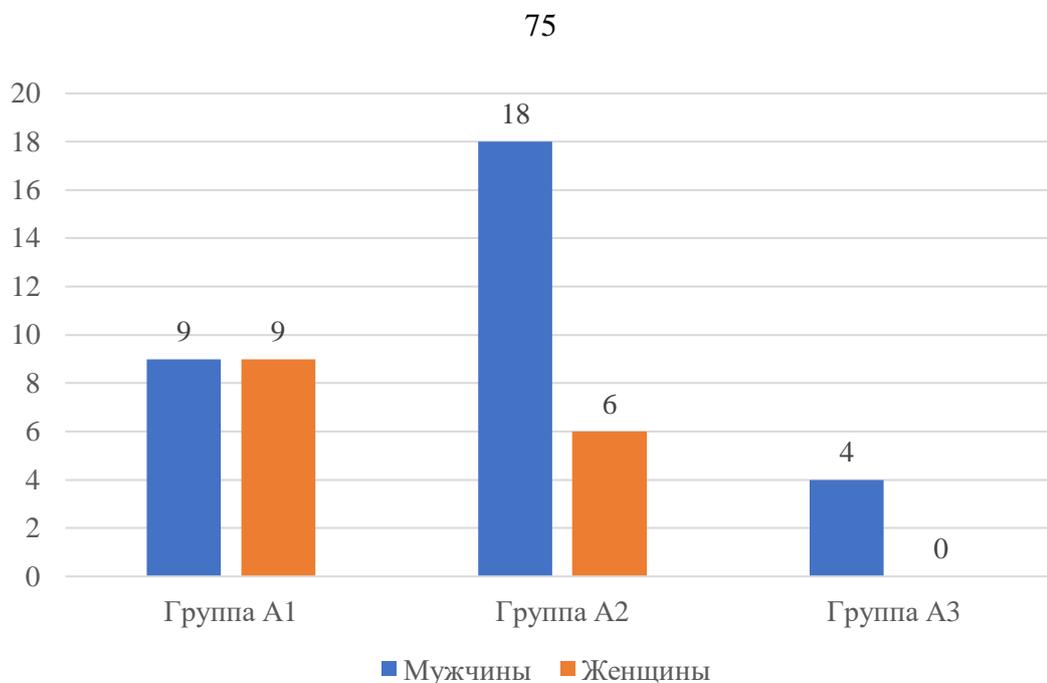


Рисунок 13 – Распределение пациентов с ХОБЛ по полу в зависимости от степени тяжести COVID-19

В первой группе (А1) средний возраст составлял 66,00 [56,50; 71,25] лет. Во второй группе (А2) – 69,50 [58,25; 77,00] лет, а в третьей группе (А3) – 64,50 [53,75; 71,50] года. Статистически значимой разницы между группами не наблюдалось ($p > 0,05$) (рисунок 14).

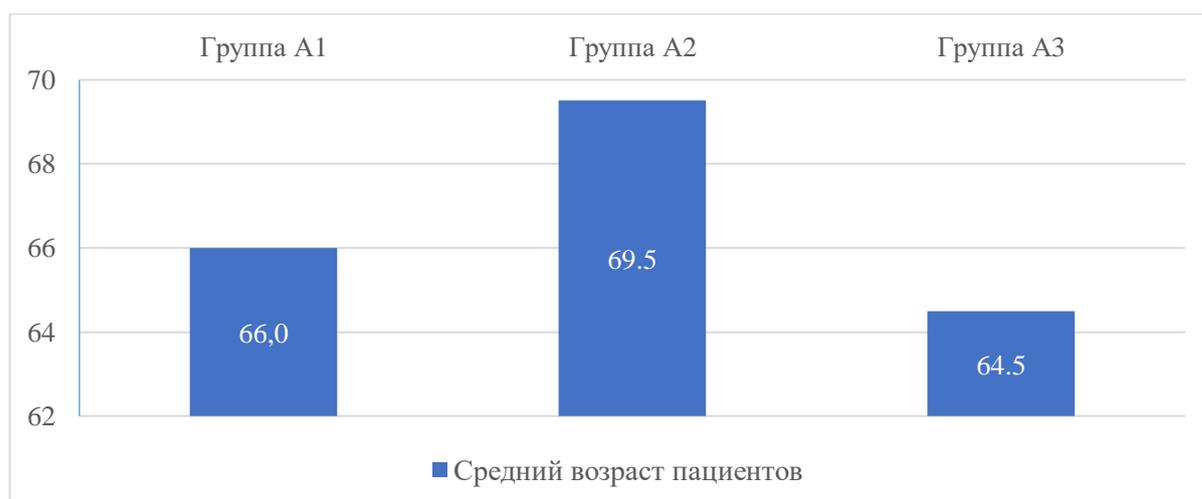


Рисунок 14 – Распределение пациентов с ХОБЛ по возрасту в зависимости от степени тяжести COVID-19

При оценке динамики ХОБЛ до и после COVID-19 по классификации GOLD от 2022 г. в таблице 14 обращает внимание, что чем тяжелее протекал COVID-19, тем больше была вероятность ухудшения течения ХОБЛ в дальнейшем. Прирост клинической группы D среди пациентов группы A1 составил 5 человек (41,6%).

Таблица 14 – Соотношение клинических групп по GOLD пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19 легкого течения

Группы по классификации GOLD	До COVID-19		После COVID-19		Изменения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A	1	8,3	0	0	-1	-8,3
B	5	41,7	2	16,7	-3	-25,0
C	3	25,0	2	16,7	-1	-8,3
D	3	25,0	8	66,6	+5	+41,6

В группе A2 прирост в клинической группе D составил 9 пациентов (56,25%), в то время как количество пациентов A, B, C уменьшилось (таблица 15).

Таблица 15 – Соотношение клинических групп по GOLD пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19 средней степени тяжести

Группы по классификации GOLD	До COVID-19		После COVID-19		Изменения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
A	5	31,25	1	6,25	-4	-25,0
B	5	31,25	2	12,50	-3	-18,75
C	4	25,00	2	12,50	-2	-12,50
D	2	12,50	11	68,75	+9	+56,25

Среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, отмечается значительное увеличение числа больных ХОБЛ в группе D. После перенесенного COVID-19 все пациенты по тяжести заболевания перешли в клиническую группу D (таблица 16).

Таблица 16 – Соотношение клинических групп по GOLD пациентов с ХОБЛ до и после COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени

Группы по классификации GOLD	До COVID-19	После COVID-19	Изменения
	абс.	абс.	абс.
A	0	0	0
B	2	0	-2
C	1	0	-1
D	1	4	+3

По результатам анализа клинических симптомов у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID периоде, представленных в таблицах 17 и 18, мы отметили, что кашель и одышку ощущали 80% испытуемых. Также нами была замечена следующая взаимосвязь: чем тяжелее протекала новая коронавирусная инфекция, тем чаще пациенты жаловались на кратковременные эпизоды усиления одышки.

Таблица 17 – Клинические симптомы и уровень сатурации крови у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19 (часть 1)

Группы исследования	Одышка		Приступы удушья		Сатурация крови, %
	абс.	%	абс.	%	
Группа A1 (n=18)	17	94,4	4	22,2	94,0 [92,8; 96,0]
Группа A2 (n=24)	23	95,8	10	41,7	94,0 [92,0; 96,0]
Группа A3 (n=4)	4	4/4	3	3/4	92,0 [82,8; 96,0]
p*	ns		ns		ns

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Статистически достоверно и клинически значимо увеличилось использование пациентами короткодействующих бронходилататоров, таких как короткодействующие бета-агонисты (КДБА) или холиноблокаторы (КДХБ), а также их комбинаций, особенно в третьей группе пациентов с ХОБЛ и тяжелым течением COVID-19. Средняя частота их применения составила 7,5 [7; 11] раз в сутки ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о ухудшении течения ХОБЛ,

недостаточности базисной терапии и возможном начале обострения основного заболевания. При сравнении уровня сатурации крови у пациентов третьей группы отмечено снижение показателя ниже 93%. Также, по результатам, изложенным в таблице 18, было установлено, что чем тяжелее протекал COVID-19, тем меньше было расстояние, которое пациенты могли пройти при выполнении теста 6-минутной ходьбы. Это свидетельствует о снижении толерантности физической нагрузки и наличии более тяжелых респираторных симптомов у пациентов с большим процентом вирусного поражения легких.

Таблица 18 – Клинические симптомы и частота использования короткодействующих бронходилататоров и теста 6-минутной ходьбы у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19 (часть 2)

Группы исследования	Кашель		Сухие хрипы		Частота использования КДБА/КДХБ раз в сутки	6-MWT, м
	абс.	%	абс.	%		
Группа А1 (n=18)	16	88,9	13	72,2	4 [0;6]	542,00 [489,25; 602,25]
Группа А2 (n=24)	19	79,2	20	83,3	5 [3; 7]	412,00 [356,50; 468,50]
Группа А3 (n=4)	4	4/4	3	3/4	7,5 [7; 11]	316,50 [306,25; 353,00]
p*	ns		ns		<0,01	<0,001

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

3.3 Оценка лабораторных показателей пациентов с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести

Проведен анализ лабораторных показателей пациентов. В таблице 19 представлены полученные данные, согласно которым в общем анализе крови (ОАК) отмечалось повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у пациентов с легким течением COVID-19. При анализе абсолютных показателей лейкоцитов и

эритроцитов в ОАК статистически достоверной разницы между группами не было. В биохимическом анализе крови проводилось исследование уровня С-реактивного белка (СРБ), и также статистически значимых различий между группами не было. Повышение СОЭ и СРБ в первой группе (А1) наиболее вероятно связано с активным воспалительным процессом бронхита и его преобладанием над пост-COVID изменениями.

Таблица 19 – Показатели общего анализа крови и С-реактивного белка у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	СОЭ, мм/час	СРБ, мг/л
Группа А1 (n=18)	9,15 [7,28; 12,70]	4,78 [4,47; 5,11]	29,25 [14,50; 33,00]	8,53 [3,60; 18,62]
Группа А2 (n=24)	8,40 [6,83; 12,45]	4,70 [4,43; 5,09]	21,00 [7,33; 34,00]	6,21 [2,13; 17,50]
Группа А3 (n=4)	9,70 [9,10; 12,03]	4,75 [4,45; 5,24]	5,50 [3,50; 8,50]	3,65 [1,55; 7,85]
p*	ns	ns	<0,05	ns

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

В показателях коагулограммы у пациентов с ХОБЛ в пост-COVID периоде показатели фибриногена и международного нормализованного отношения (МНО) находились в пределах референсных значений. В то же время уровень Д-димера был статистически достоверно и клинически значимо повышен в группах А2 и А3. Также отмечалось снижение уровня активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), особенно в группе с тяжелым течением НКИ, что на наш взгляд, может увеличивать риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов в пост-COVID периоде (таблица 20).

Таблица 20 – Показатели коагулограммы у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с	МНО	Д-димер нг/мл
Группа А1 (n=18)	3,67 [3,50; 3,92]	32,40 [30,78; 33,10]	1,04 [0,99; 1,19]	453,50 [316,75; 531,00]
Группа А2 (n=24)	3,85 [3,20; 4,46]	30,15 [29,00; 31,35]	1,03 [0,99; 1,10]	826,50 [628,27; 938,00]
Группа А3 (n=4)	2,83 [2,52; 3,01]	28,35 [27,35; 28,95]	1,03 [0,95; 1,07]	963,00 [869,75; 1399,75]
p*	ns	<0,001	ns	<0,001

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

В анализе крови на определение кислотно-щелочного состояния (КЩС) выявлено статистически достоверное и клинически значимое различие в парциальном давлении кислорода (PaO₂) в капиллярной крови: чем тяжелее было течение COVID-19, тем более выраженное снижение уровня PaO₂ мы регистрировали. Значимых различий в показателях парциального давления углекислого газа (PaCO₂) в капиллярной крови не обнаружено (таблица 21).

Таблица 21 – Показатели анализа капиллярной крови на КЩС у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Парциальное давление кислорода в крови, мм рт. ст. (PaO ₂)	Парциальное давление углекислого газа в крови, мм рт. ст. (PaCO ₂)
Группа А1 (n=18)	72,50 [68,00; 76,25]	43,50 [39,00; 47,50]
Группа А2 (n=24)	68,00 [65,00; 71,00]	43,00 [41,00; 47,75]
Группа А3 (n=4)	62,00 [59,50; 63,75]	42,10 [41,03; 43,55]
p	<0,01	ns

3.4 Оценка функциональных показателей пациентов с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести

Всем пациентам с ХОБЛ выполнялся полный комплекс функциональных исследований легких. Пациентам в обязательном порядке проводилось спирометрическое исследование. При анализе результатов ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно, МОС75, МОС50, МОС25, СОС25-75 статистически достоверных различий не выявлено. Однако на себя обращает внимание, что у пациентов группы А3 все медианные показатели спирометрии ниже, чем в остальных группах. Эта тенденция также наблюдается при сравнении групп А1 и А2, где все медианные показатели в группе со среднетяжелым течением COVID-19 ниже. Это в дальнейшем отражалось и на физических возможностях пациента, а также на его качестве жизни, что будет рассмотрено далее в разделе 3.5 (таблицы 22–23).

Таблица 22 – Данные спирометрии пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	ЖЕЛ, % д. в.	ФЖЕЛ, % д. в.	ОФВ1, % д. в.	Индекс Тиффно, %
Группа А1 (n=18)	70,70 [57,38; 81,90]	68,95 [55,03; 80,60]	45,40 [24,67; 65,87]	47,41 [34,64; 67,00]
Группа А2 (n=24)	63,35 [51,95; 75,65]	68,00 [49,23; 77,23]	44,85 [30,28; 66,35]	57,59 [41,22; 64,39]
Группа А3 (n=4)	62,90 [49,50; 81,78]	62,35 [51,50; 74,03]	37,00 [32,88; 42,33]	44,22 [34,21; 60,33]
p	ns	ns	ns	ns

Примечание: ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Таблица 23 – Данные спирометрии пациентов с ХОБЛ в зависимости в зависимости от степени тяжести COVID-19 (продолжение)

Группы исследования	МОС75, %	МОС50, %	МОС25, %	СОС25-75, %
Группа А1 (n=18)	29,30 [11,8; 41,78]	21,90 [7,83; 30,65]	19,30 [7,78; 27,53]	17,90 [8,20; 27,50]

Продолжение таблицы 23

Группа А2 (n=24)	19,35, [13,70; 33,25]	16,25 [11,25; 21,00]	17,35 [12,45; 21,75]	19,80 [14,00; 34,75]
Группа А3 (n=4)	19,30 [12,88; 27,75]	15,15 [11,55; 27,75]	15,55 [11,03; 17,53]	17,75 [14,75; 18,50]
p	ns	ns	ns	ns

Примечание: ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

По результатам бодиплетизмографии, представленных в таблице 24, у пациентов с ХОБЛ и тяжелым течением НКИ (группа А3) отмечалось значительное повышение остаточного объема легких (ООЛ) и снижение удельной бронхиальной проводимости дыхательных путей ($p < 0,01$), что может свидетельствовать о гиперинфляции легких и затруднении опорожнения альвеол от избыточного количества воздуха. Отмечалось так же увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) в группах пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НКИ (А2 и А3), вероятнее всего за счет фракции воздуха ООЛ. Подобную картину можно было наблюдать и по отношению к общему бронхиальному сопротивлению, что вероятнее всего ассоциировано со снижением бронхиальной проводимости, поскольку эти показатели взаимосвязаны. Также вероятно, что столь высокие показатели ООЛ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 обусловлены тем, что у данной группы больных проводилась ИВЛ с крайне агрессивными параметрами вентиляции.

Таблица 24 – Данные бодиплетизмографии у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Общая емкость легких, % д. в. (ОЕЛ)	Остаточный объем легких, % д. в. (ООЛ)	Общее бронхиальное сопротивление, % д. в. (R-tot)	Удельная бронхиальная проводимость, % д. в. (SG-tot)
Группа А1 (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]

Продолжение таблицы 24

Группа А2 (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 А3 (n=4)	145,20 [124,0; 174,50]	264,40 [212,30; 310,0]	174,30 [138,30; 248,15]	40,65 [24,50; 50,10]
p	0,11	<0,01	0,16	<0,01

Примечание: ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Был проведен анализ газообменной функции легких и силы дыхательных мышц вдоха. По результатам оценки диффузионной способности легких в группе А3 было выявлено значительное снижение как общей, так и удельной диффузионной способности легких по сравнению с пациентами, у которых COVID-19 протекал в легкой и средней форме. Эти изменения свидетельствуют о возможной причине ухудшения течения ХОБЛ, поскольку снижение газообменной функции легких в сочетании с обструктивными нарушениями приводит к усилению дыхательной недостаточности, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни пациентов. При анализе показателей силы дыхательных мышц клинически значимой и статистически достоверной разницы между группами не было выявлено (таблица 25).

