

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю **222 «Медицина»**

на тему:

**Фактори ризику розвитку дихальної недостатності у пацієнтів з ХОЗЛ, які
перенесли COVID-19, роль супутньої патології**

Виконав: студент 6 курсу, 1 групи медичного
факультету №1 спеціальності «Медицина»
Сас Андрій Вікторович

Керівник: к. мед. н., доцент кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних хвороб Буковинського
державного медичного університету
Каньовська Людмила Володимирівна

Рецензенти:
Професор кафедри внутрішньої медицини
д. мед. н. Волошина Л.О.
Доцент кафедри внутрішньої медицини
к. мед. н. Оліник О.Ю.

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ВСТУП 5**РОЗДІЛ 1. Фактори ризику та патогенетичні механізми ХОЗЛ, COVID-19 і дихальної недостатності: сучасний погляд (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 10***1.1 Епідеміологія хронічної обструктивної хвороби легень 10**1.2 Роль паління у виникненні ХОЗЛ та патогенез ХОЗЛ 11**1.3. Загострення ХОЗЛ: етіологія, поширеність, клініка 16**2.1. Патогенез інфекції COVID-19 21**2.2. Перебіг інфекції COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ 23**3.1. Дихальна недостатність; патомеханізм розвитку 27**3.2. Виникнення дихальної недостатності при ХОЗЛ та COVID-19 інфекції 29***РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 32****2.1. Матеріали дослідження 32****2.2. Методи дослідження 34****2.3. Загальна характеристика пацієнтів 37****РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ 46****РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 54****ВИСНОВКИ 62****СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ 63**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

CCL2 - motif chemokine ligand 2
 COVID-19 - Coronavirus Disease 2019
 CXCL 1 - motif chemokine ligand 1
 CXCL 8 - motif chemokine ligand 8 (також відомий як IL-8)
 H₂O₂ - Перекис водню (водень пероксид)
 HDAC - Histone deacetylase
 IL-6 -Interleukin-6
 MMP-9 - Matrix metalloproteinase 9
 SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
 SpO₂ - Насичення крові киснем за пульсоксиметрією
 TNF-α - Tumor Necrosis Factor-α
 ААТ - Альфа-1-антитрипсин
 АПФ2 - Ангіотензинперетворювальний фермент 2
 АТ - Артеріальний тиск
 АФК - Активні форми кисню
 БАЛ - Бронхоальвеолярний лаваж
 ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я
 ГДН - Гостра дихальна недостатність
 ДО - Дихальний об'єм
 ЖЄЛ - Життєва ємність легень
 ЗЄЛ - Залишкова ємність легень
 ІЗЛ – Інтерстиційні захворювання легень
 ІМТ - Індекс маси тіла
 ІПР - Індекс пачкороків
 МВЛ - Максимальна вентиляція легень
 НІВЛ - Неінвазивна вентиляція легень
 ОФВ1 - Об'єм форсованого видиху за 1 секунду
 ПЛР - Полімеразна ланцюгова реакція
 РСВ - Респіраторно-синцитіальний вірус

СРБ - С-реактивний білок

ФЖЄЛ - Форсована життєва ємність легень

ФЗД - Функція зовнішнього дихання

ХОД - Хвилинний об'єм дихання

ХОЗЛ - Хронічне обструктивне захворювання легень

ХРН - Хронічна респіраторна недостатність

ЧД - Частота дихання

ЧСС - Частота серцевих скорочень

ВСТУП

Обґрунтування теми магістерської роботи

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — це одне з найактуальніших хронічних неінфекційних захворювань, що має значний вплив на системи охорони здоров'я у всьому світі. Характеризуючись прогресуючим перебігом та стійким порушенням прохідності дихальних шляхів, ХОЗЛ супроводжується хронічним запаленням у легенях, порушенням газообміну та прогресуючою дихальною недостатністю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ХОЗЛ посідає третє місце серед причин смертності у світі, а її поширеність продовжує зростати. Це зумовлено тривалим впливом таких факторів ризику, як активне і пасивне паління, професійний контакт із шкідливими речовинами, забруднення повітря та генетична схильність.

Особливу увагу привертає пандемія COVID-19, яка розпочалася наприкінці 2019 року, та її вплив на перебіг ХОЗЛ. Інфекція SARS-CoV-2 спричиняє не лише гострі ураження дихальної системи, але й значно погіршує стан пацієнтів із вже існуючими хронічними захворюваннями. Пацієнти із ХОЗЛ становлять групу високого ризику розвитку важкого перебігу COVID-19, що зумовлено низькими резервами дихальної функції, хронічним системним запаленням і підвищеною схильністю до респіраторних інфекцій. Згідно з результатами сучасних досліджень, ризик госпіталізації до відділень інтенсивної терапії у таких пацієнтів збільшується в 2–5 разів порівняно із загальною популяцією, а рівень летальності досягає 40%.

Розвиток дихальної недостатності у пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, є складним багатофакторним процесом, що включає як порушення газообміну, так і системні ускладнення, спричинені коморбідними станами. Доведено, що супутня патологія, зокрема серцево-судинні захворювання, ожиріння, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність, відіграє вирішальну роль у прогресуванні ускладнень. Ці стани не лише знижують резервні можливості організму, але й сприяють посиленню системного запалення, оксидативного стресу та порушенню регуляції імунної відповіді.

Патогенетичні механізми дихальної недостатності у пацієнтів із ХОЗЛ та перенесеною COVID-19 є складними і потребують детального дослідження. До основних механізмів належать:

- посилення запальної відповіді у дихальних шляхах із підвищеним виробленням прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α),
- порушення функції ендотелію легень, що веде до погіршення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії;
- посилення оксидативного стресу, який спричиняє пошкодження тканин дихальних шляхів;
- дисбаланс у роботі протеаз та антипротеаз, що призводить до структурного ушкодження альвеол.

Важливим аспектом є недостатнє вивчення довготривалих наслідків COVID-19 у пацієнтів із ХОЗЛ. Поява так званого постковідного синдрому, що включає збереження симптомів задишки, кашлю, втоми та зниження толерантності до фізичних навантажень, потребує розробки нових підходів до реабілітації таких пацієнтів.

Враховуючи зазначене, дослідження факторів ризику розвитку дихальної недостатності у пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, є надзвичайно актуальним. Це дозволить не лише вдосконалити підходи до ранньої діагностики та профілактики ускладнень, але й розробити індивідуалізовані програми лікування та реабілітації. Особливої уваги потребує дослідження ролі супутньої патології, яка може бути ключовим фактором у розвитку ускладнень.

Таким чином, дослідження цієї проблематики має вагоме значення для підвищення якості медичної допомоги пацієнтам із ХОЗЛ та зменшення тягара цього захворювання на суспільство в умовах постпандемічної реальності.

Мета роботи: Визначити фактори ризику розвитку дихальної недостатності у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які перенесли COVID-19, з урахуванням впливу супутньої патології та визначити клініко-патогенетичні особливості.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу ХОЗЛ у хворих які перенесли коронавірусну інфекцію.
2. Визначити поширеність і клінічні прояви дихальної недостатності у таких пацієнтів.
3. Проаналізувати роль супутніх захворювань у формуванні ускладнень.
4. Встановити прогностичні фактори ризику розвитку дихальної недостатності.
5. Дослідити вплив основних коморбідних станів (серцево-судинні, метаболічні, ниркові захворювання) на клінічний перебіг ДН.
6. Розробити практичні рекомендації щодо моніторингу та профілактики дихальної недостатності в цій когорті пацієнтів.

Об'єкт дослідження. Пацієнти з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які перенесли COVID-19, із супутніми захворюваннями, що можуть впливати на розвиток дихальної недостатності.

Предмет дослідження. Епідеміологія ХОЗЛ, особливості клінічного перебігу у хворих, які перенесли коронавірусну інфекцію, антропометричні вимірювання (артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), частота дихання (ЧД), вага, зріст, окружність талії, індекс маси тіла (ІМТ), функції зовнішнього дихання (ФЗД), вуглеводний обмін та ліпідний спектр крові, СРБ, індекс Чарльстона, індекс пачко-років паління.

Методи дослідження. У роботі використані такі методи дослідження: *праксиметричний* (вивчення літературних джерел із проведенням систематичного огляду); *Протокольний* (метод клінічних керівництв): *контрольних списків* (чек-листів, *гіпотетично-дедуктивний, елімінаційний, кейсовий, метод диференціальних діагностичних таблиць* (відбір критеріїв, складання алгоритмів діагностики, диференційної діагностики та покрокового опитувальника ССQ).

