

С-реактивный белок как предиктор тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких в условиях реанимации и интенсивной терапии

С.Э. Лихоносова, О.В. Лукина, Л.М. Калмансон

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

C-reactive protein as predictor of severe course of the new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit

S. Likhonosova, O. Lukina, L. Kalmanson

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Значение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в течении и развитии новой коронавирусной инфекции, несмотря на большое количество наблюдений, до сих пор является невыясненным. Сочетание двух этих процессов, для которых характерно развитие системной воспалительной реакции, ведет к формированию выраженного иммунного ответа, развитию более тяжелых осложнений и формированию атипичной лучевой картины. В ходе работы было обследовано 387 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией и находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Из них диагноз ХОБЛ, поставленный согласно критериям GOLD, определялся у 41 пациента. Целью работы является определение особенностей лучевых проявлений и течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ХОБЛ, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции определялись в 90,5% случаев. У 23 (56,1%) пациентов отмечена вторичная инфекция, у 20 (48,8%) — сепсис, у 10

(24,4%) — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), у 29 (70,7%) пациентов возникла потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), у 24 (58,5%) пациентов развился летальный исход. Повышение концентрации С-реактивного белка в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании (при поступлении в стационар). Повышение концентрации ферритина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани (максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре). При сравнительном анализе была выявлена тенденция к большей частоте развития вторичных инфекций у пациентов с панлобулярной эмфиземой и большей частоте потребности в ИВЛ у пациентов с диффузной эмфиземой. Также наличие буллезной эмфиземы было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой КТ-3 степени поражения легочной ткани при поступлении. При сравнительном анализе была установлена статистически значимо

большая концентрация С-реактивного белка при смешанном фенотипе ХОБЛ при сравнении с эмфизематозным фенотипом, более высокая частота развития сепсиса у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, новая коронавирусная инфекция, «матовое стекло», системное воспаление, С-реактивный белок

Summary

Despite a large number of observations, the role of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the course and development of a new coronavirus infection is still unknown. The combination of these two processes, which are characterized by the development of a systemic inflammatory reaction, leads to the development of a pronounced immune response, more severe complications and the formation of an atypical radiological pattern. In our work, 387 patients with a new coronavirus infection were examined in the intensive care unit. Among these 387 patients, 41 patients were diagnosed with COPD according to the GOLD criteria. The aim of the work is to determine the features of radiological manifestations and the course of a new coronavirus infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the intensive care unit. Typical radiological manifesta-

tions of a new coronavirus infections were detected in 90.5% of cases. 23 (56.1%) patients had a secondary infection, 20 (48.8%) — sepsis, 10 (24.4%) — ARDS, 29 (70.7%) patients required mechanical ventilator, 24 (58.5%) patients developed a fatal outcome. A 2-fold increase in the concentration of C-reactive protein was statistically significantly associated with an increase in the chances of more severe damage to lung tissue during primary CT examination (upon admission to hospital). A 2-fold increase in ferritin concentration was statistically significantly associated with an increase in the chances of more severe lung tissue damage (the maximum degree of lung tissue damage during the entire period of hospital stay). A comparative analysis revealed a tendency to a higher frequency of secondary infections in patients with panlobular emphysema and a higher frequency of the need for ventilation in patients with diffuse emphysema. Also, the presence of bullous emphysema was statistically significantly associated with a higher frequency of CT-3 degrees of lung tissue damage upon admission. A comparative analysis revealed a statistically significantly higher concentration of C-reactive protein in a mixed COPD phenotype compared with an emphysematous phenotype, a higher incidence of sepsis in patients with a mixed COPD phenotype compared with patients with an emphysematous and bronchitic phenotype.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, new coronavirus infection, Ground-glass opacity, systemic inflammation, C-reactive protein

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенным, предотвратимым и излечимым заболеванием, характеризующимся стойкими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока из-за аномалий дыхательных путей и/или альвеол, обычно вызванных значительным воздействием вредных частиц или газов и зависящих от факторов организма, включая аномальное развитие легких [1].

ХОБЛ характеризуется наличием системных эффектов, основным из которых является системное воспаление, характеризующееся повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8+) в различных частях дыхательных путей и легких [2]. Механизмы, лежащие в основе системных проявлений, достаточно многообразны. Известно, что среди них важное место занимают гипоксемия, курение, малоподвижный образ жизни [3].

Также в легких пациентов с ХОБЛ наблюдается дисбаланс протеаз с большей активностью протеаз и

меньшей экспрессией ингибиторов протеаз, которые способствуют развитию эмфиземы [4, 5].

Именно клеточные (например, трансмембранная сериновая протеаза-2, TMPRSS2) и эндосомальные цистеиновые (например, катепсин-В CTSB и катепсин-Л CTSL) протеазы иницируют и отщепляют шиповидный белок от домена связывания рецептора, обеспечивая интернализацию SARS-CoV-2 [6–8]. Однако в литературе отсутствуют данные, увеличивает ли дисбаланс системы «протеазы–антипротеазы» восприимчивость к SARS-CoV-2 у пациентов с ХОБЛ.