Таблица 25 – Результаты исследования диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц вдоха у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Общая диффузионная способность легких, % д. в. (ДСЛ; DLCO SB)	Удельная диффузионная способность легких, % д. в. (ДСЛ/АО; DLCO/VA)	Сила дыхательных мышц вдоха, % д. в. (PI MAX)
Группа А1 (n=18)	52,30 [36,23; 57,90]	84,10 [72,15; 91,23]	72,05 [58,55; 86,80]
Группа А2 (n=24)	44,90 [32,98; 49,73]	82,85 [76,53; 91,03]	65,75 [57,05; 75,63]
Группа А3 (n=4)	29,55 [26,00; 31,15]	37,70 [35,13; 42,08]	79,20 [76,43; 43,55]
p	<0,01	<0,01	0,16

3.5 Оценка качества жизни, выраженности симптомов, уровня депрессии и тревожности у пациентов с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести

Нами был проведен анализ результатов опросников и шкал, где у пациентов была выявлена определенная зависимость показателей mMRC (оценка степени одышки в зависимости от физической нагрузки), CAT (оценка степени выраженности клинических симптомов ХОБЛ) и EQ-5D-3L (европейский опросник оценки качества жизни): чем тяжелее протекала новая коронавирусная инфекция, тем более высокие баллы были у исследуемых. Данные изменения характеризовали выраженное снижение качества жизни у пациентов группы А3 (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты опросников mMRC, CAT, EQ-5D-3L у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	mMRC, баллы	CAT, баллы	EQ-5D-3L	
			баллы	ВАШ, мм
Группа А1 (n=18)	2,00 [2,00; 3,00]	15,00 [11,75; 20,00]	7,00 [4,75; 10,00]	62,5 [50,00; 80,00]
Группа А2 (n=24)	2,00 [2,00; 3,00]	17,50 [15,00; 21,75]	10,50 [9,25; 12,00]	50,00 [45,00; 58,75]
Группа А3 (n=4)	3,50 [3,00; 4,00]	27,00 [26,25; 29,25]	13,50 [13,00; 14,75]	27,5 [21,25; 33,75]
p	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001

Было зафиксировано, что у пациентов группы А2 и А3 наблюдался более высокий уровень тревоги и депрессии по шкале HADS, чем у пациентов с легким течением COVID-19 ($p < 0,001$). Представленные изменения психологического состояния исследуемых также приводили к ухудшению качества жизни и нежеланию обращаться за медицинской помощью (таблица 27).

Таблица 27 – Результаты психоэмоционального статуса по опроснику HADS у пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	HADS, баллы	
	Тревога	Депрессия
Группа А1 (n=18)	6,50 [5,00; 8,00]	7,00 [3,75; 9,00]
Группа А2 (n=24)	9,00 [8,00; 11,00]	11,00 [8,00; 12,00]
Группа А3 (n=4)	11,50 [11,00; 14,25]	11,00 [8,00; 12,00]
p	<0,001	<0,001

3.6 Резюме по главе 3

Таким образом, в ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь между тяжестью перенесенного COVID-19 и вероятностью обострения ХОБЛ: чем тяжелее протекала новая коронавирусная инфекция (НКИ), тем чаще наблюдалось развитие обострения основного заболевания. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 ухудшала течение ХОБЛ при оценке степени тяжести заболевания по классификации GOLD: количество пациентов с клиническими группами А (19%), В (37%), С (25%) после перенесенной НКИ уменьшилось до 3%, 16% и 12% соответственно. В то же время количество пациентов клинической группы D увеличилось с 19% до 69%, что потребовало дальнейшего усиления медикаментозной базисной терапии.

Обнаружена взаимосвязь между тяжестью перенесенной НКИ и частотой жалоб на одышку, в том числе на возникновение кратковременных эпизодов усиления одышки. Так, пациенты с тяжелым течением COVID-19 чаще жаловались на эпизоды усиления одышки, что, в свою очередь, приводило к учащению ежедневного использования короткодействующих бронходилататоров ($p < 0,01$). Употребление более 6 доз короткодействующих бронходилататоров (КДБД) в сутки расценивалось нами как один из предикторов развития обострения ХОБЛ, что согласуется с отечественными клиническими рекомендациями по ХОБЛ [48].

В группе А3 (с тяжелым течением НКИ) обострение ХОБЛ регистрировалось у всех больных и сопровождалось злоупотреблением КДБД.

По данным спирометрии статистически значимых различий между группами пациентов с ХОБЛ мы не обнаружили. Но при анализе результатов бодиплетизмографии выявлены выраженные изменения остаточного объема легких и удельного сопротивления дыхательных путей в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19, что может указывать на наличие у таких больных гиперинфляции легких и затруднения опорожнения альвеол. Однако стоит учитывать тот факт, что все пациенты группы А3 находились на ИВЛ с крайне агрессивными параметрами вентиляции, что в свою очередь могло повлиять отрицательно на показатели функции легких.

При оценке газообменной функции обнаружено, что в группе больных ХОБЛ А3 имелось выраженное снижение ДСЛ и PaO_2 , в отличие от тех пациентов, которые переносили НКИ в более легкой форме.

У лиц с ХОБЛ, чье заболевание COVID-19 протекало со средней и тяжелой степенью тяжести, чаще наблюдаются изменения в системе гемостаза (по показателям АЧТВ и Д-димера), что на наш взгляд, требует дальнейшего наблюдения с целью оценки риска поздних сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов с ХОБЛ групп А2 и А3 отмечено усиление выраженности симптомов и уменьшение качества жизни по данным шкал САТ и EQ-5D, а также имеются данные о снижении толерантности к физической нагрузке по результатам 6-MWT и увеличении тревожности и депрессии по опроснику HADS.

На основании полученных нами данных был разработан алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ после перенесенного COVID-19, где учитывается тяжесть перенесенной инфекции и клинико-лабораторные и функциональные легочные показатели (спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц) для определения объема терапии.

Так, всем пациентам с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 менее 12 месяцев рекомендуется оценка клинических симптомов, выполнение спирометрии, бодиплетизмографии, а при наличии в анамнезе среднетяжелого течения НКИ

выполнение анализа коагулограммы крови и оценки диффузионной способности легких для коррекции объема базисной терапии и определения дальнейшей тактики ведения:

А) В группе с легким течением COVID-19:

- При отсутствии ухудшения со стороны клинических симптомов и функции легких рекомендовано динамическое наблюдение через 3 месяца.
- При отрицательной динамике клинических симптомов и/или функции легких рекомендовано усиление терапии на ДДАХ или ДДБА.

Б) В группе со среднетяжелым течением COVID-19:

- При отсутствии ухудшения со стороны клинических симптомов и функции легких рекомендовано динамическое наблюдение через 3 месяца.
- При отрицательной динамике клинических симптомов и/или функции легких рекомендовано усиление терапии на ДДАХ или ДДБА с возможностью присоединения к терапии ИГКС при снижении показателя DLCO.

В) В группе с тяжелым течением COVID-19:

- При отсутствии ухудшения со стороны клинических симптомов и функции легких рекомендовано динамическое наблюдение через 3 месяца.
- При отрицательной динамике клинических симптомов и/или функции легких рекомендовано начать 3-компонентную терапию: ДДАХ-ДДБА-ИГКС.

При наличии у пациента ХОБЛ и в анамнезе COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести менее 12 месяцев рекомендуется выполнение теста HADS с дальнейшей консультацией психолога при наличии >7 баллов по опроснику (рисунки 15–16).

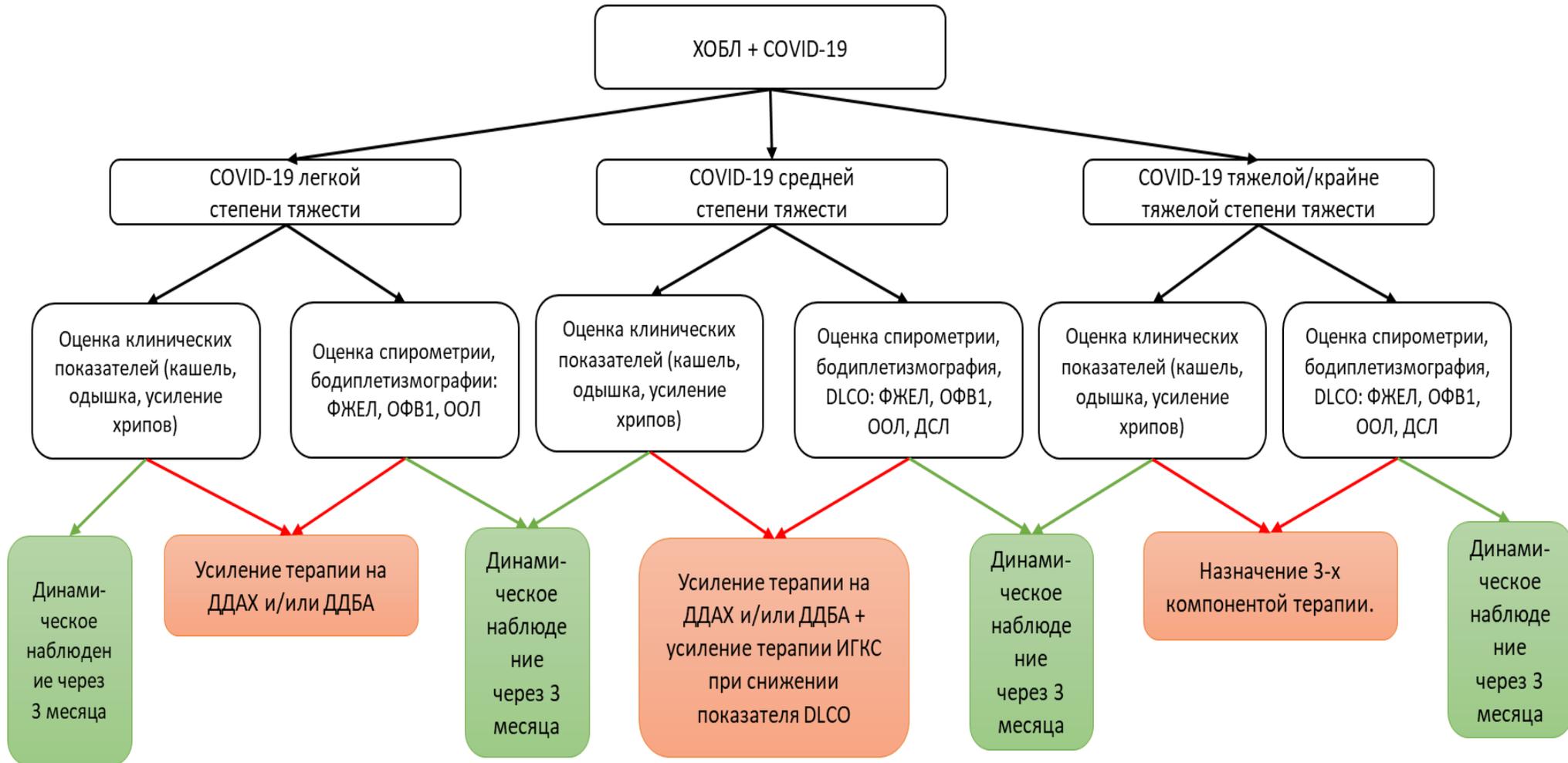


Рисунок 15 – Алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ в пост-COVID периоде – этап № 1

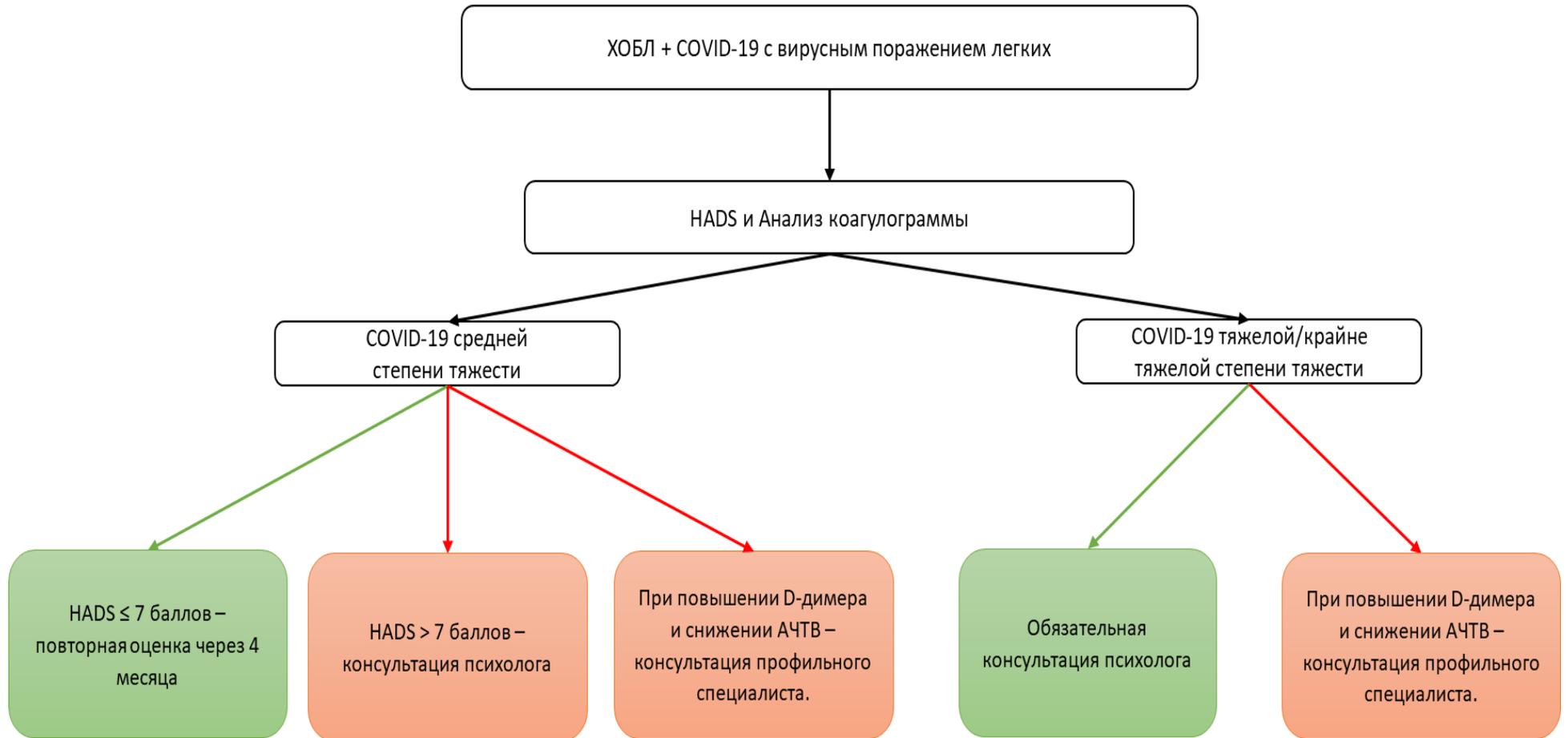


Рисунок 16 – Алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ в пост-COVID периоде – этап № 2

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

В данной главе проводится анализ половозрастных, клинических, лабораторных и функциональных показателей, а также оценивается качество жизни, уровень тревоги и депрессии у пациентов с БА в пост-COVID периоде в зависимости от тяжести перенесенной инфекции SARS-CoV-2 и объема проводимой терапии в остром периоде заболевания.

4.1 Клиническая характеристика пациентов с бронхиальной астмой

Всего было обследовано 43 пациента с бронхиальной астмой в возрасте от 19 до 82 лет, средний возраст – 62,00 [45,00; 71,00] лет. Из них 19 мужчин (44,19%) и 24 женщины (55,81%). Время после перенесенного COVID-19 до включения в исследование составляло от 3 до 50 недель, в среднем 13,00 [9,00; 24,00] недели. Средняя длительность течения бронхиальной астмы у пациентов составила 18,00 [7,00; 26,00] лет. У большей части пациентов групп В2 и В3 не имелось рентгенологических остаточных признаков вирусного поражения легких.

Был проведен анализ структуры пациентов с бронхиальной астмой на момент обращения за медицинской помощью. Из 43 пациентов с обострением БА обратились 34 пациента (79%), 3 пациента (7%) обратились с респираторными жалобами, но бронхиальная астма находилась вне обострения, а у 6 пациентов (14%), в анамнезе которых имелись указания на наличие каких-либо аллергических заболеваний (ринита, дерматита, пищевой или лекарственной аллергии) до заболевания COVID-19, в ходе комплексного обследования в рамках проводимого исследования впервые был установлен диагноз бронхиальной астмы.

При сборе жалоб особое внимание уделялось аллергологическому, социально-бытовому и трудовому анамнезу для фенотипирования заболевания, определения возможных триггеров ухудшения течения и обострения БА. У 25 пациентов (58%) мы наблюдали клинико-анамнестические признаки аллергического фенотипа астмы, неаллергическая БА была нами определена у 8 пациентов (19%). У 6 пациентов (14%) клинические признаки заболевания соответствовали бронхиальной астме с поздним дебютом. Среди пациентов со смешанной формой из 4 исследуемых (9%), 3 имели сочетание аллергической БА с фиксированной обструкцией бронхов в связи с длительностью заболевания, 1 пациент имел сочетание фенотипа атопической формы астмы с ожирением (рисунок 17).

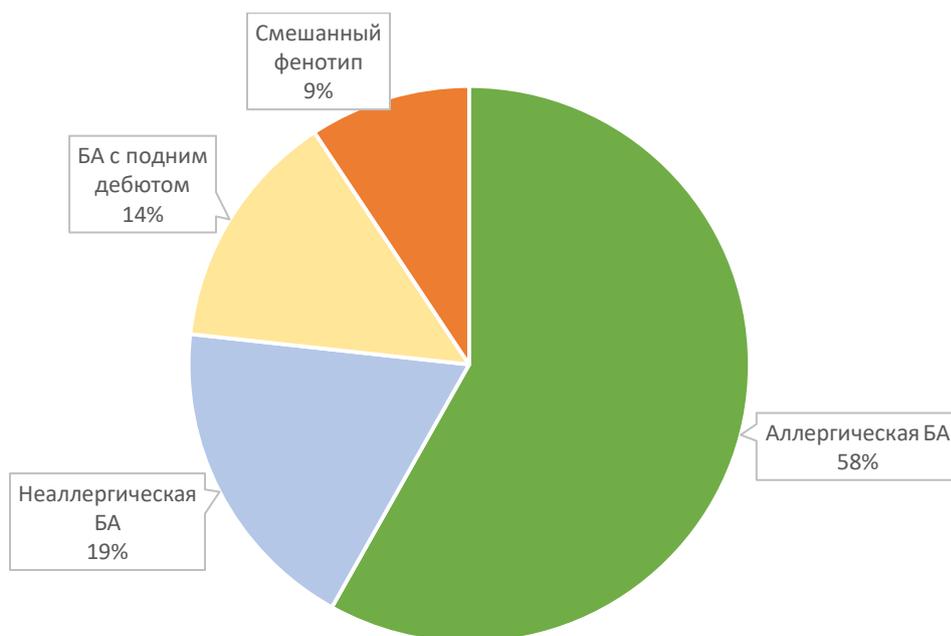


Рисунок 17 – Распределение пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от фенотипа заболевания

Для оценки динамики течения бронхиальной астмы до и после COVID-19 оценивалась тяжесть основного заболевания по классификации GINA от 2022 г. [97] и клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2021 г. [7].