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнено дані поширеності коморбідної патології серед пацієнтів на ХОЗЛ після перенесеної коронавірусної інфекції та її вплив на прогноз пацієнтів. Встановлено клінічні та лабораторні

маркери ризику, що дозволяють прогнозувати ускладнення та адаптувати ведення пацієнтів (на основі визначення індексу Чарльстона). Узагальнено та систематизовано взаємозв'язок між перенесеним ковідом, супутніми захворюваннями та розвитком дихальної недостатності у хворих на ХОЗЛ, залежно від супутньої патології.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження можуть бути використані у клінічній практиці для стратифікації ризику розвитку дихальної недостатності в пацієнтів з ХОЗЛ після перенесеного COVID-19. Запропоновані алгоритми виявлення ризиків та скринінгу супутньої патології дозволяють вдосконалити ведення таких пацієнтів, індивідуалізувати терапевтичні стратегії та покращити якість і тривалість життя.

Особистий внесок здобувача. Автором здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою магістерської роботи. Ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних та амбулаторних хворих, клінічні обстеження хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ з метаболічним синдромом, практично здорових осіб, статистичний скринінг архівних даних за темою роботи, науковий аналіз результатів досліджень, та оцінка їх ефективності виконані самостійно. Автором проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написані всі розділи магістерської роботи. Висновки роботи сформульовано разом із науковим керівником. Здобувачем особисто підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

Апробація результатів роботи. Здійснено на засіданні кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб.

Публікації. За результатами дослідження надруковано 3 статті та 2 тез у збірниках конференції

Структура та обсяг магістерської кваліфікаційної роботи. Робота налічує 65 сторінок друкованого тексту та складається з вступу, чотирьох тематичних частин, висновків і списку літератури. У дослідженні використано 11 таблиць і 7

графічних матеріалів. Перелік літератури включає 47 джерел, написаних латиницею.

РОЗДІЛ 1. Фактори ризику та патогенетичні механізми ХОЗЛ, COVID-19 і дихальної недостатності: сучасний погляд (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія хронічної обструктивної хвороби легень

Хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ) — це хвороба, якій можна запобігти та вилікувати на ранній стадії, що проявляється стійкими симптомами та порушенням повітряного потоку в легенях [1].

Важкість перебігу будь-якого захворювання визначається за ступенем функціонального порушення органу-мішені. У випадку ХОЗЛ тяжкість визначається ступенем обмеження повітряного потоку, головним чином об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1) [2].

ХОЗЛ є другим за поширеністю респіраторним захворюванням у світі, у 2015 році на ХОЗЛ захворіло 174 мільйони людей, що на 44,2% більше, ніж у 1990 році [3].

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ХОЗЛ буде третьою основною причиною смерті у світі в 2030 році [4].

У 2016 році ХОЗЛ був визнаний третьою причиною смерті в усьому світі, а в 2017 році — четвертою причиною смерті в США. За статистичними даними, у 2017 році поширеність ХОЗЛ становила приблизно 300 мільйонів 1. За оцінками, 5-річна смертність від ХОЗЛ складає 25% [5].

Дослідження Global Burden of Disease за допомогою методу екстраполяції даних багатьох досліджень виявило значну географічну неоднорідність поширеності ХОЗЛ серед осіб віком <50 років у різних країнах: поширеність найвища серед чоловіків у Папуа-Новій Гвінеї (4,99%) та Об'єднаних Арабських Еміратах (4,35%), а серед жінок у Папуа-Новій Гвінеї (6,16%) та Тайвані (6,01%) [2].

Загалом важко визначити точну поширеність ХОЗЛ через недостатню кількість досліджень щодо її поширеності. Це може бути однією з причин, чому ХОЗЛ протягом тривалого часу вважалася винятково хворобою курців [6].

1.2 Роль паління у виникненні ХОЗЛ та патогенез ХОЗЛ

Тютюновий дим містить близько 10 000 хімічних сполук, зокрема нікотин, смолу, канцерогени, аерозолі та суміші летких і напівлетких сполук та газів згоряння. Газова фаза сигаретного диму містить сліди ацетальдегіду, метану, ціаніду водню, азотної кислоти, ацетону, акролеїну, аміаку, метанолу, сірководню, вуглеводнів, нітрозамінів у газовій фазі, карбонільних сполук і токсичних металів, включаючи натрій, ртуть, залізо, миш'як, кадмій, кобальт. Компоненти фази твердих частинок включають карбонові кислоти, феноли, воду, нікотин, терпеноїди, специфічні для тютюну нітрозаміни, поліциклічні ароматичні вуглеводні.

Залежно від розміру вдихуваних складних частинок диму, вони можуть осідати по всьому дихальному шляху. Частинки, які мають більший розмір, сприяють обструкції центральним дихальним шляхам, тоді як менші частинки осідають в дрібних периферичних дихальних шляхах, що призводить до хронічного запалення, схильності до приєднання інфекцій, окислювального стресу та пошкодження дихальних шляхів і ділянок газообміну в легенях.

Інші форми паління тютюнових виробів, наприклад, кальян мають такий же шкідливий вплив на респіраторну систему як і паління сигарет, і їх не слід розглядати як безпечну альтернативу звичайного паління сигарет.

Нікотин - речовина, яка є основною складовою тютюнових виробів, сприяє виникненню сильної залежності та має здатність відкладатися в легенях та стимулювати центральну нервову систему, що сприяє збільшенню частоти серцевих скорочень та підвищенню артеріального тиску [5].

Патогенетичний механізм розвитку ХОЗЛ включає гіперсекрецію слизу (хронічний бронхіт), руйнування тканин (емфізема) та запалення дрібних дихальних шляхів з подальшим фіброзом. Емфізема зазвичай розвивається пізніше, а хронічний бронхіт діагностується, якщо продуктивний кашель триває принаймні 3 місяці протягом 2 років. Основні патологічні зміни виявляють у дрібних дихальних шляхах з зміною епітелію, а саме келихоподібну клітинну метаплазію, базально-клітинну гіперплазію, що призводить до потовщення

стінок дрібних дихальних шляхів та їх подальшої облітерації. Великі дихальні шляхи також уражаються змінами ремоделювання, запаленням, плоскоклітинною метаплазією та можуть бути пов'язані з бронхоектазами [2,5].

Деякі генетичні дослідження останніх років визначають, що варіація та підвищення регуляції нікотинових рецепторів беруть участь у розвитку залежності, ХОЗЛ та виникненні раку легень.

Виникає бронхолегеневе ураження через окислювальний стрес, вивільнення запальних цитокінів, підвищення активності протеаз внаслідок дисбалансу між протеазами та антипротеазами та експресією аутоантитіл [7].

Для пацієнтів з ХОЗЛ є характерна запальна картина зі значним збільшенням кількості макрофагів, нейтрофілів, Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів у секреті дихальних шляхів. Було виявлено, що пацієнти з ХОЗЛ мали більш виражену запальну реакцію, ніж курці без обструкції дихальних шляхів. Ця реакція зберігалася навіть після припинення куріння. Незважаючи на те, що куріння є основним фактором ризику навколишнього середовища, ХОЗЛ розвивається лише у частини курців. Це може бути пов'язано з відмінностями у реакції на куріння серед окремих людей, включаючи такі фактори, як генетична сприйнятливість, епігенетичні зміни та оксидативний стрес. Ці фактори можуть посилити запалення, спричинене курінням. Дослідження показали, що вдихання шкідливих газів або частинок може стимулювати макрофаги та епітеліальні клітини дихальних шляхів до вивільнення різноманітних хемокінів, які призводять до накопичення моноцитів, нейтрофілів та лімфоцитів у легенях. Це запалення буде присутнє у людей, які кинули палити [8,9].

Макрофаги відіграють важливу роль у хронічному запаленні пацієнтів із ХОЗЛ. Кількість макрофагів у рідині бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ) і мокротинні пацієнтів з ХОЗЛ може бути значно збільшена - до 5-10 разів вище нормальних значень. Макрофаги часто накопичуються в місцях деструкції альвеолярної стінки, явище, яке ми можемо спостерігати у пацієнтів з емфіземою та ХОЗЛ, де кількість макрофагів корелює з важкістю перебігу захворювання. Було показано, що макрофаги активуються такими факторами, як елементи

сигаретного диму під дією яких відбувається вивільнення медіаторів запалення, таких як TNF- α , CXCL1, CXCL8, CCL2, лейкотрієн B4 та активних форми кисню (АФК). Значне збільшення макрофагів спостерігається у пацієнтів з ХОЗЛ і курців і в основному пов'язане зі збільшенням циркулюючих хемокінів CCL2 і CXCL1.

Порівняно з курцями, альвеолярні макрофаги у пацієнтів з ХОЗЛ виділяють більше запальних білків і мають вищу еластолітичну активність, що свідчить про підвищену активацію макрофагів у пацієнтів з ХОЗЛ.

Було показано, що у здорових людей і курців кортикостероїди пригнічують вивільнення CXCL8, TNF- α і MMP-9 з макрофагів, тим самим послаблюючи запальну відповідь, але у пацієнтів із ХОЗЛ, де запальна відповідь в основному опосередковується цитокінами, хемокінів і протеаз, використання кортикостероїдів є неефективним.

