

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И COVID - 19



Рахимова Дилорам Алимовна¹, Тиллоева Шахло Шавкатовна², Бокиева Чарос Шарофовна²

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ЎПКАНИНГ СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ КАСАЛИГИ ВА COVID - 19

Рахимова Дилорам Алимовна¹, Тиллоева Шахло Шавкатовна², Бокиева Чарос Шарофовна²

1 - Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND COVID - 19

Rakhimova Diloram Alimovna¹, Tilloeva Shakhlo Shavkatovna², Bokieva Charos Sharofovna²

1 - Republican Specialized Scientifically Practical Center of Therapy and Medical Rehabilitation, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: shaxlo.tillaeva@mail.ru

Резюме. Шарҳ мақолада янги коронавирус инфекциясини келиб чиқиши, патогенези, эпидемиологияси, клиник ва лаборатория диагностикаси, шунингдек даволаш ва олдини олиш; коронавирус инфекциясининг ўпканинг сурункали обструктив касалиги билан бирга келиши, шунингдек коронавирус инфекциясининг ўпканинг сурункали обструктив касалиги кечши оғирлигига таъсирининг мумкин бўлган вариантлари бўйича мутахассислар ва турли мамлакатлар тадқиқотчиларининг наشرларида келтирилган замонавий билимлар бирлаштирилган.

Калим сўзлар: коронавирус инфекцияси, COVID-19, ўпканинг сурункали обструктив касалиги, пандемия.

Abstract. The review article combines modern knowledge about the origin, pathogenesis, epidemiology, clinical and laboratory diagnostics, as well as therapy and prevention of a new coronavirus infection; the possible relationship of coronavirus infection with chronic obstructive pulmonary disease is described, as well as the likely options for the effect of coronavirus infection on the severity of chronic obstructive pulmonary disease, collected from publications specialists and researchers from various countries.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, pandemic.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – третья причина смерти по всем мире, от которой в 2019 г. умерло 3,23 млн человек. В настоящий момент в структуре заболеваемости и осложнений, включая потерю трудоспособности и летальные исходы среди взрослых лиц, ХНИЗ занимают важное место [1]. По мнению экспертов, в ближайшие десятилетия ожидается увеличение их частоты до 56%. Одновременно прогнозируется увеличение распространенности синдрома приобретенного иммунодефицита человека, тогда как частота других инфекционных заболеваний стабилизировалась [2].

В 2020г мир столкнулся с новой проблемой — COVID-19, которая была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией из-за высокого уровня заболеваемости и смертности. Вызывающий COVID-19 вирус SARS-CoV-2 (SevereAcuteRespiratorySyndromeCoronaVirus 2) относится к семейству РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных[3]. До 2002г коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей с крайне редкими летальными исходами.

Одним из серьезных негативных явлений является наличие нескольких мутаций COVID-19 [3, 5].

К группе риска относятся лица в возрасте >65 лет, преимущественно мужчины. Кроме того, риск повышен при наличии таких хронических заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), ожирение, заболевания легких, злокачественные новообразования и нарушения, ассоциированные с иммуносупрессией. Курение также относится к важным факторам риска (ФР). Необходимо подчеркнуть, что в группе риска оказались и медицинские работники. Вероятность инфицирования медицинских работников обусловлена высокой вирусной нагрузкой при непосредственной работе с пациентами, имеющими COVID-19 [6].

Коморбидность хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и инфицирования COVID-19 имеет негативный прогностический эффект, наряду с этим качество жизни также значительно ухудшается. Принятые меры по карантину и самоизоляции в некоторых случаях ограничили пациентов в плановом посещении лечебно-профилактических учреждений и получении медицинской помощи [7].