В исследовании изучалась тяжесть течения бронхиальной астмы до и после перенесенной COVID-19. Пациенты, получающие терапию по 1 и 2 ступени с полным контролем над симптомами бронхиальной астмы, были отнесены нами к группе легкой степени тяжести. При использовании пациентом терапии 3 ступени с хорошим контролем над симптомами основного заболевания, больной относился к группе средней степени тяжести. Если пациент получал терапию 4–5 ступени вне зависимости от уровня контроля над симптомами бронхиальной астмы, то заболевание расценивалось тяжелой степени.

Так, до перенесенной НКИ структура пациентов по тяжести БА была следующей: легкая степень тяжести регистрировалась у 10 человек (27%), средняя степень тяжести наблюдалась у 19 пациентов (51%), тяжелой степенью бронхиальной астмы страдали 8 человек (22%). После перенесенной COVID-19 распределение пациентов по степеням тяжести основного заболевания изменилось в сторону утяжеления. Доля бронхиальной астмы легкой степени тяжести уменьшилась после новой коронавирусной инфекции до 3 пациентов (8%), количество пациентов со средней степенью тяжести изменилось до 16 человек (43%) в пост-COVID периоде, в то же время число пациентов с тяжелым течением БА увеличилось до 18 человек (49%) (рисунок 18).

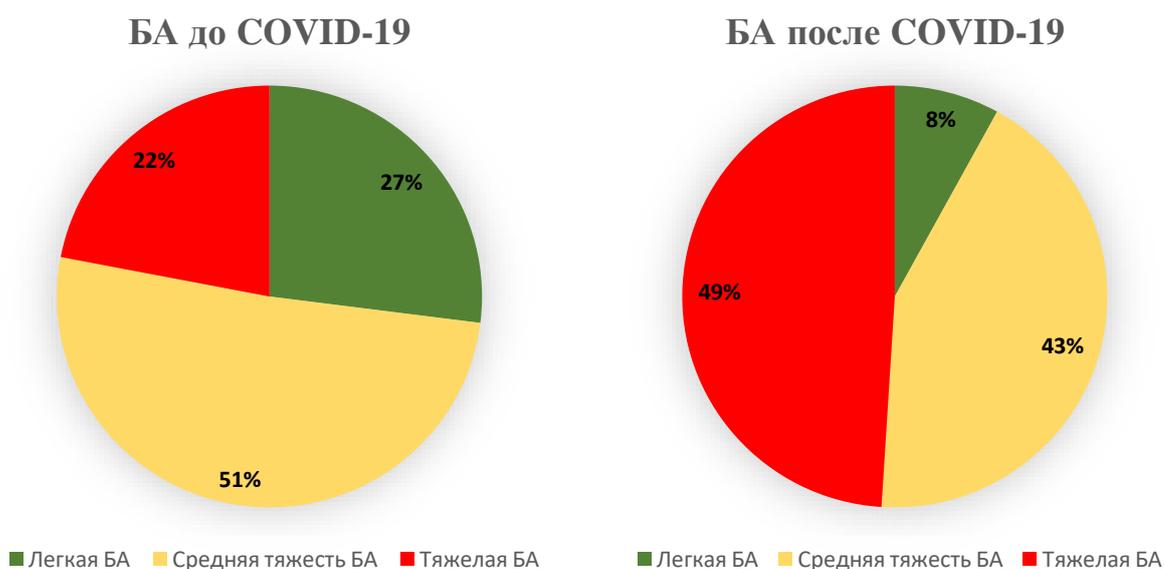


Рисунок 18 – Соотношение степени тяжести бронхиальной астмы до и после COVID-19

Выявленные нами изменения говорят о том, что перенесенная COVID-19 утяжеляет течение бронхиальной астмы.

Для стабильного течения бронхиальной астмы и снижения риска развития обострений важно осуществление контроля над симптомами заболевания. В исследовании проводился анализ уровня контроля над симптомами БА, где, по данным, представленным на рисунке 19, среди 37 пациентов с ранее установленным диагнозом БА в условиях базисной терапии до COVID-19 контроль над симптомами в полном объеме осуществлялся только у 3 человек (8%), частичный контроль – у 16 пациентов (43%), а полностью неконтролируемая БА наблюдалась у 18 пациентов (49%).

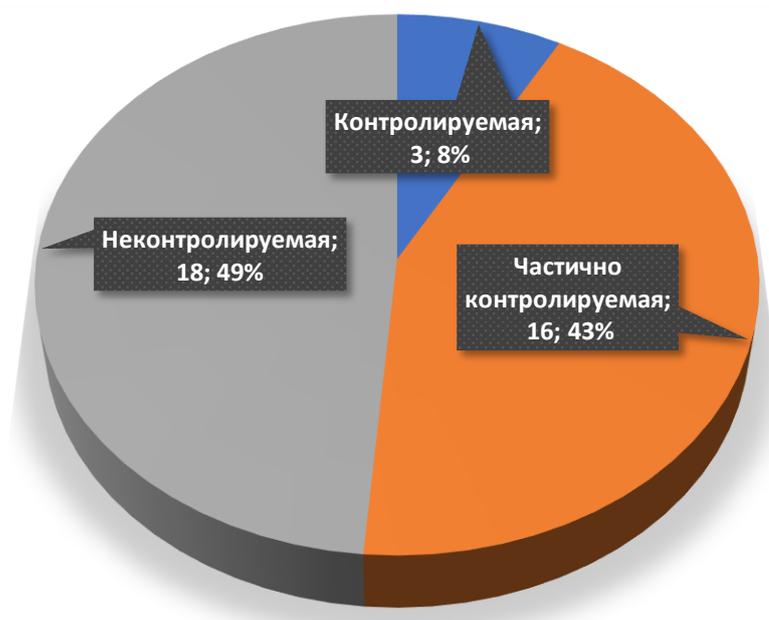


Рисунок 19 – Соотношение пациентов по уровню контроля над симптомами бронхиальной астмой

Нами проведен анализ базисной терапии до и после перенесенной новой коронавирусной инфекции у пациентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы для определения влияния вируса SARS-CoV-2 на течение основного

заболевания. Отмечено увеличение количества пациентов, которым потребовалось усиление базисной терапии на 1 степень и более.

Так, в нашем исследовании отмечается уменьшение количества пациентов, находящихся на 1 ступени терапии с 5 до 1 человека. Число больных, получающих лечение по 2 ступени, также уменьшилось с 5 человек до 2. Исследуемых с бронхиальной астмой на 3 ступени терапии осталось приблизительно на том же уровне (19 человек до COVID-19 и 16 после), преимущественно за счет пациентов 1 и 2 ступени терапии. В то же время зафиксировано значительное увеличение количества пациентов нуждающихся в терапии по 4 ступени (средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующих бета-агонистов (ИГКС+ДДБА), или низкие/средние дозы ИГКС+ДДБА + длительно действующих холиноблокаторов/антихолинергетиков (ДДХБ/ДДАХ) или высокие дозы ИГКС и антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и 5 ступени, включающей в себя длительный прием системных глюкокортикостероидов перорально (рисунок 20).

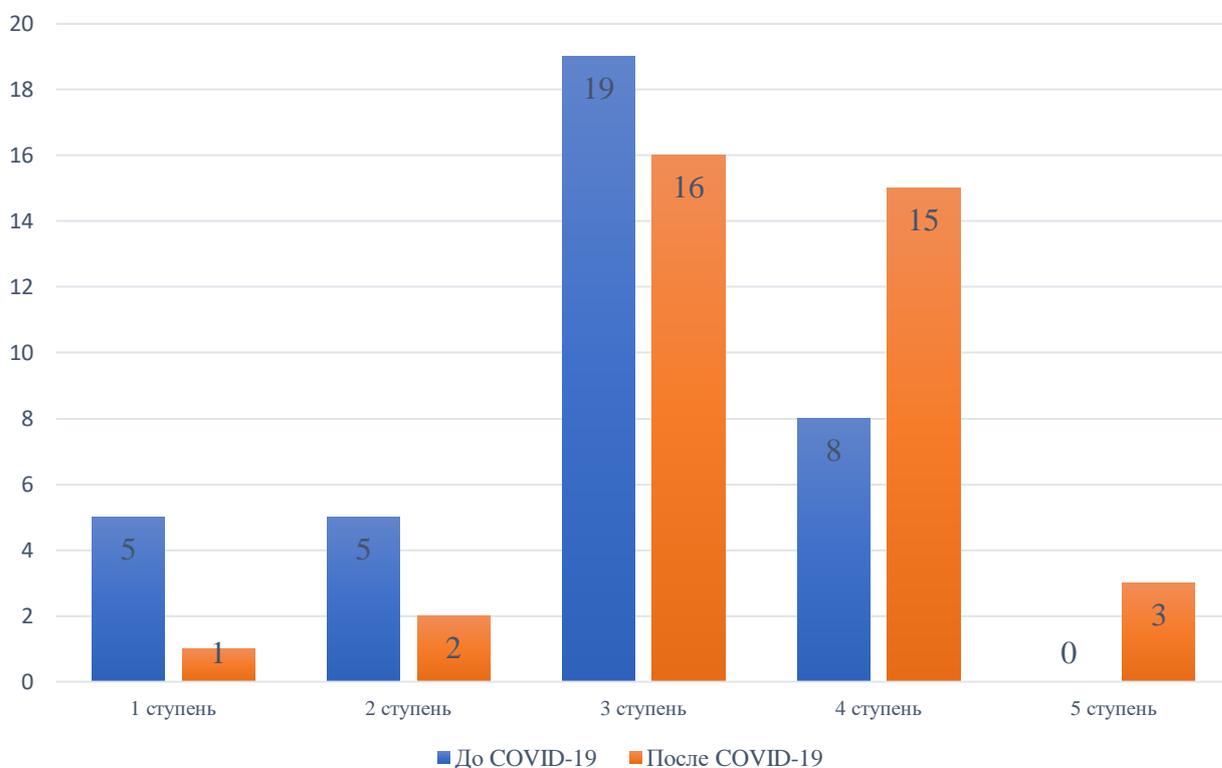


Рисунок 20 – Базисная терапия у пациентов с БА до и после COVID-19

4.2 Оценка клинических характеристик пациентов с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести

Так же, как пациенты с ХОБЛ, больные с бронхиальной астмой были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19. В когорте исследуемых с БА было следующее распределение по группам: первая группа (В1 – 18 человек) – пациенты с бронхиальной астмой и легким течением новой коронавирусной инфекции, которым в инфекционном периоде проводилась только симптоматическая и противовирусная терапия. Вторую группу (В2 – 19 человек) составляли пациенты с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 средней степени тяжести, с наличием в анамнезе терапии системными глюкокортикостероидными (СГКС) в острый период болезни. Третью группу составили (В3 – 6 человек) пациенты с БА и тяжелым/крайне тяжелым течением НКИ, в лечении которых использовались СГКС и иммунобиологические препараты (рисунок 21).

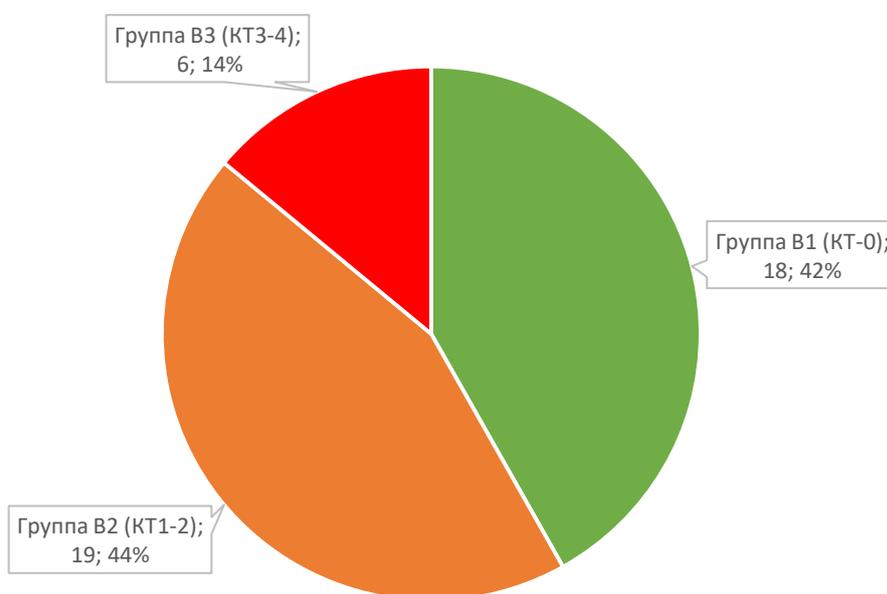


Рисунок 21 – Структура пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести COVID-19

При анализе половозрастных показателей исследуемых пациентов, представленных на рисунке 22, отмечалось преобладание женского пола во всех трех группах.

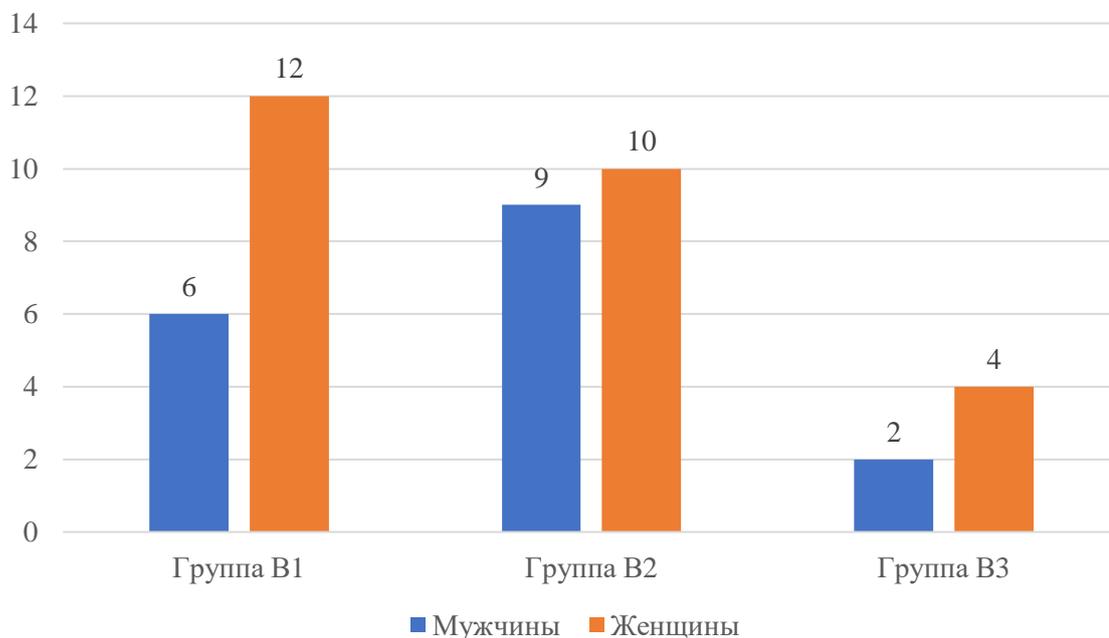


Рисунок 22 – Распределение пациентов с бронхиальной астмой по полу в зависимости от степени тяжести COVID-19

В первой группе (В1) медиана возраста пациентов составила 59,00 [44,75; 72,50] лет. Во второй группе (В2) – 64,00 [48,00; 71,00] года, а в третьей группе (В3) – 55,00 [43,25; 68,75] лет. Статистически значимой разницы между группами не наблюдалось ($p > 0,05$) (рисунок 23).