Неефективність кортикостероїдів у пацієнтів з ХОЗЛ може бути наслідком зниження активності гістондеацетилази (HDAC) 2 через збільшення секреції цитокінів (наприклад, TNF- α та CXCL8) у макрофагах. Оксидативний стрес також має зв'язок з розвитком ХОЗЛ. Куріння або подразнення пилом призводить до пошкодження легневих клітин, надмірного виділення слизу та накопичення нейтрофілів, утворюючи велику кількість АФК, які окислювально інактивують антипротеїнази та руйнують структуру легеневої тканини. Накопичення нейтрофілів також активує велику кількість факторів запалення, генеруючи більше утворення АФК та посилюючи оксидативний стрес. Підвищення оксидативного стресу в легенях пацієнтів з ХОЗЛ було виявлено шляхом вимірювання різних маркерів під час дихання. Наприклад, етан, летючий продукт перекисного окислення ліпідів, підвищується у видихуваному диханні пацієнтів з ХОЗЛ та має зв'язок важкістю перебігу. Пацієнти з ХОЗЛ також мали підвищені концентрації H₂O₂, малонового діальдегіду та 8-ізопростану в конденсаті, що видихається та ці маркери ще більше збільшувалися під час загострень. Ці підвищені маркери оксидативного стресу залишалися підвищеними навіть після припинення паління, що свідчить про те, що вони

мають ендогенне походження.

Також існують докази мітохондріальної дисфункції при ХОЗЛ. Це проявляється збільшенням маси мітохондрій, злиттям та негерметичністю мітохондріальних мембран, явищами, які є результатом порушення аутофагічного механізму, який очищає пошкоджені мітохондрії. Порушення герметичності мітохондрій може бути основним джерелом АФК при ХОЗЛ.

Пацієнти з ХОЗЛ, особливо під час гострих загострень, часто ускладнюються системним запаленням, яке часто проявляється у підвищених рівнях цитокінів, хемокинів та запальних білків. Крім хворих на ХОЗЛ, системне запалення можна виявити у пацієнтів, які палять, про що свідчать підвищені системні запальні маркери, такі як С-реактивний білок (СРБ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), TNF- альфа, активовані лейкоцити та фібриноген, натомість ступінь системного запалення є більш вираженим у пацієнтів з ХОЗЛ [8-10].

При проведенні перехресного дослідження типу «випадок–контроль», яке вивчало поширеність преморбідних серцево-судинних та метаболічних факторів ризику та супутніх захворювань у пацієнтів з нещодавно діагностованим ХОЗЛ та тих, хто ніколи не палив, і курців без ХОЗЛ. У цьому дослідженні повідомлялося про значно вищу поширеність супутніх захворювань та спільних факторів ризику у пацієнтів з нещодавно діагностованою ХОЗЛ порівняно з тими, хто ніколи не палив. Також схоже спостереження було зроблено у курців без ХОЗЛ, що вказує на те, що ХОЗЛ може бути лише одним із багатьох станів, спричинених загальними факторами ризику такими як паління [11].

Туберкульозна інфекція, професійний вплив та часті дитячі інфекції також обговорюються як основні ризики розвитку ХОЗЛ. Факторами ризику навколишнього середовища, не пов'язані з палінням є забруднення повітря в приміщеннях та на вулиці, пил і сільськогосподарські пестициди (гербіциди та інсектициди).

Пестициди розглядаються як дуже важливе джерело АФК. Справді, сільське господарство визнано фактором ризику ХОЗЛ та деякі дослідження показують, що ризик необоротної обструкції дихальних шляхів, пов'язаний із сільським

господарством, становить 7,7%.

Більше того, нещодавнє дослідження розширило наявні знання, дотримуючись загального когорти населення протягом 25 років та оцінки впливу пестицидів на функцію легенів. Вони виявили, що вплив пестицидів пов'язаний із прискореним зниженням функції легенів, аж до втрати 6,9 мл/рік ОФВ1 [6].

Дослідження близнюків можна використовувати для оцінки спадковості, частки фенотипової варіації, зумовленої генетичними факторами, шляхом порівняння поширеності захворювання у монозиготних (ідентичних) близнюків, які мають усі свої гени, та дизиготних (різномайцевих) близнюків, які мають приблизно половину своїх генів.

Вивчили роль генів у дослідженні, де брало участь 22 422 датських і 27 668 шведських пар монозиготних та дизиготних близнюків. У 60% виявили спадковість ХОЗЛ [12].

Інша теорія вказує на розвиток ХОЗЛ у внутрішньоутробному періоді. Було виявлено, що низька вага при народженні та респіраторні інфекції в дитинстві призводять до зниження функції легенів у дорослих.

Також були дослідженні інші фактори такі як використання протизапальних ліків під час вагітності, дефіцит вітаміну D, незбалансоване харчування та прийом високих доз вітаміну С під час вагітності та недовге або відсутність грудного вигодовування.

Постнатальні фактори включають обмеження контакту дитини з мікробним середовищем через прийом матір'ю антибіотиків, проведення кесаревого розтину та стерильне середовище навколо дитини [6].

Дослідження підтверджують зв'язок ХОЗЛ з сімейним анамнезом. Звичайно, це не доводить, що є особливі гени впливають на ризик ХОЗЛ, оскільки куріння сигарет також групується в сім'ях.

У Бостонському дослідженні ХОЗЛ в якому використовували розширені родоводи осіб із важким ХОЗЛ у молодому віці без важкого дефіциту альфа-1 антитрипсину (ААТ), було виявлено значне високу захворюваність в сім'ї, де члени родини палили. Порівняно з курцями в загальній популяції, курці родичів

першого ступеня (батьки, брати, сестри та діти) з важкими випадками ХОЗЛ з раннім початком мали приблизно втричі підвищений ризик обструкції повітряного потоку.

Однак у некурящих родичів першого ступеня з важкими випадками ХОЗЛ з раннім початком не було підвищеного ризику ХОЗЛ порівняно з некурящими із загальної популяції. Подібні дослідження були отримані в інших схожих дослідженнях [12].

Вплив паління в ранньому дитинстві в основному виникає внаслідок пасивного куріння.

Попередні проспективні когортні дослідження визначили, що куріння сигарет у сім'ї призводить до зниження функції легенів, активної схильності до паління, сприйнятливості до обструкції дихальних шляхів та раннього початку ХОЗЛ.

Як активне, так і пасивне паління здатні підвищувати ризик розвитку атеросклерозу, який починається з ендотеліальної дисфункції та може прогресувати до різноманітних серцево-судинних захворювань [13,14].

1.3. Загострення ХОЗЛ: етіологія, поширеність, клініка

Загострення ХОЗЛ - діагностується коли пацієнт з ХОЗЛ відчуває тривале (24–48 годин) посилення кашлю, виділення мокротиння, задишку. Загострення ХОЗЛ має клінічні наслідки, починаючи від легкої хвороби до прогресуючої дихальної недостатності. Річний рівень госпіталізації з приводу ХОЗЛ у Сполучених Штатах Америки зріс з 9,7 до 24,5 на 10 000 населення між 1988 і 1998 роками та переважна більшість із них була спричинена загостренням ХОЗЛ. Середній пацієнт з ХОЗЛ переживає два епізоди загострення ХОЗЛ на рік та близько 10% цих епізодів потребують госпіталізації. Середня тривалість епізоду становить 7 днів, але може тривати і кілька місяців [15].

Проводилося дослідження, де вивчали гіпотезу про те, що може існувати фенотип «частих загострень» незалежно від важкості захворювання, що передбачає існування основного механізму, який визначає сприйнятливість до повторних загострень.

Мікроаспірація внаслідок гастроєзофагеального рефлюксу, психологічні фактори та прихильність до лікування, були запропоновані як сприятливі фактори. Також визначена підвищена сприйнятливність до вірусних інфекцій дихальних шляхів у пацієнтів з ХОЗЛ. Було підтверджено, що вірусні інфекції є причиною загострення ХОЗЛ, та виявлено, що саме віруси провокують важчий перебіг загострення ХОЗЛ [16].

До появи методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), були труднощі у ідентифікації великої кількості вірусів. Проте з появою методів виявлення вірусів, ідентифікація вірусів у пацієнтів з ХОЗЛ зросла з 22% до 64%.

Риновіруси є найбільш поширеними в більшості цих досліджень, на них припадає до 60% усіх загострень. Вірус грипу та респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ) також часто виявляються та їх ідентифікують у 36% та 28% відповідно при загостренні ХОЗЛ. Рідше, але також виявляють віруси парагрипу, метапневмовіруси людини, коронавіруси, аденовіруси. Важливо, що при загостренні ХОЗЛ, приєднання вірусів пов'язане з більш важкою симптоматикою, зменшенням повітряного потоку та затримкою одужання порівняно із загостреннями, коли вірус не виявлено.