Было проведено одномоментное многоцентровое исследование для оценки динамики поведенческих ФР и психосоматического статуса у пациентов с ХНИЗ во время карантина/самоизоляции. В исследовании принимали участие пациенты из 5 городов России (Москва, Саранск, Пенза, Нижний Новгород, Ульяновск) и 4 стран СНГ/ближнего зарубежья (Вильнюс, Баку, Бишкек, Нур-Султан). В исследовании принимали участие 260 взрослых людей: 41% мужчин и 59% женщин. Возраст обследованных составлял 30-69 лет. Каждый из пациентов имел минимум одно соматическое заболевание. Всем пациентам проводили стандартный опрос с помощью вопросника, подготовленного в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, включавшего учет социально-демографических показателей, поведенческих ФР, соматических заболеваний, психосоматического статуса, а также проводили измерение артериального давления, частоты пульса, массы тела и расчет индекса массы тела. 68% пациентов состояли в браке, 14% являлись вдовцами. В ходе опроса 56% респондентов отмечали, что до пандемии работали. Из них 22% продолжали работу в прежнем режиме, 15% работали удаленно, 20% не работали и только 2% потеряли работу. За время самоизоляции и карантина 38% пациентов снизили физическую активность, тогда как 13% заявляли о повышении своей физической активности. Увеличение питания отмечали 40% обследованных, что ассоциировалось с ростом

массы тела и индекса массы тела в среднем до 15%. Исходно алкоголь употребляли 33% пациентов, во время пандемии употребление алкоголя увеличилось только в 3% случаев. До пандемии курили 12% пациентов, частота курения во время карантина увеличилась в 1,5 раза. Во время самоизоляции 53% пациентов отмечали незначительный стресс, умеренный стресс зарегистрирован у 40%, тогда как выраженный стресс выявлен у 6,5% респондентов. Незначительную тревогу/депрессию отмечали 46% пациентов с ХНИЗ, выраженная ее степень выявлена у 5,4% респондентов. Среди ХНИЗ преобладала гипертоническая болезнь (67% пациентов), во время карантина гипертонический криз регистрировали у 22% пациентов, а в 19% случаев потребовалось увеличение доз антигипертензивных препаратов. Второе место по частоте занимала стенокардия напряжения I-III функциональных классов (32%) и только в 2% случаев отмечалось ухудшение состояния пациентов. О наличии СД 2 типа заявили 25% пациентов, каждый второй из них отмечал увеличение дозы сахароснижающих препаратов. О наличии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) заявляли 14% респондентов, а онкологических заболеваний — 6,5%. Среди них осложнения и ухудшение состояния отмечались менее чем в 1% случаев. В обследованной группе пациентов на момент исследования инфицирование COVID-19 отмечали 18% респондентов, осложнения регистрировались у каждого второго из них. Таким образом, наличие ХНИЗ является серьезным ФР заболеваемости COVID-19.

Курение, которое вносит наиболее весомый вклад в развитие ХОБЛ, также является установленным фактором риска заражения COVID-19. Вышеупомянутый метаанализ пациентов с COVID-19 показал, что 7,63% пациентов были курильщиками [4]. Дальнейшая работа по изучению влияния ХОБЛ и курения у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 показала, что курильщики в 1,98 раза чаще болеют тяжелой инфекцией, чем некурящие. Согласно тому же метаанализу, риск тяжелой формы COVID-19 у пациентов с ХОБЛ увеличился в 4,38 раза [6]. Сообщалось о более высокой экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, что способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку. Стоит отметить, что сравнение риска заражения COVID-19 у некурящих, бывших и нынешних курильщиков показало одинаковые результаты среди всех трех групп [7].

Карантинные меры в виде самоизоляции оказали влияние на поведенческие ФР, психосоматический статус и клиническое течение заболевания, что требует дополнительной комплексной вторичной профилактики.