Данный дисбаланс в основном является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием повреждающих веществ. Известно, что при ХОБЛ повышена экспрессия белка ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) [9]. Определено, что именно через эти рецепторы новый коронавирус проникает в эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника [10–13].

Критическая форма COVID-19 является разновидностью «циткинового шторма», развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и

Th17-типы) иммунитета, «дисрегуляция» синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли α , ИФН γ -индуцируемого белка 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарного хемоаттрактантного белка, макрофагального воспалительного белка 1 α , а также маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин) [14].

В литературе опубликованы разноречивые данные о влиянии ХОБЛ, степени эмфизематозной перестройки, фенотипа ХОБЛ на течение новой коронавирусной инфекции. Считается, что COVID-19 может вызывать провоспалительное состояние, связанное с чрезмерной активацией эффекторных Т-клеток с ассоциированной массивной выработкой провоспалительных цитокинов, которые могут играть ключевую роль в развитии заболевания и повреждения легких, которые, в свою очередь, приводят к острому повреждению легких [15]. Важную проблему представляет сложность интерпретации изменений при COVID-19, выявленных при компьютерной томографии (КТ) на фоне заболеваний, изменяющих морфологию паренхимы легких, таких как ХОБЛ. Именно поэтому требуется детальное изучение изменений КТ-картины для адекватного выявления, стадирования, стратификации риска и прогноза у этой группы пациентов, и исследования на эту тему чрезвычайно актуальны.

Цель работы

Целью работы является определение особенностей лучевых проявлений и течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования

В ходе работы было обследовано 387 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) и находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средний возраст пациентов был $66,6 \pm 13,8$ года, из них 169 женщин (43,7%), средний возраст которых составил $69,2 \pm 14,5$ лет и 218 мужчин (56,3%) со средним возрастом $64,6 \pm 13$ лет. Из них диагноз ХОБЛ, поставленный согласно критериям GOLD, определялся у 41 пациента, инфицированных новой коронавирусной инфекцией на фоне ХОБЛ, находившихся в ОРИТ (7 (17,1%) женщин и 34 (82,9%) мужчины), средний возраст составил $69,5 (9,7)$ лет, медианный возраст — 69 (62–78) лет.

Лучевые исследования были проведены на компьютерном томографе OPTIMA 660, GE. После выпол-

нения нативного сканирования в первый день поступления в стационар у всех пациентов оценивались изменения в легочной ткани (наличие и распространенность эмфизематозной перестройки) и бронхах. Обследованные больные были разделены на три группы по фенотипу ХОБЛ (эмфизематозный, бронхитический и смешанный). Также у всех пациентов оценивались лучевые проявления новой коронавирусной инфекции и определена степень поражения легочной ткани. Всем пациентам было выполнено исследование на определение уровня провоспалительных цитокинов: С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, прокальцитонина.

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Описательные статистики представлены в виде наблюдаемого числа наблюдений (относительная частота) для качественных переменных и среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили) — для количественных. Для изучения ассоциации категориальных переменных применялся точный тест Фишера. Для анализа ассоциации изучаемых исходов с возможными предикторами использовались обобщенные линейные регрессионные модели: для бинарных исходов — бинарная логистическая регрессия (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение шансов (ОШ) с соответствующим 95% ДИ), для порядковых исходов — модель пропорциональных шансов (в качестве оценки размера эффекта выступало отношение пропорциональных шансов с соответствующими 95% ДИ). Ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Типичные лучевые проявления новой коронавирусной инфекции в виде многочисленных двусторонних участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией и/или с симптомом «булыжной мостовой», располагавшиеся преимущественно субплеврально или в центральных отделах обоих легких, участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации с симптомом «обратного ореола», как признаки организуемой пневмонии, определялись в 90,5% случаев. Дополнительно у 18% обследованных определялись участки консолидации легочной ткани неправильной формы, не соответствовавшие долям и сегментам, располагающиеся вокруг буллезных полостей и участков панлобулярной эмфиземы, что требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями, характеризующимися проявлениями

полостей в легочной ткани. Также визуализировались участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с атипичной локализацией в ядерных отделах, симулирующие ячеистую структуру за счет центрилобулярной эмфиземы.

При первичном КТ-исследовании в 1-й день поступления у 6 (14,6%) пациентов выявлена степень поражения легочной ткани КТ-0, у 5 (12,2%) — КТ-1, у 17 (41,5%) — КТ-2, у 12 (29,3%) — КТ-3, у 1 (2,4%) — КТ-4 (рис. 1).