При оценке динамики течения бронхиальной астмы до и после COVID-19 по степени тяжести, установленной согласно рекомендациям МЗ РФ и GINA 2022 г., обращает на себя внимание, что чем тяжелее было течение новой коронавирусной инфекции, тем чаще наблюдалось утяжеление течения БА в дальнейшем. Например, в группе пациентов В1 прирост в группе тяжелого течения астмы составил 2 человека (14,3%), в то время как в группах В2 и В3 (с более тяжелым течением COVID-19) прирост составил 6 пациентов (35,3%) и 2 пациента (33,4%) соответственно. Также отмечалось и обратное направление, во всех трех группах

количество исследуемых пациентов с легким течением БА уменьшилось после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

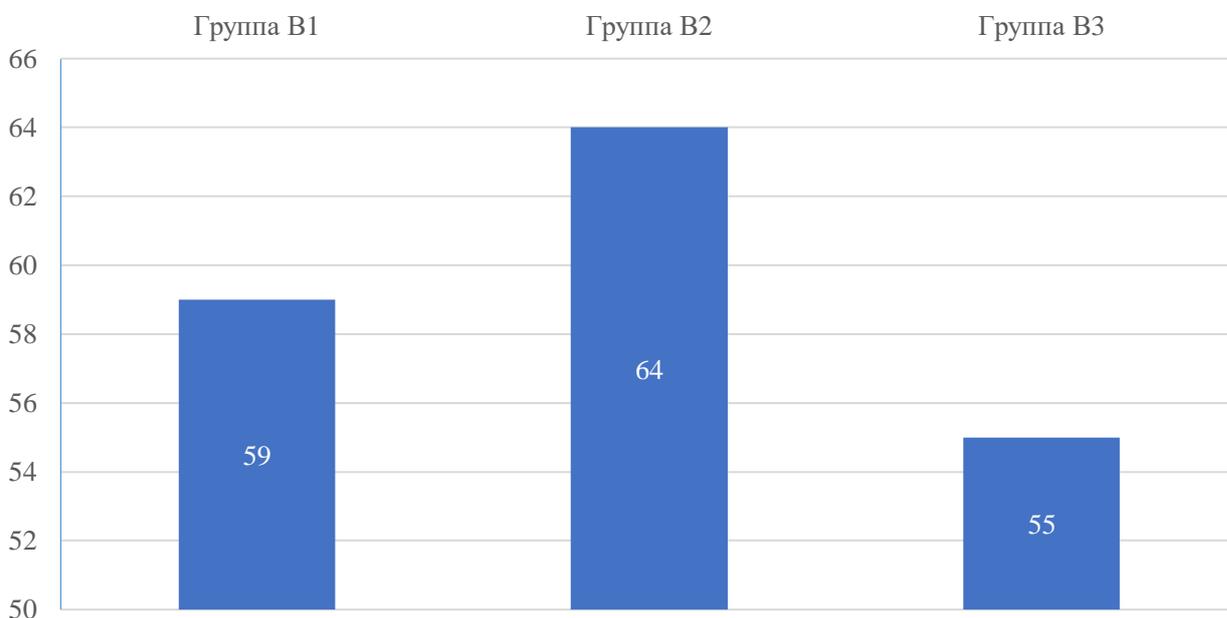


Рисунок 23 – Распределение пациентов с бронхиальной астмой по возрасту в зависимости от степени тяжести COVID-19

В группе В1 количество исследуемых с легкой степенью тяжести бронхиальной астмы уменьшилось на 28,6%, в то время как количество лиц со средним и тяжелым течением заболевания увеличилось до 14,3% каждая. В группе пациентов с легким течением НКИ (В1) отмечалось увеличение количества лиц со средней степенью тяжести БА, чего не регистрировалось ни в одной другой группе (таблица 28). Данные результаты, на наш взгляд, позволяют сделать следующие предположения: у пациентов с полным отсутствием контроля над симптомами бронхиальной астмы и легким течением новой коронавирусной инфекции возможно усиление терапии лишь на 1 степень, чего нельзя сказать о пациентах, имеющих более тяжелое течение COVID-19 в анамнезе, в том числе и с вирусным поражением легочной паренхимы любого объема. Данным лицам (группы В2 и В3) требовалось повышение базисной терапии основного заболевания сразу на 2 степени.

Таблица 28 – Соотношение степеней тяжести бронхиальной астмы до и после COVID-19 в группе В1

Степени тяжести БА	До COVID-19		После COVID-19		Изменения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	5	35,7	1	7,1	-4	-28,6
Средняя	6	42,8	8	57,1	+2	+14,3
Тяжелая	3	21,4	5	35,7	+2	+14,3

В группе В2 со среднетяжелым течением НКИ, увеличение количества пациентов с тяжелой степенью астмы составило 6 человек (35,3%), в то время как легкая средняя степень тяжести бронхиальной астмы уменьшилась на 11,7% и 23,5% соответственно (таблица 29).

Таблица 29 – Соотношение степеней тяжести бронхиальной астмы до и после COVID-19 в группе В2

Степени тяжести БА	До COVID-19		После COVID-19		Изменения	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая	3	17,6	1	5,9	-2	-11,7
Средняя	10	58,8	6	35,3	-4	- 23,5
Тяжелая	4	23,5	10	58,8	+6	+ 35,3

Среди пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию тяжелой степени, также наблюдается тенденция к утяжелению бронхиальной астмы после перенесенного COVID-19. Уменьшилось количество пациентов с легкой и средней степенью тяжести на 1 человека, а число пациентов с тяжелым течением БА после НКИ увеличилось на 2 (таблица 30).

Таблица 30 – Соотношение степеней тяжести бронхиальной астмы до и после COVID-19 в группе В3

Степени тяжести БА	До COVID-19	После COVID-19	Изменения
	абс.	абс.	абс.
Легкая	2	1	-1
Средняя	3	2	-1
Тяжелая	1	3	+2

Анализ клинических симптомов показал, что среди респираторных жалоб у пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID период отмечалась зависимость интенсивности одышки от тяжести COVID-19 и степени вирусного поражения легких. В то же время жалобы на кашель, приступы удушья и наличие хрипов при аускультации легких преобладали в группе В1. Из представленных данных в таблицах 31 и 32 следует, что симптомы, характерные для обострения бронхиальной астмы, чаще наблюдались в группе В1, а симптомы пост-COVID в виде одышки и снижения сатурации – в группе В3.

Таблица 31 – Клинические симптомы бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести COVID-19 (часть 1)

Группы исследования	Одышка		Приступы удушья		Сатурация крови, %
	абс.	%	абс.	%	
Группа В1 (n=18)	16	88,9	9	50,0	96,0 [94,8; 97,3]
Группа В2 (n=19)	19	100,0	14	74,7	96,0 [95,0; 97,0]
Группа В3 (n=6)	6	6/6	2	2/6	94,0 [91,8; 96,3]
p*	ns		ns		ns

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Таблица 32 – Клинические симптомы бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести COVID-19 (часть 2)

Группы исследования	Кашель		Сухие Хрипы		6-MWT, м
	абс.	%	абс.	%	
Группа В1 (n=18)	17	94,4	16	88,9	515,00 [445,00; 615,00]
Группа В2 (n=19)	16	84,2	14	74,7	390,00 [310,00; 450,00]
Группа В3 (n=6)	3	3/6	4	4/6	277,00 [202,50; 351,00]
p*	ns		ns		<0,001

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

При проведении теста 6-минутной ходьбы отмечалась взаимосвязь между тяжестью перенесенного НКИ и пройденным расстоянием. Учитывая отсутствие статистически значимых различий между группами по возрасту и полу, можно утверждать, что чем тяжелее был перенесенный COVID-19, тем меньше расстояние проходил пациент при выполнении теста 6-минутной ходьбы. Суммируя клинические проявления и результат теста 6МХ, можно заключить, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию средней и тяжелой степени, клинические проявления были более стойкими и длительными, а жалобы, характерные для обострения БА, более выражены у группы с легким течением COVID-19.

4.3 Оценка лабораторных показателей пациентов с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести

Нами была проведена оценка основных лабораторных показателей, отражающих признаки активности воспаления и систему гемостаза у всех больных с бронхиальной астмой в постковидном периоде. В общем анализе крови (ОАК) уровень лейкоцитов, эритроцитов и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) не имели статистически значимых различий между группами, однако имелись признаки повышения среднего уровня лейкоцитов и эритроцитов в зависимости от тяжести COVID-19. В биохимическом анализе крови проводилось исследование значений С-реактивного белка (СРБ), где было выявлено статистически значимое различие между группами. Повышение уровня СРБ в третьей группе (В3) с увеличением уровня лейкоцитов и эритроцитов вероятно было связано с активным воспалительным процессом в бронхах и сохранением длительной гипоксемии в пост-COVID периоде (таблица 33).

В показателях коагулограммы у пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID периоде, указанных в таблице 34, уровень фибриногена, АЧТВ и международного нормализованного отношения (МНО) был в пределах референсных значений. Уровень же Д-димера превышал нормальные значения и

имел статистически достоверные различия в группах. Так, в группе В3 средний показатель был равен 2,5 нормам – 1400,00 [905,25; 1612,50] нг/мл.

Таблица 33 – Показатели общего анализа крови и С-реактивного белка у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Эритроциты, 10 ¹² /л	СОЭ, мм/час	СРБ, мг/л
Группа В1 (n=18)	6,30 [5,28; 8,25]	4,68 [4,30; 5,01]	18,00 [8,75; 34,75]	3,50 [2,00; 3,90]
Группа В2 (n=19)	7,20 [5,70; 8,50]	4,59 [4,49; 4,61]	22,00 [12,00; 36,00]	3,50 [2,00; 12,00]
Группа В3 (n=6)	8,40 [6,03; 10,63]	4,85 [4,85; 5,10]	20,00 [3,75; 48,00]	9,70 [4,98; 19,75]
p*	ns	ns	ns	<0,05

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Также обращает на себя внимание снижение медианных показателей фибриногена и АЧТВ, что является лабораторными критериями дисбаланса свертывающей системы в сторону тромбообразования, особенно учитывая наличие лабораторных «ножниц» в виде повышения Д-димера и снижения фибриногена.

Таблица 34 – Показатели коагулограммы у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Фибриноген, г/л	АЧТВ, с	МНО	Д-димер нг/мл
Группа В1 (n=18)	3,47 [2,86; 4,03]	34,50 [32,00; 36,50]	1,00 [0,97; 1,07]	300,00 [245,00; 400,00]
Группа В2 (n=19)	3,01 [2,50; 3,49]	34,00 [31,00; 35,00]	1,03 [0,98; 1,09]	700,00 [580,00; 800,00]
Группа В3 (n=6)	3,09 [2,74; 3,89]	30,95 [26,17; 38,75]	1,01 [0,95; 1,02]	1400,00 [905,25; 1612,50]
p*	ns	ns	ns	<0,001

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

При оценке кислотно-щелочного состояния (КЩС) выявлено статистически достоверное и клинически значимое различие в парциальном давлении кислорода в капиллярной крови с прямой зависимостью: чем тяжелее протекал COVID-19, тем более выражено снижение P_{aO_2} . Различий в показателях парциального давления углекислого газа в капиллярной крови между группами не выявлено (таблица 35).

Таблица 35 – Показатели анализа капиллярной крови на КЩС у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Парциальное давление кислорода в крови, мм рт. ст. (P_{aO_2})	Парциальное давление углекислого газа в крови, мм рт. ст. (P_{aCO_2})
Группа В1 (n=18)	74,50 [72,00; 79,50]	36,00 [34,73; 38,08]
Группа В2 (n=19)	65,00 [64,00; 69,00]	38,53 [35,10; 42,00]
Группа В3 (n=6)	62,50 [60,00; 65,75]	36,55 [34,20; 41,08]
p^*	<0,001	ns

4.4 Оценка функциональных показателей пациентов с бронхиальной астмой и перенесенной вирусной инфекцией различной степени тяжести в постковидный период

Всем пациентам с бронхиальной астмой выполнялся полный комплекс функциональных исследований легких. В обязательном порядке проводились спирометрия, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц вдоха. При анализе результатов ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, Индекса Тиффно, МОС75%, МОС50%, МОС25% статистически достоверных различий выявлено не было ($p > 0,1$). Однако следует отметить, что у пациентов группы В3 (КТ 3-4) все средние значения объемных показателей спирометрии были ниже, чем в остальных группах (таблицы 36 и 37). Примечательно, что все показатели, кроме индекса Тиффно и МОС, наибольшие значения имели в группе

В2 (среднетяжелое течение COVID-19), что, вероятно, связано не столько с незначительным поражением легких у этих пациентов, сколько с применением системных глюкокортикоидов в острый период НКИ (преимущественно дексаметазона в дозировке 20 мг внутривенно), что могло положительно повлиять на течение как бронхиальной астмы, так и COVID-19. В то же время наилучшие значения всех скоростных показателей наблюдались в группе с тяжелым течением COVID-19 (В3). Наиболее вероятно, такие значения индекса Тиффно и МОС в сравнении с другими группами связаны с большим поражением легочной паренхимы и относительной сохранностью бронхов.

Таблица 36 – Данные спирометрии пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19 (часть 1)

Группы исследования	ЖЕЛ, %	ФЖЕЛ, %	ОФВ1, %	Индекс Тиффно, %
Группа В1 (n=18)	83,25 [68,70; 79,25]	79,25 [69,98; 109,35]	65,60 [46,13; 99,20]	62,38 [52,84; 72,24]
Группа В2 (n=19)	92,80 [71,00; 101,30]	84,70 [67,00; 96,00]	71,40 [41,00; 82,80]	61,30 [51,48; 71,70]
Группа В3 (n=6)	79,45 [71,75; 101,30]	75,45 [70,48; 105,05]	68,80 [40,45; 92,20]	73,10 [36,75; 80,61]
p*	ns	ns	ns	ns

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Таблица 37 – Данные спирометрии пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19 (часть 2)

Группы исследования	МОС75, %	МОС50, %	МОС25, %	СОС25-75, %
Группа В1 (n=18)	35,30 [19,25; 75,03]	28,15 [17,73; 61,00]	34,90 [18,30; 57,15]	34,90 [20,63; 71,80]
Группа В2 (n=19)	52,20 [30,00; 75,50]	32,50 [18,00; 53,50]	33,50 [16,00; 49,20]	36,00 [26,00; 64,20]
Группа В3 (n=6)	90,20 [16,03; 116,78]	60,05 [14,08; 110,90]	30,65 [16,80; 55,98]	57,75 [16,13; 71,65]
p*	ns	ns	ns	ns

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

По результатам бодиплетизмографии статистически значимых различий между группами не было получено. Однако при анализе медианных показателей остаточного объема легких (ООЛ) во всех группах он был значительно выше нормы, что в сочетании с высокими показателями общего бронхиального сопротивления может свидетельствовать о гиперинфляции легких и затруднении опорожнения альвеол от избыточного количества воздуха. Вероятнее всего, данные изменения ООЛ связаны с применением у этих пациентов высокопоточной оксигенации, неинвазивной вентиляции легких и ИВЛ во время НКИ. Общая емкость легких, как и удельная бронхиальная проводимость, сохранялись в пределах референсных значений без статистически значимого различия между группами (таблица 38).

Таблица 38 – Данные бодиплетизмографии у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Общая емкость легких, % (ОЕЛ)	Остаточный объем легких, % (ООЛ)	Общее бронхиальное сопротивление, % (R-tot)	Удельная бронхиальная проводимость, % (SG-tot)
Группа В1 (n=18)	109,90 [98,90; 122,03]	146,30 [130,89; 159,50]	141,30 [117,96; 166,03]	82,85 [57,00; 95,28]
Группа В2 (n=19)	116,68 [104,30; 127,30]	153,79 [129,90; 184,40]	175,70 [104,80; 198,30]	78,78 [44,70; 93,40]
Группа В3 (n=6)	114,60 [74,40; 130,40]	131,40 [82,95; 226,05]	119,70 [92,70; 185,03]	79,10 [43,73; 149,03]
p	ns	ns	ns	ns

Примечание: *ns – статистически незначимые различия (англ. non-significant).

Нами был так же проведен анализ газообменной функции легких и силы дыхательных мышц вдоха. По результатам оценки диффузионной способности легких, представленным в таблице 39, в группе В3 было выявлено значительное снижение как общей, так и удельной диффузионной способности легких по сравнению с пациентами, у которых вирусная инфекция протекала в легкой и

средней степени тяжести (группы В1 и В2). Данные изменения способствуют прогрессированию бронхиальной астмы, поскольку снижение газообменной функции легких в сочетании с обструктивными нарушениями приводит к усилению дыхательной недостаточности, что в дальнейшем может ухудшить качество жизни пациентов. При анализе показателей силы дыхательных мышц было определено значимое снижение показателя PI MAX в группах В2 и В3 по сравнению с группой В1, что может свидетельствовать о меньшем функциональном резерве для увеличения частоты дыхательных движений (ЧДД) у данных пациентов в случаях необходимости, таких как физическая нагрузка, обострение бронхиальной астмы и т.д.

Таблица 39 – Результаты исследования диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц вдоха у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	Общая диффузионная способность легких, % (ДСЛ; DLCO SB)	Удельная диффузионная способность легких, % (ДСЛ/АО; DLCO/VA)	Сила дыхательных мышц вдоха, % (PI MAX)
Группа В1 (n=18)	69,40 [58,50; 92,23]	93,90 [88,96; 99,10]	86,20 [77,43; 98,05]
Группа В2 (n=19)	55,80 [48,40; 72,50]	82,18 [74,10; 91,10]	57,80 [50,40; 72,40]
Группа В3 (n=6)	42,30 [29,78; 62,28]	60,95 [38,05; 80,33]	50,65 [35,30; 50,65]
p	<0,01	<0,01	<0,01

4.5 Оценка качества жизни, выраженности симптомов, уровня депрессии и тревожности у пациентов с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 различной степени тяжести

Проведен анализ результатов пройденных опросников и шкал, где у пациентов была выявлена зависимость показателей mMRC (оценка степени одышки в зависимости от физической нагрузки) и EQ-5D-3L (европейский

опросник оценки качества жизни) от степени тяжести вирусного заболевания: чем тяжелее протекал COVID-19, тем более высокие баллы были у исследуемых. Данные изменения характеризуют выраженное снижение качества жизни у пациентов в группе В3. Также зафиксирована связь с тяжестью НКИ и утерей контроля над симптомами БА по опроснику Asthma control test со статистически достоверными различиями. Так, в группе В3 медианный показатель составлял 16,50 [14,75; 18,50], что говорит о полной утере контроля над симптомами бронхиальной астмой у данной когорты пациентов (таблица 40).