С самого начала широкого распространения COVID-19 стало очевидно, что это инфекционное заболевание неблагоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему, и сочетание COVID-19 с сердечно-сосудистой патологией указывает на повышенный риск осложнений и неблагоприятного исхода. Так, при метаанализе исследований, выполненных в Китае, наличие ССЗ было сопряжено с увеличением риска тяжелого течения COVID-19 в 3,84 раза (при 95% границах доверительного интервала (ДИ): 2,9-5,07) [20]. В дальнейшем при метаанализе 21 исследования, включавшего в совокупности данные о 77 314 больных, госпитализированных с COVID-19, установлено, что наличие сердечнососудистых ФР или ССЗ в анамнезе является предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [21]. При этом ССО во время стационарного лечения больных COVID-19 возникали в среднем у 14% пациентов и также были предикторами летального исхода. Кроме того, оказалось, что ССО могут возникать и после выписки из стационара. Так, по данным ретроспективного анализа данных 47 780 больных COVID-19, в среднем за 140 сут. после выписки, крупные ССО (сумма случаев сердечной недостаточности, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и нарушений ритма сердца) возникали в 3 раза чаще, чем в группе контроля, причем примерно половина этих событий впервые отмечена вне стационара [22]. Причины неблагоприятного течения COVID-19 у больных с сердечно-сосудистой патологией и возникновения ССО во время COVID-19 многообразны. Так, хорошо документировано повреждение сердечно-сосудистой системы при развитии инфекционного заболевания. Это и непосредственное воздействие вируса на эндотелий, клетки сосудистой стенки и миокарда, и особенности иммунного ответа, и избыточное воспаление, иногда достигающее до уровня “цитокинового шторма”, и повышенный метаболизм с интоксикацией, характерные для инфекционного процесса. В итоге создаются условия для дисфункции эндотелия, нарушений микроциркуляции, дестабилизации атеросклеротических бляшек, повреждения клеток миокарда, миокардита, возникновения аритмий и сердечной недостаточности. Немаловажную роль при COVID-19 отводят активации системы свертывания крови, во многом сопряженной с выраженностью повреждения сосудистой стенки, иммунного ответа и воспаления. Это, с одной стороны, способствует

формированию небольших и, как правило, неокклюзирующих фибриновых микротромбов на уровне микроциркуляторного русла (генерализованный “иммуотромбоз”), с другой — появлению тромбов в сосудах большого размера с возникновением венозных и артериальных тромботических и тромбоэмболических осложнений [23]. Поскольку прижизненная диагностика микротромбоза затруднительна, частота его возникновения при различных клинических проявлениях COVID-19 неизвестна. Частота “макрососудистых” тромбозов COVID-19 зависит от тяжести заболевания. Так, по совокупным данным 43 исследований, включавших 8 271 больного, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей в среднем отмечался у 20% больных, при этом у находившихся в блоке интенсивной терапии — у 28%, а среди умерших — в 35% случаев [24]. Аналогичная частота для тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) составляла 13, 19 и 22%, соответственно. Артериальные тромбоэмболии отмечались существенно реже, в среднем у 2% больных и у 5% находившихся в блоке интенсивной терапии. При этом выявление тромбоэмболических осложнений было сопряжено с увеличением риска смерти в 1,74 раза ($p=0,04$). В целом не исключено, что при внедрении эффективных методов лечения наряду с уменьшением тяжести клинических проявлений COVID-19 будет снижаться и частота тромботических осложнений.

Патогенетические механизмы COVID-19 продолжают изучаться. Выявлено, что основной мишенью вируса при тяжелом поражении легких являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит его репликация. Вирус непосредственно использует в качестве рецептора для интрацеллюлярного входа ACE2. Аффинность S-протеина SARS-CoV и ACE2 напрямую взаимосвязана с репликацией вируса и тяжестью заболевания. Известно, что при ХОБЛ экспрессия ACE2 выше, особенно при наличии ожирения. Сочетание ХОБЛ и ожирения является, по-видимому, еще более весомым предиктором неблагоприятных исходов COVID-19. У больных ХОБЛ риск развития выраженных фиброзных изменений легочной ткани при COVID-19, вероятно, выше, что связывают с повышенной продукцией ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на фоне COVID-19. В исследовании F. Zhou и соавт. среди пациентов с ХОБЛ и COVID-19 выжили только те, у которых уровень ИЛ-6 оставался нормальным.