У 23 (56,1%) пациентов отмечена вторичная инфекция, у 20 (48,8%) — сепсис, у 10 (24,4%) — ОРДС,

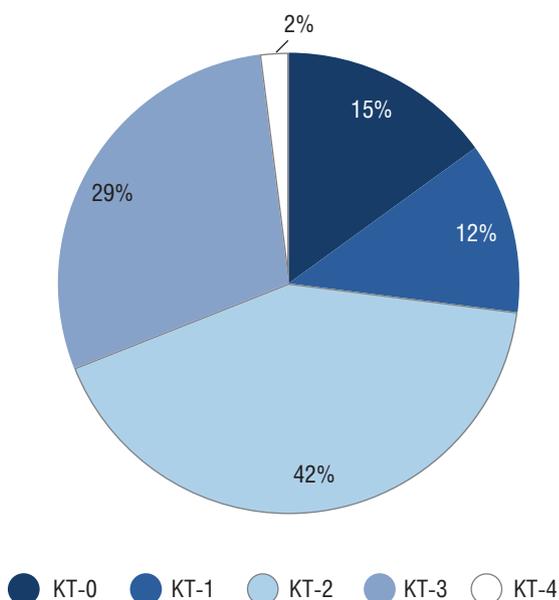


Рис. 1. Степень поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании в 1-й день поступления

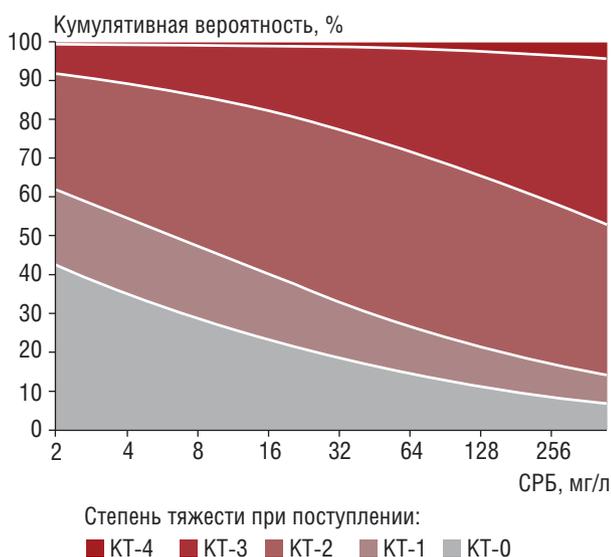


Рис. 2. Степень поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании (1-й день поступления) в зависимости от уровня С-реактивного белка (log₂-трансформированная шкала)

у 29 (70,7%) пациентов возникла потребность в ИВЛ, у 24 (58,5%) пациентов развился летальный исход.

Медианная концентрация С-реактивного белка (СРБ) составила 129 (58–205,5) мг/л, ферритина — 821 (316–2043) мкг/л, прокальцитонина — 1,16 (0,17–5,5) мкг/л, фибриногена — 5,8 (4,8–7,8) г/л.

Увеличение концентрации СРБ в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при поступлении в 1,34 [95% ДИ: 1,01; 1,81] раза (p=0,045, рис. 2). Статистически значимой связи уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при поступлении выявлено не было (табл. 1).

Увеличение концентрации ферритина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани (максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре) в 1,4 [95% ЛИ: 1,04; 1,91] раза (p=0,0291, рис. 3). Статистически значимой связи уровня СРБ, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани выявлено не было (табл. 2).

Увеличение концентрации прокальцитонина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов вторичной инфекции в 1,53 [95% ДИ: 1,19; 2,15] раза (p=0,0042, рис. 4). Медианная концентрация прокальцитонина у пациентов со вторичной инфекцией составила 3,9 (1,2–10,2) мкг/л, у пациентов без вторичной инфекции — 0,2 (0,1–0,4) мкг/л. Статистически значимой связи уровня ферритина, СРБ и фибриногена с риском развития вторичной инфекции выявлено не было (табл. 3).

Основными возбудителями вторичной инфекции были *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*. Проявление генерализации инфекционного процесса с развитием сепсиса и септического шока наблюдалось у 20 человек (48,8%).

Таблица 1

Связь уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при увеличении концентрации С-реактивного белка

Предиктор	Отношение шансов [95% ДИ]	p
С-реактивный белок (увеличение в 2 раза)	1,34 [1,01; 1,81]	0,045
Ферритин (увеличение в 2 раза)	1,05 [0,77; 1,44]	0,7698
Прокальцитонин (увеличение в 2 раза)	1,13 [0,98; 1,32]	0,1007
Фибриноген (увеличение в 2 раза)	1,75 [0,58; 5,51]	0,3255

Таблица 2

Связь уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при увеличении концентрации ферритина

Предиктор	Отношение шансов [95% ДИ]	p
C-реактивный белок (увеличение в 2 раза)	1,11 [0,85; 1,46]	0,4223
Ферритин (увеличение в 2 раза)	1,40 [1,04; 1,91]	0,0291
Прокальцитонин (увеличение в 2 раза)	1,06 [0,91; 1,23]	0,4597
Фибриноген (увеличение в 2 раза)	1,91 [0,62; 5,90]	0,2561

Таблица 3

Связь уровня ферритина, прокальцитонина и фибриногена со степенью поражения легочной ткани при увеличении концентрации прокальцитонина