Вища частота риновірусу в мокротинні, на відміну від назальних зразків під час загострення, додатково підтверджує теорію про те, що риновірус викликає більшість загострень. Хоча ці дослідження показали зв'язок між респіраторною вірусною інфекцією та загостреннями, вони не підтверджують причинно-наслідковий зв'язок, оскільки ПЛР виявляє генетичний матеріал вірусу, але не може підтвердити наявність живого вірусу, що розмножується. Отже, не можна виключити вторинні причини.

У 2011 році були виявлені нові докази причинно-наслідкового зв'язку між респіраторною вірусною інфекцією та загостреннями у пацієнтів з ХОЗЛ при проведенні експериментального зараження риновірусом пацієнтів з легким перебігом ХОЗЛ. Було чітко показано, що респіраторні віруси викликають симптоми, типові для загострення, підтверджуючи, що респіраторні віруси можуть інфікувати нижні дихальні шляхи та сприяти запальним змінам.

Роль хронічної вірусної інфекції є ще одним ключовим аспектом, який варто вивчити, розглядаючи роль таких вірусів, як РСВ. Незважаючи на те, що РСВ-інфекцію спостерігали під час загострення, нема підтвердження, що він викликає важчий перебіг, адже РСВ ідентифікували у пацієнтів з ХОЗЛ у стабільному стані.

Латентна експресія аденовірусного білку E1A в епітеліальних клітинах легень може потенціювати вплив запалення легенів, викликаного сигаретним димом. Отже, ймовірно, що хронічна вірусна інфекція може сприяти більш важкому перебігу ХОЗЛ, але потрібні додаткові дослідження [17].

Бактеріальні інфекції причетні до більшості епізодів загострення ХОЗЛ. Дані аналізу мокротиння та бронхоскопії показали, що *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenza* та *Streptococcus pneumoniae* є найпоширенішими мікроорганізмами, пов'язаними з епізодами загострення ХОЗЛ. Виявили, що пацієнти з супутньою бронхоектатичною хворобою мали більшу кількість *Haemophilus*. Було припущено, що часті загострення можуть мати більший дисбактеріоз порівняно з рідкісними загостреннями, що є потенційним механізмом виникнення гострого ХОЗЛ [15,17,18].

Дослідження мікробіоти після експериментальної риновірусної інфекції також показало ріст *Haemophilus* та *Neisseria*, які були присутні в меншій кількості до зараження риновірусом. Також ці зміни корелювали з підвищенням концентрації нейтрофілів та рівня нейтрофілів та не спостерігалися у здоровій контрольній групі [17].

Багато з цих бактерій можуть бути хронічними колонізаторами дихальних шляхів, які прогресують до інфекції після простої вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів.

Натомість у 30% випадків загострення ХОЗЛ не вдалося визначити етіологічний чинник. Це може свідчити про коливання природного прогресування ХОЗЛ або виникати при недотриманні лікування. Можливо деякі загострення спровоковані інфекцією, але мікроорганізми не визначені через неможливість ідентифікації [15].

Також існують неінфекційні фактори, які провокують загострення ХОЗЛ, головним чином забруднення повітря. Пояснюється це тим, що вдихувані тверді частинки, які є основним елементом забрудненого повітря, беруть участь у різних хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Тверді частинки індукують загострення ХОЗЛ за допомогою різноманітних механізмів, включаючи оксидативний стрес, запалення дихальних шляхів, пошкодження епітелію дихальних шляхів та пригнічення місцевого імунітету дихальних шляхів.

Недавні дослідження показали, що тверді частинки (аеродинамічний діаметр $\leq 2,5$ мкм) тісно корелює із захворюваністю та смертністю від загострення ХОЗЛ. Також є повідомлення, що збільшення твердих частинок на 10 мкг/м³ підвищує загальну смертність від ХОЗЛ на 2,5% [18].

Ризик смертності при загострення ХОЗЛ оцінюється такою шкалою як DECAF, яка включає такі показники як задишка, еозинопенії, консолидація легенової тканини, ацидемії та фібриляції передсердь.

За допомогою цієї класифікації пацієнтів ділять на пацієнтів із низьким, помірним або високим ризиком. Також розроблена модифікована шкала DECAF (mDECAF), яка оцінює загострення ХОЗЛ за попередній рік, а не фібриляцію передсердь.

Також існує національний рейтинг раннього попередження 2 (NEWS2), в якому включені такі параметри як оцінка ЧД, SpO₂, систолічного артеріального тиску, частоти пульсу, рівня свідомості та температури. NEWS2 включає дві шкали SpO₂ : початкову шкалу для пацієнтів із гіпоксемічною дихальною недостатністю та нову шкалу для пацієнтів із гіперкапічною дихальною недостатністю. Однак, оскільки рекомендований рівень SpO₂ є 88-92% для всіх пацієнтів з ХОЗЛ, була розроблена єдина шкала NEWS2 (NEWS288-92%), щоб спростити застосування оцінки та зменшити ризик забезпечення надлишку кисню. При дослідженні класифікацій було виявлено, що показники DECAF і mDECAF показали кращі показники, ніж NEWS2 і NEWS288-92% у прогнозуванні внутрішньолікарняної смертності пацієнтів, які поступили з

загостренням ХОЗЛ. На відміну від балів NEWS, бал DECAF підтверджено як предиктор внутрішньолікарняної смертності при госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ [19].

В стадії загострення широко використовуються такі медикаменти як антибіотики, інгаляційні кортикостероїди, бронходилататори та інші лікарські засоби.

Бронходилататори включають як β -агоністи короткої дії, так і антагоністи мускаринової кислоти короткої дії, які вводять у дозах, вищих за звичайні, щоб досягти оптимального ефекту від бронходилататорів і зменшити ризик побічної дії на серцево-судинну систему (тахікардія).

Аерозольний шлях введення бронходилататорів є кращим, ніж системне введення для забезпечення оптимальної доставки діючих речовин в дихальні шляхи та зменшення системних ефектів. Також для більш зручного введення застосовують струменевий небулайзер невеликого розміру ніж дозовані інгалятори під тиском [9,20].

Кортикостероїди мають велику доказову базу, що підтверджує важливі переваги результатів при загостреннях ХОЗЛ. Рекомендації Глобальної Ініціативи для Хронічного Обструктивного Захворювання Легень (GOLD) рекомендують початкові дози 40 мг преднізолону, але оптимальні режими дозування все ще є суперечливими. Загалом, внутрішньовенне дозування зазвичай використовується при ХОЗЛ та ХДН, хоча пероральне дозування також є ефективним. Інгаляційні кортикостероїди також ефективно використовуються при загостреннях ХОЗЛ, але призначені для пацієнтів, які здатні робити вдих та затримувати дихання. Важливо, що тривале застосування високих доз кортикостероїдів пов'язане з підвищеним ризиком пневмонії та її ускладнень [20].

Однак не варто ігнорувати негативний вплив цих препаратів. Часте використання інгаляційних кортикостероїдів може спричинити такі побічні ефекти, як остеопороз, зниження імунітету з подальшим підвищенням ймовірності інфекційних ускладнень. Бронходилататори, наприклад,

антихолінергічні засоби та $\beta 2$ -агоністи, які часто використовуються в у клінічній практиці мають побічні ефекти, такі як порушення серцевого ритму, порушення зорової функції, затримку сечі та метаболічні розлади[9].

Антибіотики також часто показані, особливо за наявності гнійного мокротиння. Особливо важливо застосування антибіотиків при важкій формі ХОЗЛ з хронічною дихальною недостатністю (ХДН) та при перебуванні пацієнта на апараті штучної вентиляції легенів [20].

2.1. Патогенез інфекції COVID-19

Інфекція SARS-CoV-2 (COVID-19) почалася в Китаї наприкінці 2019 року, а потім поширилася по всьому світу [21].

У процесі патогенезу коронавірусної інфекції беруть участь різноманітні клітини, які можуть взаємодіяти одна з одною та з цитокінами, що призводить до руйнування повітряно-кров'яного бар'єру та спричиняє коагулопатію. Згодом це може призвести до набряку легенів та гострого респіраторного дистресс синдрому (ГРДС).

Проникнення SARS-CoV-2 у клітини людини опосередковується головним чином вірусним спайк-білком. Епітеліальні клітини дихальних шляхів, війчасті клітини, келихоподібні клітини та нюхові нейрони є найбільш дослідженими шляхами проникнення вірусу. При ураженні вірусом цих епітеліальних клітин, починається патогенний процес, і за сприятливих умов вірус починає швидко розмножуватися з подальшим поширенням та ураженням інших клітин-мішеней.

Ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ2) є найпоширенішим рецептором спайк-білка, але нещодавно були виявлені інші рецептори, які можуть взаємодіяти з спайк-білком [22].