Таблица 40 – Результаты опросников mMRC, АСТ, EQ-5D-3L у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	mMRC, баллы	Asthma control test (АСТ), баллы	EQ-5D-3L	
			баллы	ВАШ, мм
Группа В1 (n=18)	2,00 [1,00; 2;00]	22,5 [19,00; 25;00]	6,50 [5,00; 9,00]	70,00 [65,00; 81,25]
Группа В2 (n=19)	3,00 [2,00; 3;00]	22,00 [18,00; 25,00]	9,00 [8,00; 10,00]	55,00 [50,00; 65,00]
Группа В3 (n=6)	3,50 [2,75; 4,00]	16,50 [14,75; 18,50]	12,50 [9,50; 13,25]	40,00 [33,75; 51,25]
p	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001

По данным используемого нами в исследовании опросника HADS, зафиксировано, что у пациентов группы В3 были более высокие уровни тревоги и депрессии, чем у пациентов в группах В1 и В2 ($p < 0,001$). Представленные изменения психологического состояния исследуемых также приводили к ухудшению качества жизни и нежеланию обращаться за медицинской помощью в связи с их «неэффективностью» по мнению пациента (таблица 41).

Таблица 41 – Результаты психоэмоционального статуса по опроснику HADS у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести COVID-19

Группы исследования	HADS, баллы	
	Тревога	Депрессия
Группа В1 (n=18)	4,00 [3,00; 8,00]	4,50 [2,00; 7,50]

Продолжение таблицы 41

Группа В2 (n=19)	7,00 [5,00; 9,00]	8,00 [6,00; 9,00]
Группа В3 (n=6)	11,50 [7,75; 15,25]	13,50 [9,75; 14,00]
p	<0,001	<0,001

4.6 Резюме по главе 4

В ходе проведенного исследования было выявлено, что вирусная инфекция SARS-CoV-2, независимо от степени тяжести, может являться триггерным фактором для обострения бронхиальной астмы и способствовать утяжелению заболевания в постковидном периоде. При анализе полученных результатов выявлено, что после COVID-19 отмечается утяжеление течения бронхиальной астмы с необходимостью усиления медикаментозного сопровождения пациентов и перехода на более высокую степень базисной терапии.

Вирусная инфекция также достоверно негативно сказывалась на уровне контроля над симптомами у больных бронхиальной астмой в отдаленном периоде наблюдения за ними (от 3 до 50 недель): только у 3 пациентов (8%) осуществлялся полный контроль, а 43% и 49% больных имели частичный или неудовлетворительный контроль над симптомами заболевания соответственно. Данные факты, на наш взгляд, можно рассматривать как основные предикторы развития частых обострений БА и ухудшения дальнейшего прогноза для этих пациентов.

Примечательно, что в клинической картине больных БА симптомы обострения заболевания, такие как приступообразный кашель, приступы удушья и наличие хрипов в легких при аускультации, чаще наблюдались у тех лиц, которые переносили COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме. А усиление одышки, сопровождающееся снижением толерантности физической нагрузки по данным 6-минутного теста ходьбы и высокими баллами по шкале mMRC, было отмечено у лиц с тяжелым течением вирусной инфекции. Это согласовывалось с результатами комплексного функционального исследования, в котором при оценке

функциональной способности легких выявлено значимое снижение диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц в группах В2 и В3, что объясняет и снижение уровня парциального давления кислорода в капиллярной крови. Данные нарушения в дальнейшем могут служить причиной развития гипоксической дыхательной недостаточности.

Вышеперечисленные клинические и функциональные изменения также имеют связь с предшествующей терапией COVID-19. Чем легче протекала вирусная инфекция и меньше была интенсивность лечения по отношению к системному воспалению во время НКИ (системные ГКС, ГИБП), тем более благоприятно протекала бронхиальная астма в дальнейшем. Мы предполагаем, что это связано с явлением «отложенного» эффекта, где по прошествии времени эффект от ранее проведенной СГКС и ГИБП терапии ослабевал, и симптомы бронхиальной астмы усиливались и становились преобладающими в клинической картине пациента.

При анализе лабораторных показателей выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами в отношении показателей С-реактивного белка, где был зафиксирован рост среднего показателя СРБ в зависимости от тяжести COVID-19, а также уровня Д-димера со значительным повышением в группах В2 и В3.

По данным нашего исследования зафиксировано достоверное снижение ($p < 0,001$) качества жизни (EQ-5D) и повышения уровня тревоги и депрессии (HADS) у группы пациентов, чье заболевание НКИ было в тяжелой форме (В3).

На основании полученных нами данных был разработан алгоритм ведения пациентов с бронхиальной астмой после перенесенного COVID-19, где учитывается тяжесть перенесенной инфекции и клинические показатели, уровень контроля над симптомами БА, лабораторные и показатели функции легких (спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц) для определения объема терапии.

Так, всем пациентам с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 менее 12 месяцев рекомендуется оценка уровня контроля над симптомами БА и тяжести перенесенной инфекции для определения дальнейшей тактики ведения:

А) Сохранение прежнего объема терапии рекомендуется при:

- полном контроле над симптомами бронхиальной астмы после легкого и среднетяжелого течения COVID-19.

Б) Сохранение прежнего объема терапии с динамическим наблюдением через 4 недели рекомендуется при:

- частичном контроле над симптомами бронхиальной астмы после легкого течения COVID-19;

- полном контроле над симптомами бронхиальной астмы после тяжелого течения COVID-19.

В) Усиление терапии на 1 ступень рекомендуется при:

- отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы после легкого течения COVID-19;

- частичном контроле над симптомами бронхиальной астмы после среднетяжелого течения COVID-19.

Г) Усиление терапии на 2 ступени рекомендуется при:

- частичном контроле над симптомами бронхиальной астмы после тяжелого течения COVID-19;

- отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы после среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

При наличии у пациента бронхиальной астмы и в анамнезе COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести менее 12 месяцев рекомендуется выполнение теста HADS с дальнейшей консультацией психолога при наличии >7 баллов по опроснику. Также всем пациентам данных групп рекомендуется проведение оценки силы дыхательных мышц с дальнейшим проведением физической легочной реабилитации при снижении данного параметра (рисунки 24–25).

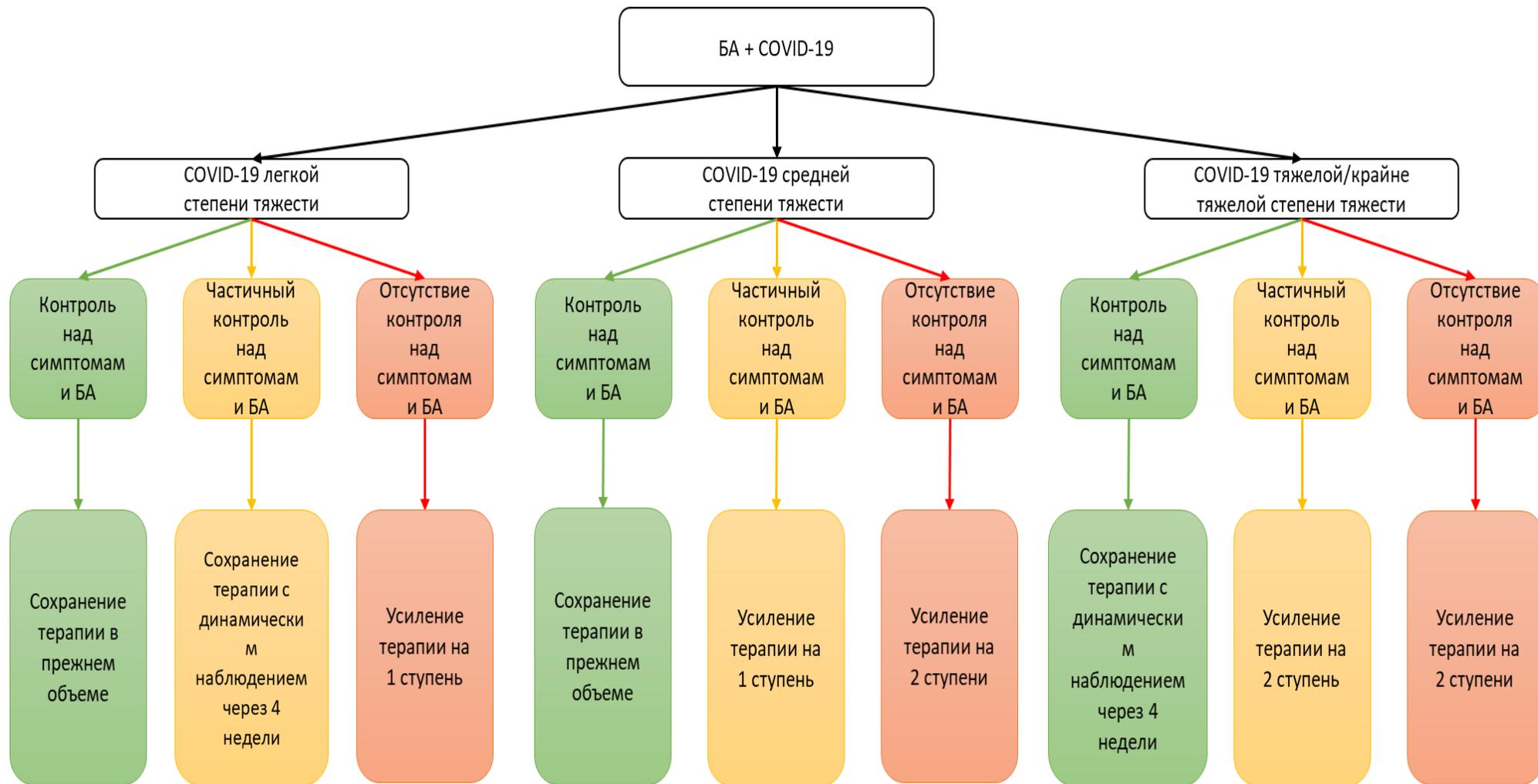


Рисунок 24 – Алгоритм ведения пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID периоде – этап № 1

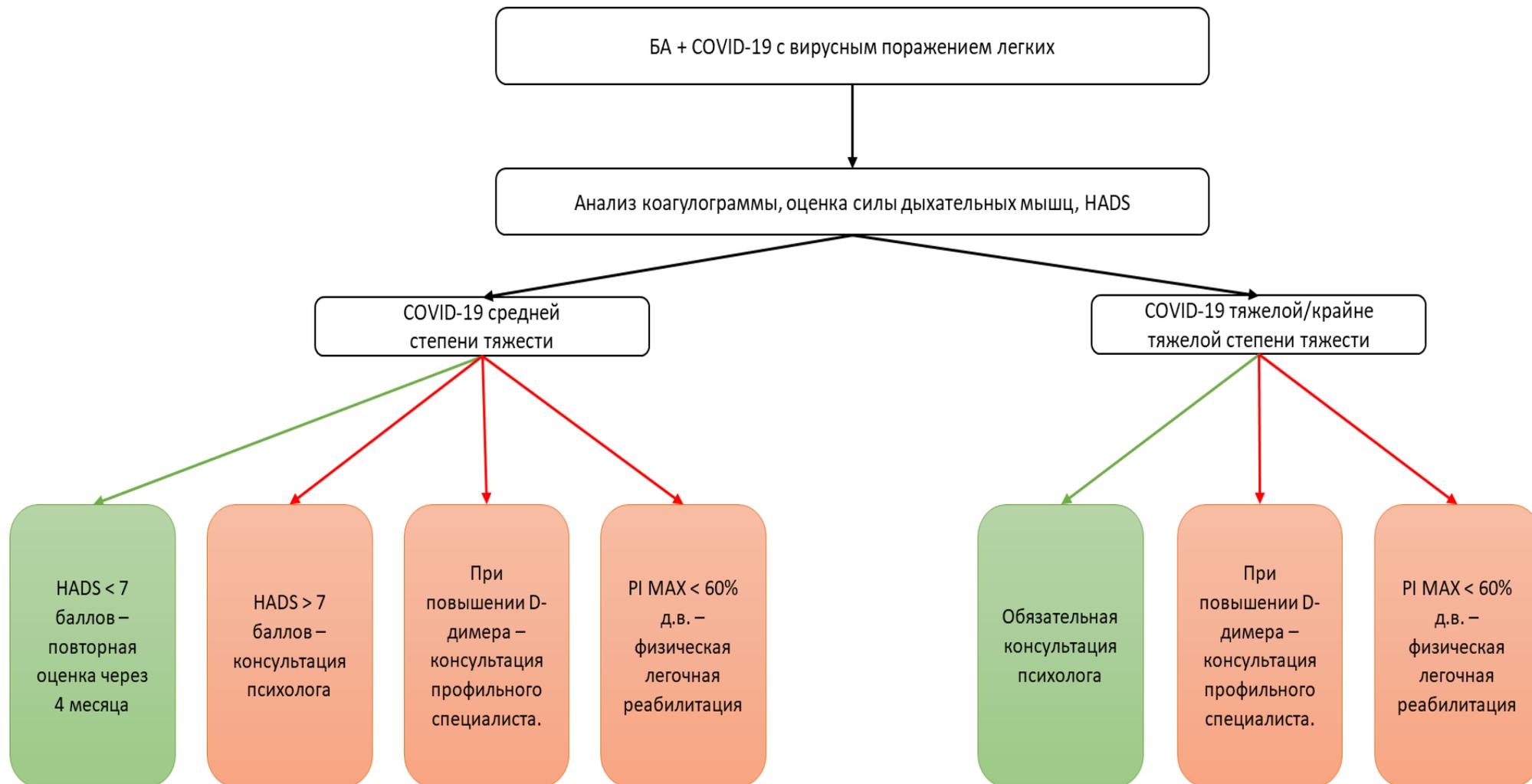


Рисунок 25 – Алгоритм ведения пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID периоде – этап № 2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире и продолжает увеличиваться, занимая 4-е место в структуре смертности по данным ВОЗ. В России ХОБЛ также является одной из наиболее частых причин инвалидизации и смерти пациентов, что является крайне важной медико-социальной проблемой [51].

Одним из критериев прогрессирования заболевания, а также стратификации и подбора пациентам терапии, являются эпизоды клинической нестабильности, которые определяются как периоды обострения. Поэтому в настоящее время основной целью подбора адекватной, как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии, является достижение стабилизации заболевания и минимизация частоты обострений [21]. По результатам диссертационного исследования Э.З. Кудрявцевой, посвященного изучению особенностей обострения хронической обструктивной болезни легких, было установлено, что основными факторами риска развития обострений ХОБЛ являются респираторная инфекция нижних дыхательных путей, включая развитие пневмонии, коморбидные заболевания и полипрагмазия, отсутствие адекватной базисной терапии, избыточное назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), ошибки в использовании индивидуальных ингаляторов [24].

Учитывая тот факт, что респираторные инфекции являются наиболее частой причиной развития обострений хронической обструктивной болезни легких, а значит и дальнейшего прогрессирования заболевания, наше исследование было посвящено изучению влияния вируса SARS-CoV-2 на течение ХОБЛ в отдаленном постковидном периоде. В исследование включено 46 пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение по поводу ухудшения симптомов ХОБЛ в пост-COVID периоде. Всем пациентам проводилось полное комплексное обследование, включающее анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных: клинический анализ крови, биохимический анализ крови,

кислотно-основное состояние крови, коагулограмма, а также функциональные исследования: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионная способность легких, пульсоксиметрия, сила дыхательных мышц вдоха. Также проводились оценка качества жизни, уровня тревожности и депрессии. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ранее перенесенного COVID-19.

Первую группу (A1 – 18 человек) составили пациенты с ХОБЛ, перенесшие легкое течение новой коронавирусной инфекции, которым в период болезни проводилась только симптоматическая и противовирусная терапия. Во вторую группу (A2 – 24 человека) вошли пациенты с ХОБЛ и среднетяжелым течением COVID-19, которым в острый период болезни проводилась терапия системными глюкокортикостероидными (СГКС) препаратами. В третью группу (A3) включены 4 пациента с ХОБЛ, перенесшие COVID-19 в тяжелой и крайне тяжелой форме, при лечении которых использовались СГКС и иммунобиологические препараты различных групп.

Из 46 пациентов с ХОБЛ у 32 (70%) диагноз был установлен ранее, а у 14 (30%) – заболевание диагностировано впервые во время госпитализации. Среди обследованных пациентов с хронической обструктивной болезнью легких возраст исследуемых варьировал от 45 до 90 лет, медиана возраста составила 67,00 [57,75; 73,00] лет. Из них 31 мужчина (67,39%) и 15 женщин (32,61%). Период после перенесенной новой коронавирусной инфекции до включения в исследование составлял от 4 до 52 недель, медиана – 20,00 [10,00; 34,50] недель. Среди исследуемых на момент обращения у 32 пациентов (70%) было зафиксировано обострение ХОБЛ. В группе пациентов с ранее установленным диагнозом ХОБЛ все имели хотя бы одну госпитализацию в предыдущем году по поводу обострения (до пандемии COVID-19). В то же время у 14 пациентов (44%) из 32 было два и более обострений за предыдущий год, что относило их к клиническим группам С и D по ХОБЛ.

Учитывая, что ХОБЛ относится к заболеваниям, поражающим население старше 40 лет, и сопутствующая патология оказывает прямое влияние на течение

хронической обструктивной болезни легких, нами был изучен коморбидный фон пациентов, включенных в исследование. Среди всех исследуемых лиц у 44 пациентов (96%) было установлено наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания. Наиболее часто встречающейся патологией являлась гипертоническая болезнь (ГБ) – у 40 человек (87%), далее по убыванию регистрировались: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 28 пациентов (61%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 20 исследуемых (44%), хроническая болезнь почек (ХБП С3а и более) – у 13 пациентов (28%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) – у 12 человек (26%), сахарный диабет 2 типа (СД) – у 10 пациентов (21%). У двадцати девяти пациентов (63%) имелись два и более сопутствующих заболевания.