Предиктор	Отношение шансов [95% ДИ]	p
C-реактивный белок (увеличение в 2 раза)	1,39 [1,00; 2,06]	0,0657
Ферритин (увеличение в 2 раза)	1,01 [0,74; 1,38]	0,9238
Прокальцитонин (увеличение в 2 раза)	1,53 [1,19; 2,15]	0,0042
Фибриноген (увеличение в 2 раза)	1,81 [0,55; 6,59]	0,3388



Рис. 3. Максимальная степень поражения легочной ткани при КТ-исследовании за все время пребывания в стационаре в зависимости от уровня ферритина (\log_2 -трансформированная шкала)

Увеличение концентрации прокальцитонина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов потребности в ИВЛ в 1,55 [95% ДИ: 1,2; 2,16] раза ($p=0,0042$, рис. 5). Медианная концентрация прокальцитонина у пациентов, которым проводилась ИВЛ, составила 2,2 (0,3–9,5) мкг/л, у пациентов без ИВЛ — 0,2 (0,1–0,6) мкг/л.

Эмфизематозный фенотип ХОБЛ имели 13 (31,7%) пациентов, бронхитический — 17 (41,5%), смешанный — 11 (26,8%) пациентов. В табл. 4 представлен

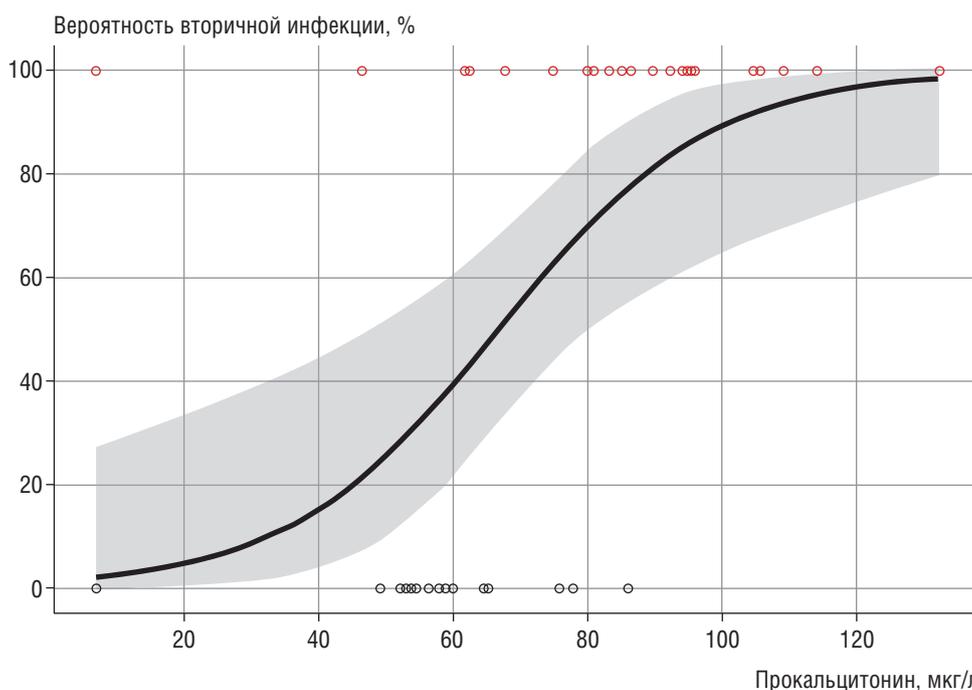


Рис. 4. Вероятность вторичной инфекции в зависимости от уровня прокальцитонина (\log_2 -трансформированная шкала)

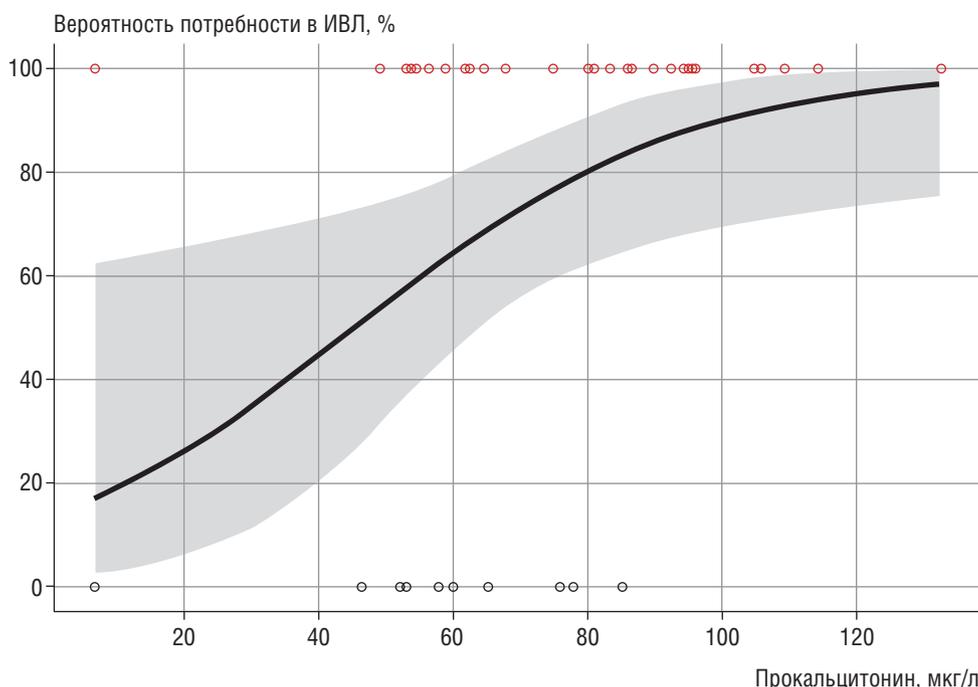


Рис. 5. Вероятность потребности в ИВЛ в зависимости от уровня прокальцитонина (log₂-трансформированная шкала)