Інтригуюча можливість стосується ферменту АПФ-2, який необхідний для проникнення вірусу в організм, і він надмірно експресується в нижніх дихальних шляхах пацієнтів із ХОЗЛ, що сприяє тяжкості захворювання [23].

Під час інфекцій COVID-19 повітряно-кров'яний бар'єр може бути порушений апоптозом або некрозом епітеліальних клітин та ендотеліальних клітин, а також пошкодженням базальної мембрани. Це пошкодження дихальних

шляхів може призвести до дихальної недостатності та смерті [22].

Варто детальніше звернути увагу на деякі патомеханізми з боку серцево-судинної системи: вироблення брадикініну та медіаторів запалення, які підвищують проникність кровоносних судин, призводить до накопичення рідини в повітряних альвеолах. Набряк легенів, що виникає внаслідок цього, порушує газообмін і призводить до гіпоксемії. Накопичення ексудату у легенях, що супроводжується запальним набряком легень, додатково призводить до легеневої гіпертензії. Застій і уповільнення кровообігу створюють додаткове навантаження на об'єм правого серця. Порушення газообміну та гіпоксемія, що виникає в результаті, створює стан дисбалансу системи окиснення та антиоксидантної системи в міокарді. Це, у свою чергу, провокує накопичення АФК, руйнує клітинну мембрану кардіоміоцита та ініціює запрограмовану загибель клітини. Пошкоджувальний вплив АФК на кардіоміоцити поширюється також на транспортну систему іонів кальцію.

Внутрішньоклітинний хаос, що виникає в результаті цього, включає активацію Ca^{2+} -АТФ-ази саркоплазматичного ретикулуму, що супроводжується зниженням внутрішньоклітинного рівня Ca^{2+} , інактивацією Ca^{2+} -АТФ-ази в клітинній мембрані кардіоміоцитів, відкриттям рецепторів катіонного каналу меластину 2 і посиленням навантаження Ca^{2+} , що закінчується апоптозом кардіоміоцитів.

З боку нервової системи важливу роль відіграє нейротропізм стовбура мозку, який посилює вірусну інвазію. Постійне пошкодження стовбура мозку, що відповідає за нормальне дихання, може пояснити, чому деякі пацієнти, які одужали від ковідної пневмонії потребують подальшою респіраторної підтримки. Вірус може проникати в ЦНС гематогенним і лікворним шляхом. Це відбувається після пошкодження гематоенцефалічного бар'єру, який спричинений аутоімунною відповіддю. Пошкодження, що виникають у результаті, включають енцефалопатію (прямого вторгнення в центральну нервову систему (ЦНС) не відбувається)) та енцефаліт (спричинений прямим вторгненням вірусу в ЦНС). Додаткове нервові пошкодження через

внутрішньочерепні цитокінові шторми може ускладнити ситуацію [24].

2.2. Перебіг інфекції COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ

На початку пандемії COVID-19, пацієнти з хронічними респіраторними захворюваннями, включаючи ХОЗЛ, були налякані розвитком COVID-19, через відсутність інформації щодо ризиків та наслідків інфікування коронавірусом при супутньому ХОЗЛ [25].

Один із мета-аналізів засвідчив, що наявність ХОЗЛ асоціюється з підвищенням на 88% ризиком госпіталізації пацієнтів із COVID-19 до відділення інтенсивної терапії [26].

Дослідження проведенні в Італії та Сполучених Штатів Америки, виявили що ХОЗЛ пов'язують з значно важчим перебігом інфекції COVID-19 та з підвищенням ризику до 5 разів [27].

Пік заражень на COVID-19 припав на квітень 2020 року зі спадом до червня. Це називається першою хвилею, оскільки в липні 2020 року почалося чергове прогресуюче зростання випадків, що спричинило другу хвилю.

Під час першої хвилі були виявлено, що пацієнти з ХОЗЛ, госпіталізовані через COVID-19, мали більш важкий перебіг захворювання, гірший перебіг та прогноз і смертність до 40%. Загалом було проаналізовано дані 21 642 пацієнтів у реєстрі SEMI-COVID-19 у 1502 пацієнтів (6,9%) був діагностований ХОЗЛ. З них 1128 (75%) були зареєстровані в першу хвилю та 374 (25%) – у другу. Частка пацієнтів із ХОЗЛ, госпіталізованих через COVID-19, була значно вищою у другій хвилі. 82 відсотки пацієнтів у першій хвилі та 88% пацієнтів у другій хвилі були чоловіками. 26 відсотків пацієнтів у першій хвилі та 46% пацієнтів у другій хвилі були старше 80 років. Під час другої хвилі відмічалось зниження смертності, але все ж таки рівень смертності пацієнтів з ХОЗЛ майже 2 перевищує рівень смертності у пацієнтів без ХОЗЛ [21].

В італійському дослідженні, яке включало більше 1000 пацієнтів з COVID-19, пацієнти з ХОЗЛ мали значно підвищений ризик важкої дихальної недостатності [26].

Існує багато факторів ризику, які впливають на поширеність COVID-19

серед населення. У межах однієї популяції такі фактори, як вік, стать, маса тіла та стан здоров'я, відіграють важливу роль важкості перебігу. Виявлено, що пацієнтами високого ризику є: чоловіки похилого віку, з надмірною масою тіла та обтяженим анамнезом таких захворювань як ЦД, серцево-судинні захворювання та астма. Подібним чином інші фактори визначають сприйнятливність до захворювань серед різних груп населення, включаючи щільність населення, відсоток молоді в популяції, дієту регіону, спосіб життя, генетичні фактори [24].

Однофакторний аналіз пропорційних ризиків Кокса щодо 30-денного відносного ризику смертності від усіх причин для всієї популяції показав, що вік ≥ 65 років, паління та наявність різних супутніх захворювань підвищували рівень смертності від усіх причин. Однак після багатофакторного аналізу було підтверджено, що лише вік, паління та деякі супутні захворювання (серцеві та неврологічні захворювання) є більшими факторами ризику смертності від усіх причин, але не тільки для ХОЗЛ. Також в цьому дослідженні була висока поширеність ХОЗЛ (14%) серед населення COVID-19 порівняно з іншими звітами. Рівень госпіталізації при COVID-19 був 48,2% у популяції з ХОЗЛ проти 26,5% у популяції без ХОЗЛ.

У сукупності ці дані підтвердили, що ХОЗЛ може бути фактором ризику важкої форми COVID-19 [23].

При дослідженні когорти первинної медичної допомоги з майже 8,3 мільйонів пацієнтів з COVID-19, визначений коефіцієнт ризику для госпіталізації пацієнтів із ХОЗЛ становив 1,54. Також було зазначено, що наявність ХОЗЛ може бути фактором, що підвищує ризик тяжкого перебігу COVID-19 або летального наслідку в окремих випадках [25].

Вивчали патомеханізм підвищення ризику ускладнень та смертності у пацієнтів з COVID-19 та ХОЗЛ. Пояснюється це тим, що пацієнти з ХОЗЛ мають хронічну гіповентиляцію, емфізему легень та часткову обструкцію дихальних шляхів. Існують також докази порушення функції Т-лімфоцитів при ХОЗЛ з зниженим виробленням цитокінів та бета-інтерферону в альвеолярних

макрофагах, що призводить до погіршення реактивності організму на інфекційні ураження, включаючи і COVID-19 [28].

Наявно багато досліджень у всьому світі, де вивчали поширеність ХОЗЛ у пацієнтів з COVID-19, які потребували госпіталізації.

Є ствердження, що поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з COVID-19 у всьому світі коливається від 0% до 10%, натомість більшість даних надійшло з Китаю, зокрема з Уханя [29].

У Європі поширеність ХОЗЛ серед пацієнтів з COVID-19 становить від 5,6% до 11% [30].

Було проведене дослідження, в якому досліджували рівень госпіталізації та перебіг ХОЗЛ до пандемії Covid-19 та під час. Протягом 4 років у дослідження було включено 70 847 амбулаторних та 2 772 стаціонарних пацієнтів. У 2018, 2019, 2020 та 2021 роках амбулаторно лікувалось відповідно 16 992, 17 285, 17 283 та 19 287 пацієнтів, а стаціонарно – 670, 710, 659 та 733 пацієнтів. Серед них 55 загострень ХОЗЛ були проаналізовані. У 2018–2019 році до пандемії COVID-19 було 36 важких випадків, а в 2020–2021 році під час пандемії спостерігалось помітне зниження до 19 випадків. Кількість амбулаторних пацієнтів становила 14 проти 6, а кількість стаціонарних пацієнтів становила 22 проти 13, обидва ці показники зменшилися приблизно вдвічі. Не було суттєвих відмінностей у віці: 75,1 проти 73,8 років. Щодо характеристик, які можуть безпосередньо впливати на частоту загострень, не було виявлено суттєвих відмінностей у лікуванні, стажі паління, натомість рівень смертності був до пандемії 11,1% проти 15,8% під час пандемії [31].