Для анализа воздействия COVID-19 на хроническую обструктивную болезнь легких использовалась классификация GOLD 2022 года [100]. Нами было выявлено отрицательное влияние вируса SARS-CoV-2 на течение ХОБЛ: количество пациентов с клиническими группами А (19%), В (37%), С (25%) уменьшилось до 3%, 16%, 12% соответственно. В то же время количество пациентов клинической группы D увеличилось с 19% до 69%, что послужило причиной усиления медикаментозной базисной терапии основного заболевания.

Анализ клинических показателей пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени тяжести перенесенной вирусной инфекции SARS-CoV-2 продемонстрировал следующее: чем тяжелее протекал COVID-19, тем сильнее были симптомы основного заболевания у больных в постковидном периоде. Это проявлялось усилением одышки, кашля и снижением уровня сатурации крови. Так, одышка в группе А1 (легкое течение COVID-19) наблюдалась у 94,4% больных, в группе А2 (среднетяжелое течение COVID-19) – у 95,8%, а в группе А3 (тяжелое течение COVID-19) – у всех исследуемых пациентов с ХОБЛ. В отношении таких симптомов, как приступы удушья: в группе А1 – 22,2%, в группе А2 – 41,7%, в группе А3 – 75%, и кашля: в группе А1 – 88,9%, в группе А2 – 79,2%, в группе А3 – у всех пациентов, также наблюдалось усиление симптомов с увеличением тяжести ранее перенесенного вирусного заболевания. Это находило отражение в

медикаментозной терапии ХОБЛ: пациенты статистически значимо чаще использовали короткодействующие бета-агонисты, короткодействующие антихолинергические препараты или их сочетания (А1 – 4 [0;6] дозы/сутки, А2 – 5 [3;7] дозы/сутки, А3 – 7,5 [7;11] дозы/сутки). На наш взгляд, данный критерий является одним из демонстрационных показателей ухудшения течения ХОБЛ, проявлением недостаточности базисной терапии и сопряжен с риском развития обострения заболевания.

Данные клинические параметры находили подтверждение при исследовании функциональных показателей. По результатам спирометрии медианные показатели ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно, МОС75, МОС50, МОС25, СОС25-75 имели тенденцию к снижению от группы А1 к группе А3, то есть в зависимости от тяжести НКИ. По результатам бодиплетизмографии выявлены выраженные нарушения легких в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 (А3), где был значительно повышен остаточный объем легких – 264,40% от д. в. [212,30; 310,0] и снижена удельная бронхиальная проводимость – 40,65% от д. в. [24,50; 50,10] ($p < 0,01$). Так же, как и в результатах спирометрии, имеется тенденция к ухудшению медианных показателей общей емкости легких, общего бронхиального сопротивления в группах А2 и А3. Вышеперечисленные изменения указывают на наличие у таких пациентов выраженной гиперинфляции легких и затруднении их опорожнения, что впоследствии может приводить к развитию эмфиземы и прогрессированию дыхательной недостаточности.

В лабораторных анализах пациентов также были выявлены различия в зависимости от тяжести вирусной инфекции. Между группами имелись клинически и статистически значимые ($p < 0,001$) повышения уровня Д-димера до 826,50 [628,27; 938,00] нг/мл и 963,00 [869,75; 1399,75] нг/мл в группах со средним и тяжелым течением вирусной инфекции (А2 и А3 соответственно). Также статистически значимые различия между группами были отмечены в уровне снижения АЧТВ в группах А2 до 30,15 [29,00; 31,35] сек. и 28,35 [27,35; 28,95] сек. в группе А3 ($p < 0,001$). Выявленные изменения говорят о более длительных остаточных нарушениях в системе гемостаза у больных ХОБЛ в группах А2 и А3

по сравнению с пациентами, у которых новая коронавирусная инфекция протекала в легкой форме (A1). В анализе крови на кислотно-щелочное состояние (КЩС) средние показатели P_{aO_2} были на одном уровне дыхательной недостаточности 1 степени, однако выявлены статистически значимые различия между группами, где чем тяжелее протекал COVID-19, тем более выражено снижение парциального давления кислорода в крови.

При оценке газообменной функции легких и силы дыхательных мышц в группе с тяжелым течением вирусной инфекции (A3) показатели общей (DLCO SB) и удельной диффузионной способности легких (DLCO/VA) были значительно снижены и имели статистически значимые различия по сравнению с группами A1 и A2 ($p < 0,01$). Показатели DLCO (DLCOc SA) и DLCO/VA в группе A3 составили 29,55% от должного значения [26,00; 31,15] и 37,70% от должного значения [35,13; 42,08] соответственно, что указывает на выраженные диффузионные нарушения. Наиболее вероятно эти изменения связаны с поражением легочного интерстиция в ходе заболевания COVID-19. Мы полагаем, что эти изменения, наряду с ранее упомянутым снижением P_{aO_2} , свидетельствуют о развитии гипоксической дыхательной недостаточности, которая усугубляет уже существующие вентиляционные нарушения (по результатам спирометрии и бодиплетизмографии). Это может способствовать прогрессированию и ухудшению течения хронической обструктивной болезни легких.

При оценке качества жизни и выраженности симптомов у пациентов с ХОБЛ с использованием шкал САТ и EQ-5D (3L) была выявлена зависимость от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции: чем тяжелее протекал COVID-19, тем хуже показатели качества жизни у пациентов ХОБЛ. Так, в группе A3 средний балл по шкале mMRC составил 3,50 [3,00; 4,00] ($p = 0,066$), медианные значения по шкале САТ равнялись 27,00 [26,25; 29,25] ($p < 0,05$), а медианы в опроснике EQ-5D составили 13,50 [13,00; 14,75] ($p < 0,001$). Эти данные указывают на значительное ухудшение качества жизни и на более выраженные симптомы ХОБЛ в группе с тяжелым течением COVID-19. Также всем пациентам был проведен тест 6-минутной ходьбы, результаты которого свидетельствуют о снижении

толерантности к физической нагрузке в группах с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 ($p < 0,001$): А2 – 412,00 [356,50; 468,50] метров, А3 – 316,50 [306,25; 353,00] метров. Учитывая отсутствие статистически значимых различий по половозрастным характеристикам между группами, полученные результаты можно сравнивать напрямую.

Кроме того, всем пациентам был оценен психоэмоциональный статус после перенесенной коронавирусной инфекции различной тяжести с помощью шкалы HADS. Пациенты группы А2 и А3 продемонстрировали более высокий уровень тревожности и депрессии по шкале тревоги и депрессии, чем пациенты группы с легким течением заболевания. Различия между группами были статистически значимы ($p < 0,001$). Эти изменения психоэмоционального состояния свидетельствуют о ухудшении качества жизни и о тенденции к отказу от обращения за медицинской помощью из-за восприятия «неэффективности терапии» со стороны пациента.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) является широко распространенным заболеванием как в мире, так и в РФ. По данным ВОЗ распространенность во всем мире составляет от 4% до 10%. По данным эпидемиологического исследования в РФ среди взрослых бронхиальной астмой страдают около 6,9% лиц, а среди подростков и детей – примерно 10%.

Одними из критериев прогрессирования бронхиальной астмы, а также необходимости коррекции терапии, являются контроль над симптомами астмы и эпизоды клинической нестабильности, которые определяются как периоды обострения. Поэтому в настоящее время основной целью подбора правильной терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием и минимизация частоты обострений. Основными факторами риска обострений БА являются инфекционная нагрузка (в том числе и вирусная), отсутствие контроля над симптомами заболевания, возраст дебюта заболевания, коморбидная патология (количество сопутствующих заболеваний), неадекватная базисная терапия БА и избыточное применение короткодействующих бронходилататоров.

Следует заметить, что даже при адекватной медикаментозной терапии у пациентов с бронхиальной астмой в условиях контроля или частичного контроля над симптомами БА могут возникать периоды обострения, наиболее часто связанные с предшествующими острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ). Одним из таких возбудителей ОРЗ является вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19. До настоящего момента нет окончательного решения по влиянию новой коронавирусной инфекции на течение бронхиальной астмы в отдаленный период наблюдения.

В нашем исследовании было обследовано 43 пациента, госпитализированных в пульмонологическое отделение по поводу бронхиальной астмы в пост-COVID периоде до 1 года. Всем пациентам проводилось полное комплексное обследование, включающее анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных: клинического анализа крови, биохимического анализа крови, кислотно-основного состояния крови, коагулограммы, а также функциональных данных: спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионной способности легких, пульсоксиметрии, силы дыхательных мышц вдоха. Также проводилась оценка качества жизни, уровня контроля над БА и уровня тревожности и депрессии. Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести ранее перенесенного COVID-19. Данное распределение по группам мы выбрали из-за существенной разницы в схемах лечения вирусной инфекции: с использованием системных ГКС и генно-инженерных иммунобиологических препаратов, что, на наш взгляд, могло повлиять на течение бронхиальной астмы. Первая группа пациентов (В1 – 18 человек) составили исследуемые с бронхиальной астмой и легким течением новой коронавирусной инфекции, которые получали только симптоматическую и противовирусную терапию. Вторая группа (В2 – 19 человек) включала пациентов с БА и среднетяжелым течением COVID-19, которым проводилась терапия системными глюкокортикостероидами (СГКС). В третью группу вошли (В3 – 6 человек) пациенты с бронхиальной астмой и тяжелым/крайне тяжелым течением НКИ, в лечении которых использовались СГКС и иммунобиологические препараты.

Среди исследуемых на момент обращения у 34 пациентов (79%) было установлено обострение бронхиальной астмы, 3 пациента (7%) обратились с респираторными жалобами, но бронхиальная астма находилась вне обострения. 6 пациентов (14%) имели в анамнезе указание на наличие каких-либо аллергических заболеваний до заболевания COVID-19, в ходе комплексного обследования в рамках проводимого исследования впервые был установлен диагноз бронхиальной астмы.

У бронхиальной астмы выделяют несколько фенотипов, такие как аллергическая, неаллергическая, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией, БА у пациентов с ожирением и смешанный фенотип. В нашем исследовании преобладали пациенты с аллергической формой астмы – 20 человек (54,06%), далее по убыванию шли неаллергическая – 8 исследуемых (21,62%), БА с поздним дебютом – 5 пациентов (13,51%) и смешанный фенотип – 4 человека (10,81%). Фенотипы с изолированной фиксированной обструкцией или ожирением в нашем исследовании не наблюдались.

С учетом того, что обострение бронхиальной астмы ассоциировано с декомпенсацией сопутствующих заболеваний, нами был проведен анализ коморбидного статуса. Из 43 пациентов с бронхиальной астмой у более чем 39 человек (91%) было установлено наличие сопутствующего заболевания. Самыми частыми патологиями среди исследуемых были гипертоническая болезнь (ГБ) – 27 человек (63%) и аллергический ринит (АР) – 25 человек (58%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выявлена у 13 пациентов (30%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) была у 8 исследуемых (19%), сахарный диабет 2 типа (СД) у 7 пациентов (16%), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) у 5 человек (11%), гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) у 4 исследуемых (9%). Двадцать три пациента из общего числа наблюдаемых (53%) имели 2 сопутствующих заболевания и более.

Для оценки воздействия COVID-19 на бронхиальную астму проводился анализ тяжести основного заболевания до и после новой коронавирусной инфекции. Было выявлено отрицательное влияние вируса SARS-CoV-2 на течение

БА. Среди пациентов с ранее выявленной бронхиальной астмой количество пациентов легкой степени тяжести после COVID-19 уменьшилось с 27% до 8%. Количество больных со средним течением заболевания снизилось с 51% до 43% после новой коронавирусной инфекции. В то же время отмечен значительный рост количества пациентов с тяжелой бронхиальной астмой с 22% до 49%. В когорте пациентов с ранее установленной бронхиальной астмой до COVID-19 на момент обращения в клинику у 3 пациентов (8%) заболевание находилось под полным контролем, у 16 исследуемых были симптомы, характерные для частичного контроля над БА, а у 18 человек бронхиальная астма была расценена как неконтролируемая.

Для оценки изменений базисной терапии до и после COVID-19 была использована ступенчатая терапия, регламентируемая GINA и используемая в федеральных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации. Среди исследуемых, ранее получавших терапию, отмечалась тенденция к усилению терапии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2. Выявлено увеличение количества пациентов, которым потребовалось усиление базисной терапии на 1 ступень и более. Клинически значимый рост количества больных отмечался в потребности проведения терапии по 4-й ступени (средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующих бета-агонистов (ИГКС+ДДБА), или низкие/средние дозы ИГКС+ДДБА + длительно действующих холиноблокаторов/антихолинергетиков (ДДХБ/ДДАХ) или высокие дозы ИГКС и антагонисты лейкотриеновых рецепторов) и по 5-й ступени БА, включающей в себя длительный прием системных глюкокортикостероидов перорально. На этих ступенях рост составил 7 (+47%) пациентов для 4-й ступени и 3 пациента (+100%) для 5-й ступени. В то же время нами было отмечено снижение общего числа больных, находящихся на лечении на 1-й и 2-й ступени на 4 (80%) и 3 (60%) человека соответственно.

Проведен анализ клинической картины пациентов с бронхиальной астмой в пост-COVID-19. Выявлена прямая зависимость от степени тяжести перенесенного НКИ и жалоб на одышку. В то же время замечена обратная связь с такими

симптомами, как кашель, приступы удушья и наличие хрипов при аускультации легких. Вероятно это связано с особенностями ведения пациентов с БА во время болезни COVID-19, ведь, как мы знаем, системные ГКС обладают прямым противовоспалительным эффектом и имеют патогенетическую точку приложения в лечении больных с бронхиальной астмой. На наш взгляд, их отсутствие в терапии пациентов группы В1 дает такую картину «классического» обострения астмы. В то же время одышка, которая встречается у 100% больных в группах В2 и В3, носит характер смешанной с преобладанием гипоксического компонента, что далее подтверждается результатами кислотно-щелочного состояния крови и оценки диффузионной способности легких.

Выполнен анализ лабораторных показателей крови. В исследовании учитывались показатели лейкоцитов, эритроцитов и скорости оседания эритроцитов общего анализа крови, С-реактивного белка в биохимическом анализе крови, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения и Д-димера коагулограммы, а также кислотно-щелочного состояния крови. В группе В3 значения С-реактивного белка в биохимическом анализе крови 9,70 мг/л [4,98; 19,75] были клинически и статистически значимо повышены ($p < 0,05$) по сравнению с группами В1 и В2. В анализах коагулограммы исследуемых уровень Д-димера в группах В2 и В3 превышал нормальные показатели и был равен 747,37 нг/мл ($\pm 411,30$) и 1320,83 нг/мл ($\pm 368,17$) соответственно, со статистически значимым различием между группами ($p < 0,001$). У пациентов с тяжелым течением COVID-19 средние значения Д-димера превышали 2 нормы (> 500 нг/мл). Учитывая также снижение средних показателей фибриногена и АЧТВ, можно предполагать сохраняющийся дисбаланс в системе гемостаза с преобладанием свертывающей системы над противосвертывающей, с наличием лабораторных «ножниц» в виде повышения Д-димера и снижения фибриногена. В кислотно-щелочном состоянии крови оценивались показатели парциального давления кислорода и углекислого газа крови, где по результатам анализа показатель PaO_2 в группах В2 и В3 был

статистически значимо снижен ($p < 0,001$), что является признаком наличия гипоксической дыхательной недостаточности у данной когорты пациентов.

Функциональные показатели, как один из критериев оценки состояния легких и бронхов, имели важное значение в нашем исследовании. Всем включенным пациентам проводились спирометрия, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких и силы дыхательных мышц вдоха. По результатам спирометрии показатели ФЖЕЛ, ОФВ1, индекса Тиффно, МОС 75%–25%, СОС25-75 не имели статистически значимых различий между группами. Бодиплетизмография также не показала статистически значимых различий между группами по показателям общей емкости легких, остаточного объема легких, общего бронхиального сопротивления и удельной бронхиальной проводимости. В то же время при исследовании диффузионной способности легких полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении, как общей – 42,30% от д. в. [29,78; 62,28], так и удельной диффузионной способности легких – 60,95% от д. в. [38,05; 80,33] в группе В3 ($p < 0,01$). Эти нарушения, в сочетании с ранее выявленными изменениями в КЩС крови, способствуют прогрессированию бронхиальной астмы, поскольку снижение газообменной функции легких в сочетании с обструктивными нарушениями, имеющимися у пациентов с бронхиальной астмой, приводит к усилению дыхательной недостаточности, что проявляется в виде усиления жалоб на одышку и приводит к дальнейшему ухудшению качества жизни пациентов. Также было выявлено, что у пациентов со средним и тяжелым вирусным заболеванием в анамнезе отмечается снижение силы дыхательных мышц вдоха до 57,80% от д. в. [50,40; 72,40] и 50,65% от д. в. [35,30; 50,65] для групп В2 и В3 соответственно.

Для оценки выраженности симптомов и качества жизни использовались шкалы mMRC и EQ-5D (3L). По результатам шкал была выявлена прямая зависимость показателей mMRC (оценка степени одышки в зависимости от физической нагрузки) и EQ-5D-3L (европейский опросник оценки качества жизни). Чем тяжелее протекал COVID-19, тем более высокие баллы были у исследуемых ($p < 0,001$). Высокие баллы mMRC – 3,33 ($\pm 0,82$), EQ-5D (опросник) – 11,67 ($\pm 2,25$)

и EQ-5D (визуальная аналоговая шкала) – 41,6 см ($\pm 9,83$) свидетельствуют о снижении качества жизни, что наиболее сильно проявляется в группе В3 с дальнейшей вероятностью инвалидизации пациента и уменьшением возможностей к самообслуживанию. Также установлена связь с тяжестью COVID-19 и потерей контроля над БА по опроснику Asthma Control Test со статистически достоверными различиями между группами ($p < 0,01$). Особенно ярко это выражено у пациентов с тяжелым течением НКИ в анамнезе, где средний балл равен значению полной утраты контроля над бронхиальной астмой 16,67 ($\pm 2,16$). Всем пациентам выполнялся тест 6-минутной ходьбы. Учитывая отсутствие различий в половозрастных показателях между группами ($p > 0,1$), полученные показатели можно сравнивать напрямую между собой. В ходе анализа было выявлено уменьшение толерантности к физической нагрузке и наличие более тяжелых респираторных симптомов у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Группа А1 имела показатели 526,11 м ($\pm 117,48$), что соответствует I функциональному классу. В группе А2 среднее пройденное расстояние составило 380,53 м ($\pm 85,88$), что соответствует II функциональному классу. А группа А3 показала результат в 287,00 м ($\pm 101,39$) пройденных метров, что соответствует III функциональному классу. Все различия были как клинически, так и статистически значимы ($p < 0,001$).