Таблица 4

Анализ исходов в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Окончание табл. 4

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких (%)			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
Степень тяжести при поступлении				0,2324
КТ-0	2 (15,4)	2 (11,8)	2 (18,2)	
КТ-1	4 (30,8)	0 (0,0)	1 (9,1)	
КТ-2	5 (38,5)	9 (52,9)	3 (27,3)	
КТ-3	2 (15,4)	5 (29,4)	5 (45,5)	
КТ-4	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	
Степень тяжести максимальная				0,9544
КТ-0	1 (7,7)	1 (5,9)	1 (9,1)	

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких (%)			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
КТ-1	1 (7,7)	1 (5,9)	2 (18,2)	
КТ-2	2 (15,4)	3 (17,6)	2 (18,2)	
КТ-3	7 (53,8)	7 (41,2)	5 (45,5)	
КТ-4	2 (15,4)	5 (29,4)	1 (9,1)	
Вторичная инфекция	7 (53,8)	7 (41,2)	9 (81,8)	0,1272
Сепсис	5 (38,5)	6 (35,3)	9 (81,8)	0,0385
ОРДС	2 (15,4)	6 (35,3)	2 (18,2)	0,475
ИВЛ	10 (76,9)	10 (58,8)	9 (81,8)	0,4274
Смерть	6 (46,2)	9 (52,9)	9 (81,8)	0,1961

сравнительный анализ исходов в зависимости от фенотипа ХОБЛ. При сравнительном анализе нами была выявлена статистически значимо более высокая частота развития сепсиса у пациентов со смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным (ОШ 7,20 [95% ДИ: 1,08; 47,96];

p=0,0413) и бронхитическим (ОШ=8,25 [95% ДИ: 1,33; 51,26]; p=0,0236) фенотипом. При этом статистически значимых различий по показателю риска развития сепсиса между бронхитическим и эмфизематозным типом выявлено не было (ОШ=0,87 [95% ДИ: 0,20; 3,90]; p=0,8584) — рис. 6.

В результате первого КТ-исследования в 1-й день поступления в стационар двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» были выявлены у 34 (82,9%) пациентов, двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями — у 30 (73,2%), признаки организующейся пневмонии в виде участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с консолидацией с симптомом «обратного ореола» — у 13 (31,7%) пациентов.

При первом КТ-исследовании центрилобулярная эмфизема была выявлена у 21 (51,2%) пациента, панлобулярная — у 13 (31,7%), парасептальная — у 18 (43,9%), буллезная — у 7 (17,1%); гетерогенная

Таблица 5

Вид эмфиземы и степени тяжести состояния при поступлении

Характеристика	Тип эмфиземы (%)		p	
	нет	есть		
<i>Центрилобулярная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	2/20 (10,0)	4/21 (19,0)	0,4862
	КТ-1	1/20 (5,0)	4/21 (19,0)	
	КТ-2	9/20 (45,0)	8/21 (38,1)	
	КТ-3	7/20 (35,0)	5/21 (23,8)	
	КТ-4	1/20 (5,0)	0/21 (0,0)	
<i>Панлобулярная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	3/28 (10,7)	3/13 (23,1)	0,436
	КТ-1	3/28 (10,7)	2/13 (15,4)	
	КТ-2	14/28 (50,0)	3/13 (23,1)	
	КТ-3	7/28 (25,0)	5/13 (38,5)	
	КТ-4	1/28 (3,6)	0/13 (0,0)	
<i>Парасептальная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/23 (17,4)	2/18 (11,1)	0,0714
	КТ-1	0/23 (0,0)	5/18 (27,8)	0,0714
	КТ-2	10/23 (43,5)	7/18 (38,9)	
	КТ-3	8/23 (34,8)	4/18 (22,2)	
	КТ-4	1/23 (4,3)	0/18 (0,0)	
<i>Буллезная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/34 (11,8)	2/7 (28,6)	0,0384
	КТ-1	3/34 (8,8)	2/7 (28,6)	