В Італії було проведене дослідження, в якому визначали перебіг коронавірусної інфекції у пацієнтів з ХОЗЛ та без. Пацієнти з COVID-19 із ХОЗЛ були значно старші, ніж пацієнти з COVID-19 без ХОЗЛ (середній вік при ХОЗЛ: $78,15 \pm 13,54$ порівняно з пацієнтами без ХОЗЛ: $65,66 \pm 16,85$;). Пацієнти з ХОЗЛ також мали 30-денну смертність від усіх причин значно вищу, ніж пацієнти без ХОЗЛ (52% проти 21%). Статистичний аналіз, проведений на популяції курців з ХОЗЛ та без нього, показав, що колишні курці мали вищу 30-денну смертність

від усіх причин порівняно з тими, хто ніколи не кував, і тими, хто куває зараз (колишні курці: 44%, теперішні курці -13%, та не курці - 17%) [23].

В одному дослідженні виявили, що 62,5% пацієнтів з важким перебігом COVID-19 мали в анамнезі ХОЗЛ (порівняно з 15,3% з перебігом середньої важкості або легким), а 25% пацієнтів, що померли мали супутнє ХОЗЛ [32].

В Південній Кореї було проведене дослідження, де брало участь 8070 пацієнтів з підтвердженим COVID-19, серед них у 350 був супутнє ХОЗЛ. У дослідженні було проведено порівняння перебігу COVID-19 у пацієнтів із ХОЗЛ (n = 350) та без ХОЗЛ (n = 350). Частота тяжкого перебігу захворювання в групі з ХОЗЛ становила 28,9% (101 з 350), тоді як у групі без ХОЗЛ — 25,1% (88 з 350). Крім того, серед пацієнтів із підтвердженим COVID-19 та супутнім ХОЗЛ рівень летальності становив 17,7% (62 з 350), що перевищувало показник у групі без ХОЗЛ — 13,7% (48 з 350) [33]. У Швеції було проведене дослідження, де брало участь 68902 пацієнтів з ХОЗЛ, які захворіли на коронавірусну інфекцію, з них 991 (1,4%) мали важкий перебіг COVID-19 (важкий перебіг визначався при потребі в госпіталізації або при летальному випадку). З них 683 (66%) потребували госпіталізації та 308 (34%) померли. Вивчали фактори ризику ускладненого перебігу COVID-19 та виявили, що літній вік, чоловіча стать, важкий прояв симптомів, зменшення прохідності дихальних шляхів, м'язова дистрофія, ожиріння, супутня патологія у пацієнтів з ХОЗЛ були пов'язані з більш важким перебігом COVID-19 у цих пацієнтів. Натомість паління в цьому дослідженні не мало зв'язку з важким перебігом коронавірусної інфекції [34].

Коронавірусна хвороба часто вражає людей з різними супутніми патологіями окрім ХОЗЛ. Був проведений аналіз, метою якого було визначити частоту супутніх ускладнень у пацієнтів з COVID-19 з ХОЗЛ та без ХОЗЛ. Аналіз здійснено на основі єдиної бази даних реєстру пацієнтів, що охоплювала загалом 3 453 825 осіб. Із них 387 008 пацієнтів мали лабораторно підтверджений COVID-19 (за результатами ПЛР-тестування), а 7549 осіб мали діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Серед пацієнтів із ХОЗЛ, які інфікувались SARS-CoV-2, спостерігалися вищі показники супутніх

захворювань у порівнянні з пацієнтами без ХОЗЛ: артеріальна гіпертензія — 74% проти 39%, цукровий діабет — 38% проти 22%, ожиріння — 34% проти 24%, хронічна хвороба нирок — 31% проти 10%. Крім того, частота госпіталізацій серед хворих на ХОЗЛ була значно вищою (62%) порівняно з групою без ХОЗЛ (28%). Рівень летальності у пацієнтів із ХОЗЛ сягав 15%, тоді як серед пацієнтів без цього діагнозу — лише 4% [35].

Було проведено дослідження на виявлення поширеності астми, ХОЗЛ та астма-ХОЗЛ оверлап-синдрому серед пацієнтів з COVID-19. Поширеність становила 10,04% для астми, 8,18% для ХОЗЛ та 3,70% та астма-ХОЗЛ оверлап-синдрому [36].

3.1. Дихальна недостатність; патомеханізм розвитку

COVID-19 у важких випадках призводив насамперед до дихальної недостатності [37].

Дихальна недостатність є найпоширенішою органною недостатністю у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії. Більше 50% пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії страждають від ГДН, третина з яких має летальний кінець. Причиною ГДН може бути нервово-м'язове порушення (це відноситься до первинного механізму ГДН), гострі й хронічні обструктивними захворюваннями дихальних шляхів (вторинний механізм ГДН), кардіогенний та некардіогенний набряк легенів та судинні захворювання, такі як гостра або хронічна легенева емболія.

Незалежно від причини ГДН, фізіологічні адаптивні реакції схожі. Компенсаторні механізми, такі як тахіпноє і використання допоміжних дихальних м'язів, можуть спочатку підтримувати адекватний газообмін. Згодом робота дихання стає надмірною, розвивається виснаження, настає небезпечна для життя респіраторна декомпенсація з розвитком гіпоксії та гіперкапнії [38].

У Сполучених Штатах Америки у 2017 році було виписано приблизно 1 146 195 пацієнтів з діагнозом дихальної недостатності та яким проводять штучну вентиляцію легень з середньою тривалістю госпіталізації 10,5 дня.

Аналізували дані пацієнтів з дихальною недостатністю з приводу

госпіталізації та смертності протягом 2002-2017 років. За цей період спостерігалось збільшення захворюваності на 83% з 249 до 455 випадків на 100 000 дорослих із зниженням госпітальної смертності на 48% з 34% до 23% [39].

Дихальна недостатність є поширеним ускладненням на пізніх стадіях та після епізодів гострого загострення інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) та можуть бути класифіковані на основі різних параметрів, включаючи перебіг (гострий або хронічний), важкість (від легкого до важкого) та оборотність (зворотні або незворотні).

У пацієнтів з ІЗЛ порушення газообміну є загальним виявленням, що відображає підвищений альвеолярно-артеріальний градієнт кисню, який залежить від зміни вентиляційно-перфузійного співвідношення та дифузійної ємності.

Функція легенів при ІЗЛ має деякі зміни такі як зниження форсованою життєвою ємністю легенів (ЖЄЛ) та загальною ємністю легенів (ЗЄЛ), пов'язана зі зниженою дифузійною ємністю легень для оксиду вуглецю. Вищевказані легеневі зміни викликають збільшення частоти дихання (ЧД) як компенсаторного механізму, при цьому гіперкапінія розвивається лише на пізніх стадіях захворювання.

Зменшення еластичності легень пов'язана з відкладенням позаклітинного матриксу, також сприяє збільшенню ЧД через перевантаження дихальних м'язів, що стимулює периферичні механорецептори.

Пошкодження легеневих судин є ще одним фактором, що сприяє виникненню хронічної дихальної недостатності (ХДН). Різке підвищення тиску в легенях часто відбувається під час фізичного навантаження, незалежно від наявності легеневої гіпертензії у спокої. Гіпоксична легенева вазоконстрикція є початковим фактором, відповідальним за підвищення легеневого тиску. Однак у міру прогресування захворювання судинне пошкодження посилюється із загальним зменшенням судинного русла, збільшенням післянавантаження на правий шлуночок так як наслідок розвивається серцева недостатність.

ХДН ускладнює клінічний перебіг ІЗЛ і зазвичай є вторинним по

відношенню до загострення основного захворювання, натомість супутні захворювання також можуть відігравати певну роль [40].

ХДН розвивається при ХОЗЛ, ожирінні та нервово-м'язових порушеннях як наслідок дисбалансу між навантаженням та потужністю дихальних м'язів, що супроводжується неадекватним нейронним дихальним потягом та порушенням вентиляційною реакцією на вуглекислий газ з підвищенням артеріального парціального тиску вуглекислого газу [41].

Вчасно не діагностована та не лікована ХОЗЛ часто прогресує та призводить до розвитку ХДН, яка визначається поєднанням симптомів, частими загостреннями, хронічною гіпоксією та хронічною гіперкапнією [42].

3.2. Виникнення дихальної недостатності при ХОЗЛ та COVID-19 інфекції

При дослідженні, проведеному у Швеції, брало участь 3061 пацієнтів з коронавірусною інфекцією. Середній вік становив 70 років та 54% пацієнтів були жінки. Середній час спостереження становив майже 2 роки. Серед пацієнтів без серцевої недостатності на початку дослідження у 49 (1,6%) серцева недостатність розвинулася під час спостереження. Гіповентиляційна дихальна недостатність була присутня у 43 (1,4%) пацієнтів на початку дослідження та у 74 (2,4%) пацієнтів під час подальшого спостереження [43].