ХОБЛ характеризуется персистирующим воспалением дыхательных путей и ограничением скорости воздушного потока [2, 3]. У ряда больных заболевание проявляется наличием

деструкции легочной ткани — эмфиземой легких. Зачастую присутствуют оба компонента: фиксированная обструкция бронхов (обструктивный бронхит) и эмфизема. Основной причиной заболевания является курение. Немаловажную роль играют и профессиональные вредные факторы, пассивное курение, загрязнение воздуха, особенности первых лет жизни, например нарушения внутриутробного развития, недоношенность, а также частые или тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте, препятствующие полноценному росту и развитию легких, астма в детском возрасте, редкое генетическое нарушение — дефицит альфа-1-антитрипсина — может привести к развитию ХОБЛ в раннем возрасте их сочетание. Доказана связь между развитием ХОБЛ и респираторными инфекциями [2]. Зачастую при обострении ХОБЛ идентифицируют патогенные микроорганизмы (вирусы, бактерии, их комбинацию), в том числе риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа, парагриппа, метапневмовирус и коронавируса, у 30-50% пациентов.

В основе патофизиологических нарушений при прогрессировании заболевания, помимо воспаления, ограничения скорости воздушного потока и альвеолярной деструкции, лежит и легочная гиперинфляция — образование воздушной ловушки из-за неполного опорожнения альвеол в фазу выдоха вследствие экспираторного коллапса дистальных отделов бронхов. Совокупность патофизиологических нарушений при тяжелой ХОБЛ приводит к нарушению перфузии легочной ткани, гипоксемии, гиперкапнии. Важно отметить, что при ХОБЛ патологический процесс в нижних дыхательных путях носит необратимый и прогрессирующий характер [2, 3]. Присоединение к нему ОРВИ может оказаться фатальным. Главной характеристикой воспаления при ХОБЛ является его преимущественно нейтрофильный тип. Основные маркеры воспаления при ХОБЛ в крови: лейкоциты, С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген, протеин D сурфактанта, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и др. Считают, что их более 30 [12,15].

Можно предполагать, что оценка при COVID-19 некоторых маркеров, ассоциированных с воспалением при ХОБЛ, потенциально важна для определения специфических подходов к лечению новой коронавирусной инфекции у таких больных, профилактике ранних и отдаленных осложнений. ХОБЛ прогрессирует постепенно. В начальной стадии (продолжается на протяжении многих лет), как правило, нет выраженных клинических

проявлений вне обострений. Эти обострения зачастую недооценивают и принимают за клинически незначимую ОРВИ. При продолжении воздействия факторов риска, повторных ОРВИ клиническая картина становится выраженной: хронический изнуряющий кашель, одышка, присоединение других ХНИЗ, более частые и тяжелые обострения [2, 3]. Не менее половины обострений ХОБЛ связаны с респираторной инфекцией (вирусной, бактериальной, смешанной). Тяжелое обострение, нарастающая ДН и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) входят в основные причины смерти больных ХОБЛ [2, 16]. Весьма вероятно, что пациент с ХОБЛ, заболевший тяжелой формой COVID-19, — это полиморбидный пациент. А у больного COVID-19 может оказаться не диагностированная ранее ХОБЛ.

Таким образом, ознакомившись с литературными сведениями по вопросу одной из главных причин смерти пациентов с COVID-19 является дыхательная недостаточность на фоне пневмонии. Следовательно, особое внимание стоит уделить вопросам ведения пациентов с хроническими заболеваниями легких в эпоху пандемии COVID-19 исходя из накопленного опыта исследований и международных руководств.