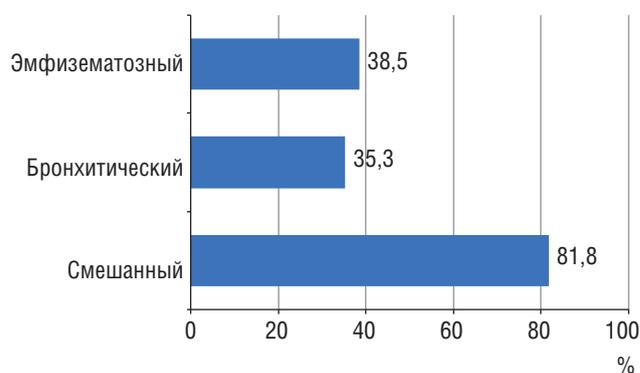


Рис. 6. Частота развития сепсиса в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Окончание табл. 5

Характеристика	Тип эмфиземы (%)		p	
	нет	есть		
<i>Гетерогенная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-2	17/34 (50,0)	0/7 (0,0)	
	КТ-3	9/34 (26,5)	3/7 (42,9)	
	КТ-4	1/34 (2,9)	0/7 (0,0)	
	КТ-0	4/33 (12,1)	2/8 (25,0)	0,1237
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-1	3/33 (9,1)	2/8 (25,0)	
	КТ-2	13/33 (39,4)	4/8 (50,0)	
	КТ-3	12/33 (36,4)	0/8 (0,0)	
	КТ-4	1/33 (3,0)	0/8 (0,0)	
<i>Гомогенная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	4/28 (14,3)	2/13 (15,4)	0,3356
	КТ-1	2/28 (7,1)	3/13 (23,1)	
	КТ-2	14/28 (50,0)	3/13 (23,1)	
	КТ-3	7/28 (25,0)	5/13 (38,5)	
	КТ-4	1/28 (3,6)	0/13 (0,0)	
<i>Диффузная</i>				
Степень тяжести состояния при поступлении	КТ-0	3/22 (13,6)	3/19 (15,8)	0,6531
	КТ-1	2/22 (9,1)	3/19 (15,8)	
	КТ-2	11/22 (50,0)	6/19 (31,6)	
	КТ-3	5/22 (22,7)	7/19 (36,8)	
	КТ-4	1/22 (4,5)	0/19 (0,0)	



Рис. 7. Степень поражения легочной ткани при поступлении в зависимости от наличия буллезной эмфиземы

эмфизема — у 8 (19,5%) пациентов, гомогенная — у 13 (31,7%), диффузная — у 19 (46,3%) пациентов.

Таблица 6

Частота развития вторичных инфекций, потребности в искусственной вентиляции легких и вид эмфиземы

Исход	Тип эмфиземы (%)		p
	нет	есть	
<i>Центрилобулярная</i>			
Вторичная инфекция	10/20 (50,0)	13/21 (61,9)	0,5359
Сепсис	8/20 (40,0)	12/21 (57,1)	0,3543
ОРДС	7/20 (35,0)	3/21 (14,3)	0,1589
ИВЛ	12/20 (60,0)	17/21 (81,0)	0,1809
Смерть	11/20 (55,0)	13/21 (61,9)	0,7557
<i>Панлобулярная</i>			
Вторичная инфекция	13/28 (46,4)	10/13 (76,9)	0,0955
Сепсис	11/28 (39,3)	9/13 (69,2)	0,1001
ОРДС	8/28 (28,6)	2/13 (15,4)	0,4577
ИВЛ	19/28 (67,9)	10/13 (76,9)	0,7186
Смерть	15/28 (53,6)	9/13 (69,2)	0,4986
<i>Парасептальная</i>			
Вторичная инфекция	11/23 (47,8)	12/18 (66,7)	0,3428
Сепсис	10/23 (43,5)	10/18 (55,6)	0,5359
ОРДС	6/23 (26,1)	4/18 (22,2)	>0,9999
ИВЛ	15/23 (65,2)	14/18 (77,8)	0,4968
Смерть	13/23 (56,5)	11/18 (61,1)	>0,9999
<i>Буллезная</i>			
Вторичная инфекция	20/34 (58,8)	3/7 (42,9)	0,6786
Сепсис	17/34 (50,0)	3/7 (42,9)	>0,9999

Окончание табл. 6

В табл. 5 представлены результаты анализа ассоциации вида эмфиземы и степени тяжести.

Наличие буллезной эмфиземы было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой степени поражения легочной ткани КТ-3 при поступлении (рис. 7).

При сравнительном анализе (табл. 6) была выявлена тенденция к большей частоте развития вторичных инфекций у пациентов с панлобулярной эмфиземой (p=0,0955, рис. 8) и большей частоте потребности в ИВЛ у пациентов с диффузной эмфиземой (p=0,0977, рис. 9).