В Сполучених Штатах Америки, проводили дослідження, де спостерігалось значне підвищення смертності на 17,28% у пацієнтів з COVID-19 та дихальною недостатністю порівняно з пацієнтами з COVID-19, які не мали дихальної недостатності. Натомість, не було виявлено великої різниці при порівнянні пацієнтів з COVID-19 та дихальною недостатністю і пацієнтів з дихальною недостатністю без COVID-19. З цього дослідження, можна зробити висновок, що дихальна недостатність є більшим ризиком смертності ніж інфекція COVID-19 [44].

При проведенні дослідження в Швеції визначили, що сукупна захворюваність на COVID-19 була вищою серед пацієнтів із ХДН, ніж у загальній популяції протягом пре-альфа-періоду (6,4% проти 4,9%) але менш поширеною протягом

альфа- та дельта-/омікрон-періодів (2,9% проти 3,8% та 7,8% проти 15,5%). Ризик важкої форми COVID-19 був набагато вищим у пацієнтів з ХДН протягом усіх періодів. Факторами ризику інфікування COVID-19 у людей з ХДН були літній вік, серцево-судинні та ниркові захворювання, а COVID-19 асоціювався зі збільшенням однорічної смертності після інфікування в пре-альфа-фазі. Висновки про фактори ризику узгоджуються з попередніми дослідженнями, які повідомляли про те, що вік і кілька супутніх захворювань, включаючи респіраторні захворювання, пов'язані з більшою важкістю перебігу COVID-19 [45].

Сучасним методом респіраторної підтримки хворих з ХОЗЛ та ХДН є неінвазивна вентиляція легень (НІВЛ) вдома, яка набуває поширеності [42]. Протягом 1990-х років було встановлено, що НІВЛ є кращою за інвазивну вентиляцію при загостреннях ХОЗЛ, гострому кардіогенному набряку легенів та ГДН у пацієнтів з ослабленим імунітетом [46].

Дані досліджень, не пов'язаних із COVID-19, показали зменшення потреби в інвазивній механічній вентиляції легенів, при використанні назальної канюлі з високим потоком або НІВЛ, порівняно зі звичайною кисневою терапією [47].

Незважаючи на всі позитивні аспекти НІВЛ вдома, це лікування залишається нечастим, оскільки менше 5% пацієнтів з ХОЗЛ та ХДН отримують цю терапію [42].

НІВЛ також є варіантом респіраторного лікування гострої гіпоксичної дихальної недостатності, пов'язаної з COVID-19. При дотриманні застосування належної обстановки з коректним підбором маски для обличчя, проведенні ретельного моніторингу функції дихання та готовності до проведення екстреної інвазивної вентиляції легень [47].

Мета-аналіз, опублікований у 2020 році, показав, що використання НІВЛ вдома при ХОЗЛ та ХДН зменшило кількість госпіталізацій, але не зменшило смертність.

Натомість інші ретроспективні когортні дослідження, опубліковані в 2021 році, продемонстрували, що використання НІВЛ вдома у пацієнтів з ХОЗЛ та

ХДН призводили до зниження смертності, госпіталізацій у відділення невідкладної допомоги.

Проводили дослідження у пацієнтів з гіперкапнічною ХОЗЛ та ХДН, які почали терапію НІВЛ протягом перших 7 днів, 8–15 днів та 16–30 днів після встановлення діагнозу. Пацієнти, які розпочали терапію протягом першого тижня після постановки діагнозу, ризик смерті був знижений на 43%, у тих, хто почав лікування через 8–15 днів після постановки діагнозу зниження смертності на 31% та зниження на 16% у тих, хто почав лікування через 16–30 днів після встановлення діагнозу порівняно з контрольною групою [42]

Найчастішими ускладненнями та супутніми захворюваннями, пов'язаними з ХДН є легенева гіпертензія, ХОЗЛ, емфізема, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), застійна серцева недостатність, рак легенів, синдром обструктивного апное уві сні та інші захворювання малих дихальних шляхів [40].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження проводилося на базі ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» упродовж 2022–2024 років. Було виконано ретроспективний аналіз медичної документації 58 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень, які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні №2 у 2021–2024 роках, а також проаналізовано 24 амбулаторні картки. До дослідження також було включено 32 практично здорових особи відповідної вікової категорії. Особливу увагу приділено перенесеній у минулому коронавірусній інфекції.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 82 історія хвороб пацієнтів хворих на ХОЗЛ, які перенесли Covid-19 ; II етап – скринінг пацієнтів хворих на ХОЗЛ, які перенесли Covid-19 на предмет коморбідності з метаболічним синдром, визначення частоти їх виникнення та структури коморбідності;. III етап – спостереження у динаміці лікування пацієнтів тривалістю 30 днів після лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 pp.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (1996 p.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p., Закону України «Про лікарські засоби» та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін

до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з наказом МОЗ України наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року, 20.09.2024 № 1610 та рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2013).

Критерії включення:

До обов'язкових клінічних та функціональних критеріїв включення пацієнтів у дослідження належали:

1. Діагноз ХОЗЛ, підтверджений за критерієм співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %.
2. Вік понад 40 років.
3. Стабільна фаза перебігу захворювання (щонайменше 4 тижні після завершення попереднього загострення).
4. ППР > 10 пачка / років

Критерії виключення :

1. Наявність супутніх захворювань органів дихання (зокрема, рак легенів, туберкульоз, бронхіальна астма, пневмонія, вроджені вади розвитку легень тощо).
2. Гострі запальні процеси або загострення хронічних запальних захворювань інших органів і систем.
3. Застосування системних глюкокортикостероїдів.
4. Наявність злоякісних новоутворень будь-якої локалізації.
5. Вірусний гепатит В,С, ВІЛ/СНІД,
6. Вагітність та лактація.

Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2008 перегляду 2025 року:

GOLD 1 (легкий перебіг): ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %; ОФВ₁ > 80 % від належних величин.

GOLD 2 (середньотяжкий перебіг): ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %; 50 % < ОФВ₁ < 80 %

від належних величин.

GOLD 3 (тяжкий перебіг): $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70 \%$; $30 \% < \text{ОФВ}_1 < 50 \%$ від належних величин.

GOLD 4 (вкрай тяжкий перебіг): $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70 \%$; $\text{ОФВ}_1 < 30 \%$ від належних величин.

Усі розрахункові показники оцінювали через 30 хв після інгаляції 400 мкг сальбутамолу у формі дозованого аерозолу із використанням спейсера.

Метаболічний синдром діагностувався згідно з Настановою МОЗ 00498, де зазначено, що діагноз метаболічний синдром ставиться за наявності мінімум трьох з наступних п'яти критеріїв:

- збільшення окружності талії відносно референтних значень відповідно до країни та етнічної приналежності. За різними визначеннями існують два показники допустимого діапазону окружності талії для жінок та чоловіків європеоїдної раси:
 - чоловіки 94 см, жінки 80 см (в середньому 90 см)
 - чоловіки 102 см, жінки 88 см (в середньому 100 см)
- рівень тригліцеридів $\geq 1,70$ ммоль/л або специфічне лікування цього порушення ліпідного обміну;
- рівень ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л у чоловіків чи $< 1,3$ ммоль/л у жінок або специфічне лікування цього порушення ліпідного обміну;
- артеріальний тиск $\geq 130/\geq 85$ мм рт.ст. або специфічне лікування при гіпертензії;
- рівень глюкоза натще $\geq 5,6$ ммоль/л або специфічне лікування, що впливає на рівень глюкози натще.

2.2. Методи дослідження

Загальноклінічне обстеження.

З відібраних історія хвороб було вивчено дані опитування, результати фізичного обстеження, загальноклінічні, біохімічні та інструментальні дослідження. Детально аналізувалися скарги, дані анамнезу (особливо

наявність шкідливих звичок, спосіб життя та характер фізичної активності з урахуванням професійної діяльності а також дані відносно перенесеної коронавірусної інфекції). Була проведена оцінка харчового статусу кожного пацієнта: харчові звички, характер і особливості харчування, переносимість тих чи інших продуктів харчування, коливання маси тіла та причини її збільшення/зниження, чи застосовувалися додатково продукти функціонального харчування, біологічно активні добавки тощо.

Вікові параметри оцінювалися відповідно до класифікації ВООЗ (зрілий вік 18-59 років, літній вік - 60-74 років, старечий вік - 75-89 років).

Зріст і вага пацієнтів аналізувалися на основі даних, отриманих з історій хвороби. Також проводився розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) для оцінки фізичного стану.