Литература:

1. Антипушина Д.Н., Смирнова М.И. Перспективы дистанционного контроля хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. В сборнике: Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии-ФРЭМЭ-2020, с. 72-74.
2. Аляви, Б. А., Рахимова, Д. А., Тиллоева, Ш. Ш., Каюмова, М. Б., Зуфаров, М. А., Очиллов, С. М. Оценка взаимосвязи нарушений легочной гемодинамики и качество жизни больных хронической обструктивной болезнью легких и эффекты комплексной терапии. *Кардиология Узбекистана*, 2019. №4. С. 54.
3. Чучалин А.Г., Халтаев Н., Антонов Н.С., Галкин Д.В., Манаков Л.Г., Антонини П., Мерфи М., Солодовников А.Г., Буске Ж., Перейра М., Демко И.В. Хронические респираторные заболевания и факторы риска в 12 регионах Российской Федерации. *Международный журнал хронической обструктивной болезни легких*. 2014;9:963-97
4. Attaway A. Hatipoğlu U. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020 Jul 17. ссылка активна на 22.07.20. <https://www.ccjm.org/content/early/2020/07/10/ccjm.87a.ccc007>. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc007>

5. Bade G., Khan M.A., Srivastava A.K. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:759-773. <https://doi.org/10.2147/COPD.S61347>
6. Bengio Y., Janda R., Yu Y.W., Ippolito D. The need for privacy with public digital contact tracing during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Digital Health*. 2020;2(7):342-344. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30133-3](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30133-3)
7. Bhutani M., Hernandez P., Bourbeau J. et al. Key highlights of the Canadian Thoracic Society's position statement on the optimization of COPD management during the COVID19 pandemic. *Chest*. 2020; 158 (3): 869-872. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.530>
8. Børvik T., Brækkan S.K., Enga K. et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 473-481.
9. Bridgewood C., Damiani G., Sharif K. et al. Rationale for evaluating PDE4 inhibition for mitigating against severe inflammation in COVID-19 pneumonia and beyond. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (6): 335-339.
10. Cen Y., Chen X., Shen Y. et al. Risk factors for disease progression in mild to moderate COVID-19 patients - a multi-center observational study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (9): 1242-1247. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.041>
11. Chu D.K., Akl E.A., Duda S., Solo K. COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2020;27;395(10242):1973-1987.
12. Dickens J.A., Miller B.E., Edwards L.D., Silverman E.K. Evaluation of COPD longitudinally to identify surrogate endpoints (ECLIPSE) study investigators. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2011;12(1):146-155. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-146>
13. Daccord C., Touilloux B., Von Garnier C. [Asthma and COPD management during the COVID-19 pandemic]. *Rev. Med. Suisse*. 2020; 16 (692): 933-938 (in French).
14. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1699-1709. <https://doi.org/10.1111/all.14289>
15. Deslée G., Zysman M., Burgel P.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the COVID-19 pandemic: Reciprocal challenges. *Respir. Med. Res*. 2020; 78: 100764. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2020.100764>
16. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal. Med.* 2020; 134 (4): 1275-1284. <https://doi.org/10.1007/s00414-02002317-w>
17. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8 (1): e35.
18. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001589.
19. Ferrer M., Torres A. Noninvasive ventilation with Helium/Oxygen in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. When physiologic Improvement does not translate into clinical benefit. Comment on A multicenter randomized trial assessing the efficacy of helium/oxygen in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):843-844. <https://doi.org/10.1164/rccm.201610-2102ED>
20. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city: Multicenter study. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2372-2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
21. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547.
22. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708-1720.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 Guidance. Available at: <https://www.goldcopd.com>
24. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, Rochat T. Prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (non-SARS)- related human coronavirus infection. *Clinical infectious diseases*. 2006;43(8): 1009-1015.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ И COVID - 19

Рахимова Д.А., Тиллоева Ш.Ш., Бокиева Ч.Ш.

Резюме. В обзорной статье объединены современные знания о происхождении, патогенезе, эпидемиологии, клинической и лабораторной диагностике, а также терапии и профилактике новой коронавирусной инфекции; описана возможная взаимосвязь коронавирусной инфекции с хронической обструктивной болезнью легких, а также вероятные варианты действия коронавирусной инфекции на тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких собранные из публикаций специалистов и исследователей различных стран.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, пандемия.