При сравнительном анализе (табл. 8) была установлена статистически значимо большая концентрация СРБ при смешанном фенотипе ХОБЛ при сравнении с эмфизематозным фенотипом (p=0,0026), а также статистическая тенденция к большему уровню данного маркера воспаления при смешанном фенотипе при сравнении с бронхитическим фенотипом (p=0,0619), различия между пациентами с эмфизематозным и

Исход	Тип эмфиземы (%)		p
	нет	есть	
ОРДС	9/34 (26,5)	1/7 (14,3)	0,6599
ИВЛ	24/34 (70,6)	5/7 (71,4)	>0,9999
Смерть	20/34 (58,8)	4/7 (57,1)	>0,9999
<i>Гетерогенная</i>			
Вторичная инфекция	17/33 (51,5)	6/8 (75,0)	0,429
Сепсис	15/33 (45,5)	5/8 (62,5)	0,4537
ОРДС	8/33 (24,2)	2/8 (25,0)	>0,9999
ИВЛ	22/33 (66,7)	7/8 (87,5)	0,3984
Смерть	19/33 (57,6)	5/8 (62,5)	>0,9999
<i>Гомогенная</i>			
Вторичная инфекция	15/28 (53,6)	8/13 (61,5)	0,7417
Сепсис	13/28 (46,4)	7/13 (53,8)	0,7442
ОРДС	8/28 (28,6)	2/13 (15,4)	0,4577
ИВЛ	19/28 (67,9)	10/13 (76,9)	0,7186
Смерть	16/28 (57,1)	8/13 (61,5)	>0,9999
<i>Диффузная</i>			
Вторичная инфекция	11/22 (50,0)	12/19 (63,2)	0,5308
Сепсис	9/22 (40,9)	11/19 (57,9)	0,3543
ОРДС	7/22 (31,8)	3/19 (15,8)	0,2919
ИВЛ	13/22 (59,1)	16/19 (84,2)	0,0977
Смерть	12/22 (54,5)	12/19 (63,2)	0,752

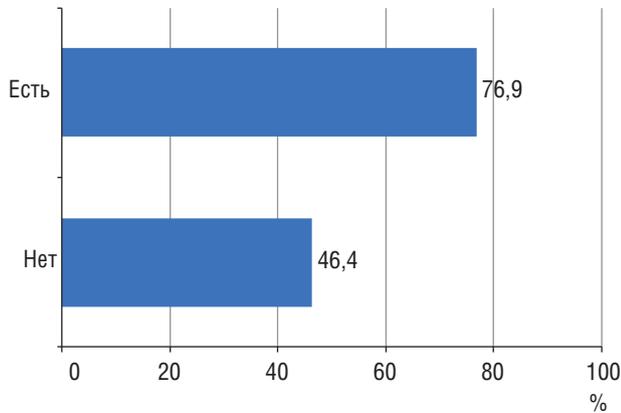


Рис. 8. Частота развития вторичных инфекций в зависимости от наличия панлобулярной эмфиземы

бронхитическим фенотипом не были статистически значимыми ($p=0,1657$) — рис. 10.

Статистически значимой связи концентрации ферритина, прокальцитонина и фибриногена с фенотипом ХОБЛ выявлено не было (табл. 7).

Статистически значимой ассоциации типичных КТ-признаков коронавирусной инфекции с фенотипом ХОБЛ выявлено не было (табл. 8).

Выводы

Увеличение концентрации С-реактивного белка в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани при первичном КТ-исследовании (при поступлении в стационар). Увеличение концентрации ферритина в 2 раза было статистически значимо ассоциировано с увеличением шансов более тяжелого поражения легочной ткани (максимальная степень поражения легочной ткани за весь период пребывания в стационаре). Наличие буллезной эмфиземы было статистически значимо ассоциировано с более высокой частотой КТ-3 степени поражения легочной ткани при поступлении. При сравнительном анализе была выявлена тенденция к большей частоте развития вторичных инфекций у пациентов с панлобуляр-

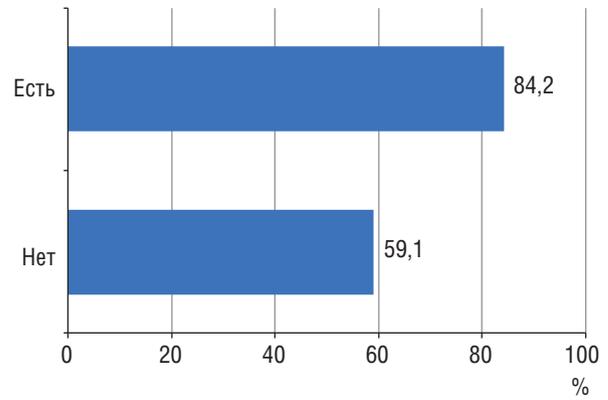


Рис. 9. Частота потребности в ИВЛ в зависимости от наличия диффузной эмфиземы

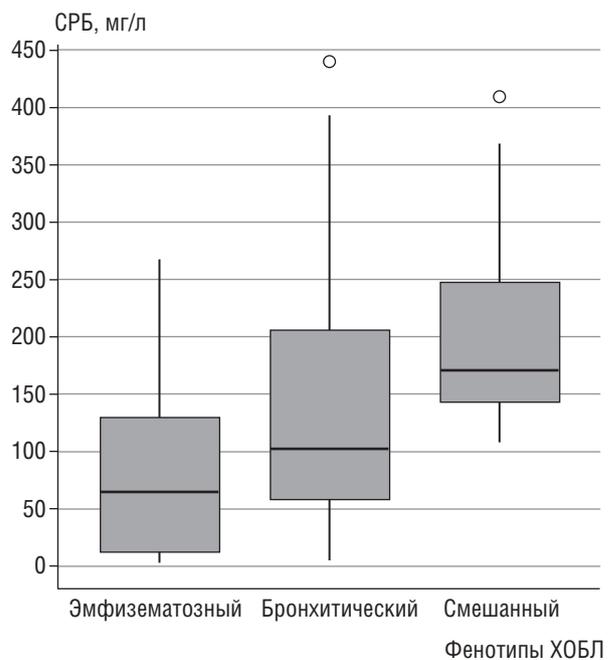


Рис. 10. Концентрация С-реактивного белка в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