В целях изучения психоэмоционального статуса пациентов с бронхиальной астмой после перенесенного COVID-19 проводилась оценка уровня депрессии и тревоги по шкале HADS. Среди исследуемых в группе В3 показатель тревоги 11,51 ($\pm 3,62$) и депрессии 12,33 ($\pm 1,96$) были значительно выше, чем в группах В1 и В2 ($p < 0,001$). Выявленные изменения психологического состояния пациентов приводили к ухудшению качества жизни и нежеланию обращаться за медицинской помощью из-за их «неэффективности», по мнению пациента.

ВЫВОДЫ

1. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 способствует развитию обострения ХОБЛ в 70% случаев в постковидном периоде (20,00 недель [10,00; 34,50]). Выявлена взаимосвязь между тяжестью перенесенного COVID-19 и тяжестью ХОБЛ в постковидном периоде. Количество пациентов, соответствующих клинической группе D по классификации GOLD 2022 г., при легком течении увеличилось на 41,6%, при среднетяжелом течении – на 56,3%, и на 3 случая из 4х при тяжелом течении. Клиническая картина пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции характеризуется развитием более тяжелой одышки (mMRC 3,50 [3,00; 4,00]), снижением толерантности к физической нагрузке (6-MTW 316,50 м [306,25; 353,00]) и сопровождается изменением в системе гемостаза по показателям АЧТВ 28,35 с [27,35; 28,95] и Д-димера 963,00 нг/мл [869,75; 1399,75].

2. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 независимо от степени тяжести является триггерным фактором для развития обострения бронхиальной астмы в 79% случаев и ухудшения контроля над симптомами БА у 92%, а также способствует утяжелению основного заболевания: при легком течении – на 28,6%, при среднетяжелом течении – на 35,3% и при тяжелом течении COVID-19 – на 2 случая из 6 в постковидном периоде (13,00 недель [9,00; 24,00]). В клинической картине больных, перенесших тяжелые формы новой коронавирусной инфекции, наблюдается более выраженная одышка по шкале mMRC (3,50 [3,00; 4,00]) и снижение толерантности к физической нагрузке по данным 6-MTW (277,00 м [202,50; 351,00]) по сравнению с пациентами, переболевшими легкими формами COVID-19, и сопровождается лабораторными признаками системного воспаления по показателю С-реактивного белка 9,70 мг/л [4,98; 19,75], а также ростом уровня Д-димера до 1400,00 нг/мл (905,25; 1612,50).

3. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 снижает диффузионную способность легких у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ в постковидном периоде. Выявлена взаимосвязь

между тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, снижением DLCO при ХОБЛ до 29,55% д.в. [26,00; 31,15], удельной бронхиальной проводимости 40,65% д.в. [24,50; 50,10] и увеличением остаточного объема легких до 264,40% д.в. [212,30; 310,0] в сравнении с легкой формой болезни. У пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19 тяжелой степени, в постковидном периоде регистрируется снижение диффузионной способности легких до 42,30% д.в. [29,78; 62,28] и силы дыхательных мышц вдоха до 50,65% д.в. [35,30; 50,65], в отличие от пациентов, перенесших вирусную инфекцию SARS-CoV-2 в легкой форме.

4. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 в зависимости от степени тяжести негативно сказывается на качестве жизни и уровне тревоги и депрессии у больных ХОБЛ и БА в постковидном периоде. У пациентов с ХОБЛ развивается депрессия до 11 баллов [8,00; 12,00] и тревога – 9 баллов [8,00; 11,00] при среднетяжелом течении COVID-19, и до 11,5 [11,00; 14,25], 14 [11,00; 14,75] баллов при тяжелой форме новой коронавирусной инфекции ($p < 0,001$). У больных бронхиальной астмой симптомы тревоги (11,50 [7,75; 15,25]) и депрессии (13,50 [9,75; 14,00]) беспокоят при тяжелом течении COVID-19. Качество жизни у больных ХОБЛ и БА снижается по данным опросника EQ-5D в зависимости от тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции, но субъективная оценка собственного состояния по шкале ВАШ у пациентов с ХОБЛ ниже, особенно в группе с тяжелым течением НКИ.

5. Разработан научно обоснованный алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой после COVID-19, учитывающий степень тяжести перенесенной инфекции, объем используемой терапии в острый период инфекции, клинические, лабораторные данные, расширенные функциональные показатели легких и психоэмоциональный статус для определения наиболее рационального ведения данной группы больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с ХОБЛ и перенесенным COVID-19 менее 12 месяцев рекомендуется оценка клинических симптомов, выполнение спирометрии, бодиплетизмографии, а при наличии в анамнезе среднетяжелого течения НКИ – выполнение анализа коагулограммы крови и оценки диффузионной способности легких для коррекции объема базисной терапии и определения дальнейшей тактики ведения:

А) В группе с легким течением COVID-19:

– При отсутствии ухудшения со стороны клинических симптомов и функции легких рекомендовано динамическое наблюдение через 3 месяца.

– При отрицательной динамике клинических симптомов и/или функции легких рекомендовано усиление терапии на ДДАХ или ДДБА.

Б) В группе со среднетяжелым течением COVID-19:

– При отсутствии ухудшения со стороны клинических симптомов и функции легких рекомендовано динамическое наблюдение через 3 месяца.

– При отрицательной динамике клинических симптомов и/или функции легких рекомендовано усиление терапии на ДДАХ или ДДБА с возможностью присоединения к терапии ИГКС при снижении показателя DLCO.

В) В группе с тяжелым течением COVID-19:

– При отсутствии ухудшения со стороны клинических симптомов и функции легких рекомендовано динамическое наблюдение через 3 месяца.

– При отрицательной динамике клинических симптомов и/или функции легких рекомендовано начать трехкомпонентную терапию ДДАХ-ДДБА-ИГКС.

2. При наличии у пациента ХОБЛ и перенесенном COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести менее 12 месяцев рекомендуется выполнение теста HADS с дальнейшей консультацией психолога при наличии >7 баллов по опроснику.

3. Всем пациентам с бронхиальной астмой и перенесенным COVID-19 менее 12 месяцев рекомендуется оценка уровня контроля над симптомами БА и тяжести перенесенной инфекции для определения дальнейшей тактики ведения:

А) Сохранение прежнего объема терапии рекомендуется при:

– Полном контроле над симптомами бронхиальной астмы после легкого и среднетяжелого течения COVID-19.

Б) Сохранение прежнего объема терапии с динамическим наблюдением через 4 недели рекомендуется при:

– Частичном контроле над симптомами бронхиальной астмы после легкого течения COVID-19.

– Полном контроле над симптомами бронхиальной астмы после тяжелого течения COVID-19.

В) Усиление терапии на 1 ступень рекомендуется при:

– Отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы после легкого течения COVID-19.

– Частичном контроле над симптомами бронхиальной астмы после среднетяжелого течения COVID-19.

Г) Усиление терапии на 2 ступени рекомендуется при:

– Частичном контроле над симптомами бронхиальной астмы после тяжелого течения COVID-19.

– Отсутствии контроля над симптомами бронхиальной астмы после среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

4. При наличии у пациента бронхиальной астмы и перенесенном COVID-19 средней или тяжелой степени тяжести менее 12 месяцев рекомендуется выполнение теста HADS с дальнейшей консультацией психолога при наличии >7 баллов по опроснику. Также всем пациентам данных групп рекомендуется проведение оценки силы дыхательных мышц с последующим проведением физической легочной реабилитации при снижении данного параметра.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ДДАХ – длительно действующие антихолинергики

ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты

ДДХБ – длительно действующие холиноблокаторы

ДСЛ – диффузионная способность легких

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероидные гормоны

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

МНО – международное нормализованное отношение

МОС25 – максимальные объемы скорости форсированного выдоха на уровне 25% от ФЖЕЛ

МОС50 – максимальные объемы скорости форсированного выдоха на уровне 50% от ФЖЕЛ

МОС75 – максимальные объемы скорости форсированного выдоха на уровне 75% от ФЖЕЛ

МСКТ ОГК – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОЕЛ – общая емкость легких

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООЛ – остаточный объем легких
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ПСВ – пиковая скорость выдоха
СГКС – системные глюкокортикостероидные гормоны
СД – сахарный диабет
СОС25-75 – средняя объемная скорость на промежутке 25–75% от форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФНО – фактор некроза опухоли
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
ЧДД – частота дыхательных движений
6MWT – 6-minute walk test
АСТ – Asthma control test
АТS – American Thoracic Society
САТ – COPD Assessment Test
COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019
DLCO/VA – трансфер коэффициента диффузии
DLCOc SB – диффузионная способность легких, скорректированная по гемоглобину
EQ-5D-3L – European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-VAS – European Quality visual analogue scale
ERS – European Respiratory Society

GINA – Global Initiative for Asthma

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IgE – иммуноглобулин E

mMRC – Modified British Medical Research Council

PaO₂ – уровень парциального давления кислорода в крови

P_Imax – сила дыхательных мышц максимального инспираторного давления в ротовой полости

R-tot – общее бронхиальное сопротивление

SG-tot – общая бронхиальная проводимость

SpO₂ – сатурация крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2013. – № 3. – С. 5–19.
2. Айсанов, З. Р. Фенотип хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями и современная противовоспалительная терапия / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, О. Ю. Стулова // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 68–76.
3. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии : Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с. – ISBN 5-89481-136-8.
4. Балкарова, Е. О. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция / Е. О. Балкарова, А. Г. Чучалин // Российский медицинский журнал. – 1998. – № 6(17). – С. 5–9.
5. Биличенко, Т. Н. Эпидемиология бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди людей молодого возраста Москвы / Т. Н. Биличенко, М. А. Тубекова, М. В. Афанасьева // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 6. – С. 66–74. – doi: 10.17116/profmed20212406166.
6. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество. – Москва, 2024. – 193 с.
7. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество. – Москва, 2021.
8. Виткина, Т. И. Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких / Т. И. Виткина, К. А. Сидлецкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 69. – С. 97–106.
9. Гильмутдинов, Р. Я. Коронавирусные инфекции диких птиц / Р. Я. Гильмутдинов, А. К. Галиуллин, Г. Н. Спиридонов // Ветеринарный врач. – 2020. – Вып. 6. – С. 57–67. – doi:10.33632/1998-698X.2020-6-57-67.

10. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, Р. Е. Токмачев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 2460. – doi: 10.15829/1728-8800-2020-2460.
11. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания среди населения Российской Федерации в 2010-2022 гг. / Н. С. Антонов, Г. М. Сахарова, Л. И. Русакова, О. О. Салагай // Медицина. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 1–17.
12. Длинный COVID: современное состояние проблемы. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций / С. Г. Щербак, Д. А. Вологжанин, Т. А. Камилова [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т. 5, № 1. – С. 52–79.
13. Изменения субпопуляционного состава т-лимфоцитов в крови у больных COVID-19 / А. А. Савченко, Т. А. Елистратова, Е. П. Тихонова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2S1. – С. 103–104.
14. Иммуногистохимическая и ультраструктурная визуализация коронавируса SARS-CoV-2 в тканях легких, лимфатических узлов и почек умерших пациентов / А. А. Одилов, А. В. Волков, А. О. Абдуллаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С. 57–65.
15. Интерлейкин-6 и прокальцитонин как прогностические клиникалабораторные показатели при COVID-19 у пациентов старших возрастных групп / А. В. Воейкова, С. А. Рукавишникова, Н. Л. Жукова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 3. – С. 116–129. – doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-116-129.
16. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246. – doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412.

17. Калягин, А. Н. Распространенность хронической обструктивной болезни легких в Москве: результаты популяционного исследования / А. Н. Калягин // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 592–599.
18. Киселева, Н. В. Особенности течения бронхиальной астмы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Н. В. Киселева, Е. И. Тарловская, М. В. Болдина // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 4. – С. 34-40. – doi: 10.21886/2712-8156-2023-4-4-34-40.
19. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В. Д. Ма-Ван-дэ, Д. Н. Зайцев, А. П. Филев [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2022. – № 3. – С. 40-48. – doi: 10.20333/25000136-2022-3-40-48.
20. Клинико-лабораторные особенности ко-инфекции COVID-19 и менингококковой инфекции / Л.К. Лимова, А. А. Гришаева, Е. А. Бурдакова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 3. – С. 98–103. – doi: 10.20953/1729-9225-2022-3-98-103.
21. Клиническая эффективность рофлумиласта и легочной реабилитации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Перцев [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – № 2. – С. 29–34.
22. Концепция контроля хронической обструктивной болезни легких как инструмент принятия решения и оптимизации базисной терапии в реальной клинической практике / С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов, А. С. Белевский [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – № 1. – С. 89–95.
23. Кудрявцева, Э. З. Особенности обострений у пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких / Э. З. Кудрявцева, Н. Н. Макарьянц, Л. Ю. Никитина // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 36–49.
24. Кудрявцева, Э. З. Особенности обострений хронической обструктивной болезни легких у пациентов с различными фенотипами заболевания : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.29. / Кудрявцева Эльвира

Зуферовна; [Место защиты: ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»]. – Москва, 2021. – 140 с.

25. Методические рекомендации «Особенности течения Long-Covid инфекции. терапевтические и реабилитационные мероприятия» / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Москва, 2021. – 217 с.

26. Мэскел, Н. Руководство по респираторной медицине [Текст] / Ник Мэскел, Эн Миллар ; пер. с англ. под ред. С. Н. Авдеева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 598 с.

27. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва : Оригинал-макет, 2017. – 160 с. – ISBN 978-5-9909505-3-5.

28. Ненашева, Н. М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее / Н. М. Ненашева // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 30–38.

29. Ненашева, Н. М. Курение и бронхиальная астма / Н. М. Ненашева // Астма и аллергия. – 2013. – № 1. – С. 28–36.

30. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и патология почек / А. Я. Кравченко, А. В. Концевая, А. В. Будневский, Т. А. Черник // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 92–97. – doi: 10.17116/profmed20222503192.

31. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы / А. Ю. Буланов, И. Б. Симарова, Е. Л. Буланова [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 4. – С. 42–47. – doi: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47.

32. Особенности легочной микроциркуляции и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой с системной артериальной гипертензией / В. Ф. Жданов, В. И. Амосов, Т. М. Синицина, Е. Э. Ярцева // Терапевтический архив. – 1991. – Т. 63, № 10. – С. 144–146.

33. Особенности синдрома Гийена – Барре, ассоциированного с инфекцией COVID-19 / Т. Г. Саковец, Э. И. Богданов, Г. Р. Хузина, Р. З. Мухаметзянов //

Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 45–49. – doi: 10.32000/2072-1757-2021-4-45-49.

34. Предикторная роль ИЛ-6 и ИЛ-1 β при формировании клеточного воспаления бронхов у пациентов с бронхиальной астмой в ответ на ингаляционное воздействие холодного воздуха / А. Б. Пирогов, А. Г. Приходько, Ю. М. Перельман // Иммунология. – 2024. – Т. 45, № 1. – С. 58–67.

35. Просекова, Е. В. Оценка системы интерлейкина-17 у детей с аллергической бронхиальной астмой / Е. В. Просекова, А. И. Турянская, В. А. Сабыныч // Pacific Medical Journal. – 2018. – № 4. – С. 37–40. – doi: 10.17238/pmj1609-1175.2018.4.37–40.

36. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023) / Министерство здравоохранения РФ. – Москва, 2023. – 250 с.

37. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020 / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, М. Ю. Каменева [и др.] // Практ. пульмонолог. – 2020. – № 1. – С. 104–106.

38. Роль D-димера и других коагулологических показателей в диагностике нарушений системы гемостаза у пациентов с COVID-19 / Е. А. Бовт, С. С. Шахиджанов, А. Е. Филиппова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2023. – № 3. – С. 63–70.

39. Сравнительное изучение уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ при стабильном течении и обострении ХОБЛ различной степени тяжести / Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова, С. К. Соодаева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – № 6. – С. 69–72.

40. Сукманова, И. А. COVID-19 – триггер кардиомиопатии Такоцубо / И. А. Сукманова, А. А. Русакова // Бюллетень медицинской науки. – 2023. – № 1 (29). – С. 136–140.

41. Терехов, Д. В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения / Д. В. Терехов // Астма и аллергия. – 2019. – № 3. – С. 3–7.
42. Тюрин, И. Е. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные) / И. Е. Тюрин, А. Д. Струтынская // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 658–670. – doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670.
43. Участие провоспалительных цитокинов IL-17, IL-18 и TNF- α в развитии нарушений легочной и внутрисердечной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких / М. В. Болдина, Л. Б. Постникова, Н. И. Кубышева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 1. – С. 32–37.
44. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 3. – С. 15–54.
45. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких / А. В. Черняк, Н. А. Карчевская, О. И. Савушкина [и др.] // Пульмонология. – 2022. – № 32 (4). – С. 558–567.
46. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 / О. И. Савушкина, А. В. Черняк, Е. В. Крюков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 25. – С. 7–12.
47. Характеристика циркулирующих иммунных комплексов сыворотки больных атопической бронхиальной астмой разной степени тяжести / И. В. Кудрявцев, В. Г. Савватеева, А. В. Агапова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 231–236.
48. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации / Российское респираторное общество. – Москва, 2024. – 120 с.
49. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 356–392.

50. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких / А. Г. Чучалин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018.
51. Шаповалова, Т. Г. Цитокиновый профиль и молекулы адгезии у больных хронической обструктивной болезнью легких, сочетанной с бронхиальной астмой / Т. Г. Шаповалова, М. В. Волкова, Н. В. Шелобанова // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 6. – С. 553–558.
52. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году / А. В. Концевая, Д. К. Муканеева, А. О. Мырзаматова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 48–55. – doi: 10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
53. Этиопатогенетические параллели и нерешенные вопросы патогенеза коморбидности хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома (обзор литературы) / О. В. Воронкова, Т. В. Саприна, Е. Б. Букреева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 292–298.
54. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз / С. С. Петриков, А. А. Иванников, М. К. Васильченко [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 14–26.
55. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В. П. Баклаушев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 7–20. – doi: 10.17816/clinpract26339.
56. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a lon-gitudinal cohort study / L. Huang, Q. Yao, X. Gu [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 398, № 10302. – P. 747–758.
57. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study / X. Wu, X. Liu, Y. Zhou [et al.] // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9. – P. 747–754.

58. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations / K. Bonnelykke, P. Sleiman, K. Nielsen [et al.] // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46. – P. 51–55.

59. A long COVID definition: a chronic, systemic disease state with profound consequences // National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. – Washington, DC: The National Academies Press, 2024.

60. After asthma: redefining airways diseases / I.D. Pavord, R. Beasley, A. Agusti [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391(4). – P. 350–400. – doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.

61. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? / S. Romanet-Manent, D. Charpin, A. Magnan [et al.] // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57(7). – P. 607–613. – doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x.

62. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma / M.H. Abdelaziz, S.F. Abdelwahab, J. Wan [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18. – P. 58. – doi:10.1186/s12967-020-02251-w.

63. An airway epithelial IL-17A response signature identifies a steroid-unresponsive COPD patient subgroup / S. A. Christenson, M. van den Berge, A. Faiz [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2019 – Vol. – 129, № 1. – P. 169–181.

64. Assessment of pulmonary function tests in COVID-19 convalescents six months after infection / K. Guziejko, A. Moniuszko-Malinowska, P. Czupryna [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11(23). – P. 7052.

65. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 / Z. Zhu, K. Hasegawa, B. Ma [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146(2). – P. 327–329.E4. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.

66. ATS statement: guidelines for the six minute walk test // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 166. – P. 111–117.

67. Autoimmune signature in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / E.T. Cirulli, M.F. Schiabor Barrett, E.M. Riffle [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 19(1). – P. 1–13.

68. Bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis / M. Moghooei, S. Azimzadeh Jamalkandi, M. Moein [et al.] // *Infection*. – 2020. – Vol. 48. – P. 19–35. – doi: 10.1007/s15010-019-01350-1.

69. Barnes, P. Mediators of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Barnes // *Pharmacological Reviews*. – 2004. – Vol. 4, № 56. – P. 517–548.

70. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study / S. Vedel-Krogh, S.F. Nielsen, P. Lange [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 193(9). – P. 965–974.

71. Brightling, E. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes, biomarkers, and prognostic indicators / C. E. Brightling // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. – Vol. 37. – P. 432–438.

72. Bronchoalveolar lavage fluid characteristics and outcomes of invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 pneumonia in Genoa, Italy / C. Dentone, A. Vena, M. Loconte [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21. – P. 353. – doi: 10.1186/s12879-021-06015-9.

73. Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: a review / G. Aghagoli, B. Gallo Marin, L.B. Soliman, F.W. Sellke // *J. Card. Surg.* – 2020. – Vol. 35. – P. 1302–1305. – doi:10.1111/jocs.14538.

74. Carsetti, R. Early expansion of IgA plasmablasts and sustained production of IgA autoantibodies characterize severe COVID-19 / R. Carsetti [et al.] // *Cell Rep.* – 2021. – Vol. 36(8). – P. 109573.

75. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta, G. Turato, P. Maestrelli [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1304–1309.

76. Change of Serum Inflammatory Cytokines Levels in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pneumonia and Lung Cancer / J. Chen, X. Li, C. Huang [et al.]. // *Technology in Cancer Research & Treatment*. – 2020. – Vol. 19. – P. 1533033820951807.

77. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2023. – Режим доступа: [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)).
78. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / Y. Peng, G. Zhong, L. Wang [et al.] // BMC Pulm. Med. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 137.
79. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.-J. Guan, Z.-Y. Ni, Y. Hu [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 565–574. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
80. Clinical management of severe acute respiratory infections when novel coronavirus is suspected: what to do and what not to do [Электронный ресурс] // WHO. – 2013. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-332299>
81. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children / S.L. Johnston, P.K. Pattemore, G. Sanderson [et al.] // BMJ. – 1995. – Vol. 310. – P. 1225–1229.
82. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Электронный ресурс] // World Health Organization : [website]. – Режим доступа: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
83. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options / A. Zumla, J. Chan, E. Azhar [et al.] // Nat. Rev. Drug Discov. – 2016. – Vol. 15. – P. 327–347. – doi: 10.1038/nrd.2015.37.
84. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a systematic review and perspectives for stroke management / P. Fraiman, C. Godeiro Junior, E. Moro [et al.] // Front. Neurol. – 2020. – Vol. 11. – P. 574694. – doi: 10.3389/fneur.2020.574694.
85. COVID-19 Dashboard [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Режим доступа: <https://covid19.who.int/>
86. Dalle, S. Is inflammatory signaling involved in disease-related muscle wasting? Evidence from osteoarthritis, chronic obstructive pulmonary disease and type II diabetes / S. Dalle, K. Koppo. // Experimental Gerontology. 2020. – Vol 137. –P. 11096.

87. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling / J. Klein, J. Wood, J.R. Jaycox [et al.] // *Cell*. – 2022. – Vol. 185(9). – P. 1501–1517.e26.
88. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma / M. Castro, J. Corren, I.D. Pavord [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378(26). – P. 2486–2496. – doi:10.1056/NEJMoa1804092.
89. Enserink, M. SARS: chronology of the epidemic / M. Enserink // *Science*. – 2013. – Vol. 339(6125). – P. 1266–1271. – doi: 10.1126/science.339.6125.1266.
90. Eosinophils in COPD exacerbations are associated with increased readmissions / S. Couillard, P. Larivée, J. Courteau, A. Vanasse // *Chest*. – 2017. – Vol. 151(2). – P. 366–373.
91. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma / S.T. Holgate, D.E. Davies, P.M. Lackie [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 105, № 2. – P. 193–204. – doi: 10.1016/s0091-6749(00)90066-6.
92. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life / EuroQol Group // *Health Policy*. – 1990. – Vol. 16(3). – P. 199–208. – doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9.
93. Expression of the T Helper 17-Associated Cytokines IL-17A and IL-17F in Asthma and COPD / C. Doe, M. Bafadhel, S. Siddiqui [et al.] // *CHEST*. – 2010. – Vol. 5, № 138. – P. 1140–1147.
94. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / Q. Long, J. Li, X. Hu [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 702635. – doi: 10.3389/fmed.2021.702635.
95. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021 [Электронный ресурс] // Global Initiative for Asthma. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>.
96. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 / GBD

2019 Diseases and Injuries Collaborators // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396(10258). – P. 1204–1222. – doi: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9.

97. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 [Электронный ресурс] // Global Initiative for Asthma. – Режим доступа: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>.

98. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report [Электронный ресурс] // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – Режим доступа: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.

99. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Revised 2017 [Электронный ресурс] // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – Режим доступа: <https://www.goldcopd.com>.

100. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD, 2022 [Электронный ресурс] // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – Режим доступа: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf.

101. Habib, N. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers / N. Habib, M.A. Pasha, D.D. Tang // *Cells*. – 2022. – Vol. 11. – P. 2764. – doi: 10.3390/cells11172764.

102. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis / R.S.M. Wong, A. Wu, K.F. To [et al.] // *BMJ*. – 2003. – Vol. 326(7403). – P. 1358–1362. – doi: 10.1136/bmj.326.7403.1358.

103. Histamine relating activity of airborne particulated matter / H. Behrendt, I. Fischer, A. Winzer [et al.] // *Allergoljgy*. – 1991. – Vol. 13. – P. 441–443.

104. Hughes, M. J. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target / M.J. Hughes, H.M. McGettrick, E. Sapey // *Eur. Respir. Rev.* – 2020. – Vol. 29. – P. 190102.

105. Imaging in the aftermath of COVID-19: what to expect / L. Ebner, M. Funke-Chambour, C. von Garnier [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2021. – Vol. 31. – P. 4390–4392.

106. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction / C.S.P. Lam, T.H.K. Teng, W.T. Tay [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 118(3). – P. 405–411. – doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.015.

107. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase / Y. Huang, C. Tan, J. Wu [et al.] // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21. – P. 163. – doi: 10.1186/s12931-020-01429-6.

108. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: identification of possible therapeutic targets / P. Conti, G. Ronconi, A. Caraffa [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2020. – Vol. 34(2). – P. 327–331. – doi: 10.23812/CONTI-E

109. Infection in the pathogenesis of COPD / J.C. Hogg, F. Chu, S. Utokaparch [et al.] // *Respir. Med.* – 2004. – Vol. 98, № 10. – P. 959–961. – doi: 10.1016/j.rmed.2004.02.018.

110. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W.R. Perera, J.R. Hurst, T.M. Wilkinson [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29(3). – P. 527–534.

111. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A.M. Zaki, S. van Boheemen, T.M. Bestebroer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367(19). – P. 1814–1820. – doi: 10.1056/NEJMoa1211721.

112. Jiang, G. IL-17A and GDF15 are able to induce epithelial-mesenchymal transition of lung epithelial cells in response to cigarette smoke / G. Jiang, C.T. Liu, W.D. Zhang // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 16(1). – P. 12–20.

113. Koenig, W. IgE regulation und Entzündungszellen / W. Koenig // *Atemw. Lungenkr.* – 1990. – № 16. – P. 328–335.

114. Lawrence, R. Pulmonary function abnormality in patients recovered from COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital in India / R. Lawrence, R.B. Singh, A.K. Prakash // *Lung India.* – 2023. – Vol. 40(3). – P. 248–252.

115. Long COVID: an inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection / C.C. Lai, C.K. Hsu, M.Y. Yen [et al.] // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2023. – Vol. 56(1). – P. 1–9.
116. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2023. – Vol. 21. – P. 133–146. – doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
117. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation / S. Turner, M.A. Khan, D. Putrino [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2023. – Vol. 34(6). – P. 321–344.
118. Long-term COVID-19 effects on pulmonary function, exercise capacity, and health status / D. M. Magdy, A. Metwally, D. A. Tawab [et al.] // *Ann. Thorac. Med.* – 2022. – Vol. 17(1). – P. 28–36.
119. Lung function and breathing patterns in hospitalised COVID-19 survivors: a review of post-COVID-19 Clinics / J.A. Stockley, E.A. Alhuthail, A.M. Coney [et al.] // *Respir. Res.* – 2021. – Vol. 22. – P. 255. – doi: 10.1186/s12931-021-01834-5.
120. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal / P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes [et al.] // *Eur. Respir. J. Suppl.* – 1993. – Vol. 16. – P. 5–40.
121. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H.G. Ortega, M.C. Liu, I.D. Pavord [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371(13). – P. 1198–1207. – doi: 10.1056/NEJMoa1403290.
122. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2018. – Режим доступа: <https://www.who.int/csr/don/19-june-2018-mers-saudi-arabia/en/>.
123. Naming the Coronavirus Disease (COVID-2019) and the Virus That Causes It [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Режим доступа: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

124. Parotto, M. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations / M. Parotto, M. Gyöngyösi, K. Howe // *Lancet Respir. Med.* – 2023. – Vol. 11(8). – P. 739–754.

125. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer / S. F. Ehrlich, C. P. Quesenberry Jr, S. K. Van Den Eeden [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 1, № 33. – P. 55–60.

126. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype / E. Konstantellou, A.I. Papaioannou, S. Loukides [et al.] // *Respir. Med.* – 2015. – Vol. 109. – P. 1404–1409. – doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.

127. Pitsioui, G. G. Severe acute respiratory syndrome (SARS) / G. G. Pitsioui, I. P. Kioumis // *BMJ Best Practices.* – BMJ Publishing Group, 2020.

128. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children / S. Wilson, N. Cooke, R. Edwards, S. Spiro // *Thorax.* – 1984. – Vol. 39. – P. 535–538.

129. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis / J.S. Alqahtani, T. Oyelade, A.M. Aldhahir [et al.] // *PLOS ONE.* – 2020. – Vol. 15(5). – e0233147. – doi: 10.1371/journal.pone.0233147.

130. Puddicombe, S. M. The role of MAP kinases in intracellular signal transduction in bronchial epithelium / S.M. Puddicombe, D.E. Davies // *Clin. Exp. Allergy.* – 2000. – Vol. 30(1). – P. 7–11. – doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00709.x.

131. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease / P. Maestrelli, M. Saetta, C. E. Mapp, L. M. Fabbri // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164(Suppl. 2). – P. S76–S80.

132. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy [et al.] // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27(4). – P. 328–337.

133. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma / Y.A. Bochkov, K.M. Hanson, S. Keles [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2010. – Vol. 3, № 1. – P. 69–80. – doi: 10.1038/mi.2009.109.

134. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – Vol. 14(8). – P. 523–534. – doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.

135. Sethi, S. Viral infections in chronic obstructive pulmonary disease / S. Sethi, T.F. Murphy // *Respir. Res.* – 2009. – Vol. 10(1). – P. 54. – doi: 10.1186/1465-9921-10-54.

136. Specific cytokines in the inflammatory cytokine storm of patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome and extrapulmonary multiple-organ dysfunction / J. Wang, X. Yang, Y. Li [et al.] // *Virol. J.* – 2021. – Vol. 18(1). – P. 117. – doi: 10.1186/s12985-021-01588-y.

137. State of Knowledge and Data Gaps of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Humans / The Who Mers-Cov Research Group // *PLOS Currents.* – 2013. – Vol. 5. – doi:10.1371/currents.outbreaks.0bf719e352e7478f8ad85fa30127ddb8.

138. Suissa, S. Exacerbations and disease progression in COPD / S. Suissa // *Respir. Med.* – 2020. – Vol. 166. – P. 105948. – doi: 10.1016/j.rmed.2020.105948.

139. Suissa, S. Longterm natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality / S. Suissa, S. Dell'aniello, P. Ernst // *Thorax.* – 2012. – № 67. – P. 957–963.

140. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study / R.M. Green, A. Custovic, G. Sanderson [et al.] // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324(7346). – P. 763. – doi: 10.1136/bmj.324.7340.763.

141. Systemic and Local Inflammation in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is There a Connection? / E.F.M. Wouters, N.L. Reynaert, M.A. Dentener [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2009. – Vol. 6. – P. 638–647.

142. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study / Y. Pan, H. Guan, S. Zhou [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2020. – Vol. 30(12). – P. 7266–7275. – doi: 10.1007/s00330-020-07011-x.

143. Th1/17-biased inflammatory environment associated with COPD alters the response of airway epithelial cells to viral and bacterial stimuli / Y. Chen, R. K. Kumar, P. S. Thomas [et al.]. // *Mediators of Inflammation.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7281462.

144. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: from pathogenesis to intervention / A.K. Saikumar Jayalatha, L. Hesse, M.E. Ketelaar [et al.] // *Pharmacol. Ther.* – 2021. – Vol. 225. – P. 107847. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107847.

145. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis / S.L. Johnston, P.K. Pattemore, G. Sanderson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 654–660.

146. The role of neutrophils in allergic asthma / S. Radermecker, R. Louis, F. Bureau, T. Marichal // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – Vol. 54. – P. 28–34. – doi: 10.1016/j.coi.2018.05.006.

147. Theoharides, T. C. Long-COVID pathophysiology and treatment: a unified hypothesis / T.C. Theoharides // *Immunol. Lett.* – 2021. – Vol. 235. – P. 47–54.

148. Twelve-month follow-up after hospitalization for SARS-COV-2: physiology improves, symptoms remain / S. Sperling, S. Leth, A. Fløe [et al.] // *Infect Dis Now.* – 2023. – Vol. 24. – P. 104686.

149. Tyrrell, D. *Cold Wars: The Fight Against the Common Cold* / D. Tyrrell, M. Fielder. – Oxford University Press, 2002. – 96 p.

150. Wei, B. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease / B. Wei, C.S. Li // *J. Int. Med. Res.* – 2018. – Vol. 9(46). – P. 3890–3902.

151. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [Электронный ресурс] // World Health Organization. – Режим доступа: <https://covid19.who.int/>.

152. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 [Электронный ресурс] // World Health Organization. – 2020. – Режим

доступа: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020>.

153. Wong Tang, V. Persistent inflammation and immune dysregulation in individuals with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) / V. Wong Tang // *The Lancet Microbe*. – 2021. – Vol. 2(11). – P. e545–e555.

154. Worsening of asthma control after COVID-19 / R.C. Agondi, N. Menechino, A. Marinho [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 9. – P. 882665.

155. Zenobia, C. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation / C. Zenobia, G. Hajishengallis // *Periodontology*. – 2015 – Vol. 1, № 69. – P. 142–159.

156. Zigmond, A. S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A. S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67. – P. 361–367.