ной эмфиземой и большей частоте потребности в ИВЛ у пациентов с диффузной эмфиземой, установлена статистически значимо большая концентрация С-реактивного белка при смешанном фенотипе ХОБЛ при

Таблица 7

Концентрация ферритина, прокальцитонина и фибриногена в зависимости от фенотипа хронической обструктивной болезни легких

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
С-реактивный белок, мг/л	64,2 (11,8–129)	102,5 (58–205,5)	171 (143,4–248)	0,0106
Ферритин, мкг/л	1288 (739–2638)	542,0 (243–1567)	590 (47,5–1842,5)	0,1808
Прокальцитонин, мкг/л	0,4 (0,1–3,9)	1,3 (0,2–3,7)	1,2 (0,4–9,1)	0,6752
Фибриноген, г/л	5,8 (4,6–7,0)	5,2 (5,0–6,2)	7,9 (6,2–9,3)	0,1911

Типичные КТ-признаки коронавирусной инфекции при различных фенотипах хронической обструктивной болезни легких

Характеристика	Фенотип хронической обструктивной болезни легких (%)			p
	эмфизематозный (n=13)	бронхитический (n=17)	смешанный (n=11)	
«Матовое стекло»	11 (84,6)	15 (88,2)	8 (72,7)	0,5891
«Матовое стекло» + ретикулярные изменения	7 (53,8)	15 (88,2)	8 (72,7)	0,1014
Пневмония	5 (38,5)	5 (29,4)	3 (27,3)	0,8343

сравнении с эмфизематозным фенотипом и выявлена более высокая частота развития сепсиса у пациентов со

смешанным фенотипом ХОБЛ по сравнению с пациентами с эмфизематозным и бронхитическим фенотипом.

Список литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD, 2022. <https://www.goldcopd.com>.
2. Marin A., Garcia-Aymerich J., Saucedo J. et al. Effect of Bronchial Colonisation on Airway and Systemic Inflammation in Stable COPD. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2012; 9 (2): 121–130. doi: 10.3109/15412555.2012.636407.
3. Rodrigues S., Cunha C., Soares G., Silva P., Silva A., Gonçalves-de-Albuquerque C. Mechanisms, Pathophysiology and Currently Proposed Treatments of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pharmaceuticals*. 2021; 14 (10): 979. doi: 10.3390/ph14100979.
4. Chillappagari S., Preuss J., Licht S. et al. Altered protease and antiprotease balance during a COPD exacerbation contributes to mucus obstruction. *Respir. Res.* 2015; 16 (1). doi: 10.1186/s12931-015-0247-x.
5. Kelly-Robinson G., Reihill J., Lundy F et al. The Serpin Superfamily and Their Role in the Regulation and Dysfunction of Serine Protease Activity in COPD and Other Chronic Lung Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (12): 6351. doi: 10.3390/ijms22126351.
6. Johansen M., Irving A., Montagutelli X. et al. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Mucosal Immunol.* 2020; 13 (6): 877–891. doi: 10.1038/s41385-020-00340-z.
7. Christie M., Irving A., Forster S. et al. Of bats and men: Immunomodulatory treatment options for COVID-19 guided by the immunopathology of SARS-CoV-2 infection. *Sci Immunol.* 2021; 6 (63). doi: 10.1126/sciimmunol.abd0205.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
9. Leung J., Yang C., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *European Respiratory Journal.* 2020; 55 (5): 2000688. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
10. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5(4): 562–569. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
12. Walls A., Park Y., Tortorici M., Wall A., McGuire A., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 181 (2): 281–292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
13. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
14. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan., China. *The Lancet* 2020; 395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30183-5.
15. Dholaria B., Bachmeier C., Locke F. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Related Toxicities. *BioDrugs.* 2018; 33 (1): 45–60. doi: 10.1007/s40259-018-0324-z.

Поступила в редакцию 13.11.2022 г.

Сведения об авторах:

Лихоносова Софья Эдуардовна — аспирант кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: likhonosova.s@mail.ru; ORCID 0000-0002-8351-065X;
 Лукина Ольга Васильевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями, руководитель научно-клинического центра лучевой диагностики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: griluk@yandex.ru; ORCID 0000-0002-0882-2936;
 Калмансон Лев Михайлович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 5 Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии Центра по лечению коронавирусной инфекции Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: lev.kalmanson@gmail.com; ORCID 0000-0001-5991-0015.