Оцінювали якість життя пацієнтів за Тестом CAT (COPD Assessment Test), який є спеціалізованим інструментом для вимірювання симптомів та їх впливу на повсякденне життя пацієнтів з ХОЗЛ. Тест складається з 8 питань, що охоплюють різні аспекти стану пацієнта, зокрема задишку, кашель, виділення мокротиння, активність, енергійність, відчуття загального дискомфорту та обмеження в повсякденних справах. Кожен пункт оцінюється за шкалою від 0 до 5, де 0 – відсутність симптомів, а 5 – максимальний рівень тяжкості симптомів.

Суб'єктивний рівень задишки оцінювався за **mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale)**, що є стандартним інструментом для вимірювання тяжкості задишки у пацієнтів з хронічними захворюваннями легень, зокрема при ХОЗЛ. Шкала складається з п'яти рівнів, де рівень 0 означає, що задишка виникає лише при інтенсивному фізичному навантаженні, рівень 1 – при прискореній ходьбі або підйомі сходами, рівень 2 – при ходьбі на рівній поверхні в нормальному темпі, рівень 3 – при ходьбі на короткі відстані або при звичайній активності, а рівень 4 – пацієнт не може залишити ліжку через важку задишку. Цей тест дозволяє оцінити ступінь обмеження фізичної активності пацієнта через задишку, що є важливим для визначення клінічного стану та планування лікування.

Для оцінки коморбідності застосовують два основні підходи. Перший базується на статистичному аналізі наявних захворювань, що фіксуються згідно з медичною документацією, зокрема амбулаторними картами та історіями хвороб. Другий підхід передбачає стратифікацію пацієнтів за рівнем коморбідності з метою прогнозування результатів лікування. Відсутність «золотого стандарту» у цьому процесі обґрунтовує застосування методів, спрямованих на прогнозування летальних наслідків. Прогноз перебігу захворювання та очікуваної тривалості життя пацієнтів із супутніми патологіями здійснюється за допомогою різноманітних методик і систем оцінювання.

Однією з найбільш поширених та практичних у клінічній діяльності є шкала Чарлсона (Charlson Comorbidity Index), яка дозволяє оцінити довгостроковий прогноз при поліморбідних станах. Індекс базується на бальній оцінці (від 0 до 40), де кожне захворювання має певну вагу. Сума балів використовується для визначення ймовірності летального наслідку. До розрахунку також додається по 1 балу за кожні 10 років життя після 40-річного віку пацієнта. Згідно з цим індексом, рівень смертності змінюється відповідно до суми балів: при відсутності коморбідності — 12%, при 1–2 балах — 26%, при 3–4 балах — 52%, при 5 балах — 85%.

З лабораторних досліджень досліджувались: загальний клінічний аналіз крові та сечі, прискорена реакція на сифіліс (ПРС), вміст глюкози у крові натще, копрологічне дослідження, біохімічне дослідження крові (печінкові проби, протеїнограма, коагулограма, ліпідний спектр крові, активність амілази крові, іонограма, вміст у крові сечовини, креатиніну, сечової кислоти), які визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Окремо було проаналізовано дані комп'ютерної спірографії. Параметри функції зовнішнього дихання визначали за допомогою комп'ютерного спірографа “BTL 08 Spiro Pro” (Великобританія). Пацієнтам із ХОЗЛ виконували бронходилатаційний тест із застосуванням короткодіючого β_2 -агоніста — сальбутамолу (400 мкг). У дослідження включали пацієнтів із ХОЗЛ із співвідношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ менше 0,7 та із II-м, III-м і IV-м ступенями

бронхіальної обструкції згідно із спірометричною класифікацією GOLD. Проводилась оцінка форми кривої «потік-об'єм», форсованих показників до та після бронходилатаційного тесту (пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШвид), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25% ФЖЄЛ (МОШ25), 94 максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50% ФЖЄЛ (МОШ50), максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75% ФЖЄЛ (МОШ75), середня об'ємна швидкість видиху (СОШ25-75), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), об'єм форсованого видиху за шосту секунду (ОФВ₆), співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ, ОФВ₁/ОФВ₆, ОФВ₆/ФЖЄЛ), а також оцінювалися статичні об'єми (життєва ємність легень (ЖЄЛ), повільна ЖЄЛ, резервний об'єм видиху (РОВид), дихальний об'єм (ДО), ємність вдиху, максимальна вентиляція легень (МВЛ).

Статистична обробка результатів.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з визначенням середніх значень отриманих показників (М) і стандартних відхилень ($\pm \sigma$). Всі чисельні дані представлені як Mean $\pm$ SD. Вся статистична обробка результатів проведена за допомогою пакета прикладних програм StatPlus for Windows, AnalystSoft Inc.

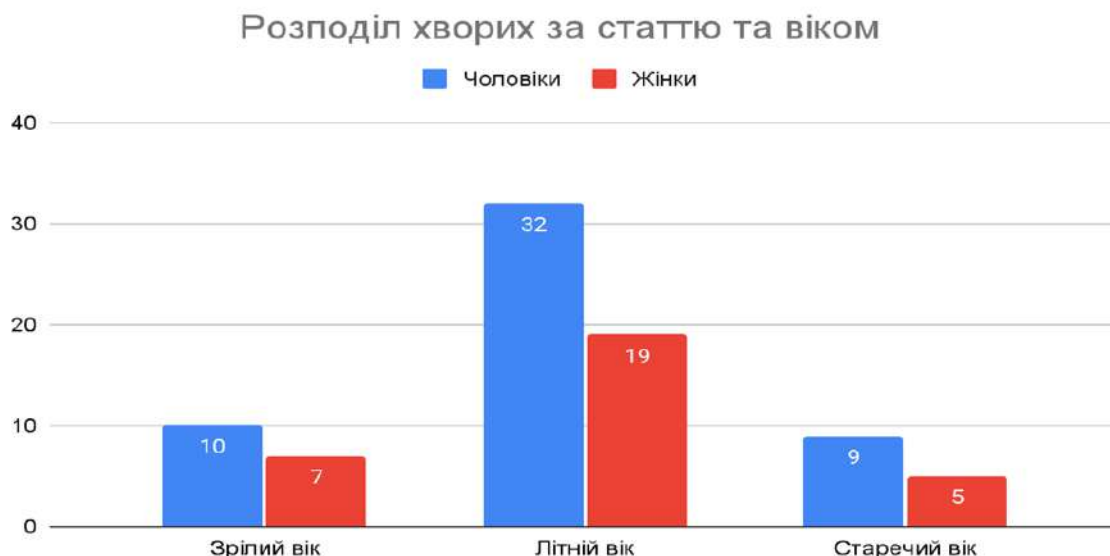
2.3. Загальна характеристика пацієнтів

Аналізувались 58 історій хвороб та 24 амбулаторні карти хворих на ХОЗЛ віком від 40 до 79 років (у середньому $61,49 \pm 10,12$ Слід зазначити про наявність перенесеної коронавірусної інфекції у всіх пацієнтів. (таб.2.1), (мал.2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл пацієнтів за віком	Зрілий вік	Літній вік	Старечий вік
Чоловіки	10	32	9
Жінки	7	19	5

Малюнок 2.1



Тривалість ХОЗЛ на момент включення у дослідження становила від 5 до 25 років. З даних анамнезу та виписок з медичних карток відомо, що всі 82 пацієнти (100%) перенесли COVID 19 середнього ступеня важкості. У всіх пацієнтів коронавірусна інфекції перебігала на тлі вже діагностованого ХОЗЛ. Звертає увагу на себе той факт, що впродовж 1-2 років було зафіксовано ряд метаболічних порушень- порушення толерантності до глюкози (у 10 хворих діагностовано цукровий діабет 2 типу), збільшення ІМТ, артеріальну гіпертензію, та загострення серцево-судинних проявів. Серед хворих чоловіків було (62,19%), жінок –(37,81%) (мал.2.2).

Малюнок 2.2



За даними спірографічного обстеження з проведенням бронходилятаційного тесту з II-ю стадією ХОЗЛ було 64 хворих (78%), з III-ю стадією - 18 хворих (22%).

Оцінка впливу ХОЗЛ на хворого, що проявляється у визначенні ризику розвитку несприятливих подій у перебігу захворювання (розвитку загострень в майбутньому, госпіталізації, смерті внаслідок ХОЗЛ) виконували із урахуванням симптомів, спірометричної класифікації та/або з урахуванням кількості загострень впродовж року. Внаслідок аналізу за ризиком розвитку несприятливих подій хворих склало – групу В (86,2%), хворих – групу Е (13,8%).

Курцями були 48 хворих (57,83%), з них 5 чоловіки і 4 жінок кинули палити протягом останніх 5 років. Індекс курця в середньому склав $25,08 \pm 8,46$ пачка/років.

Найбільш часто пацієнти скаржились на задишку - 79 хворих, часто експіраторного або змішаного генезу, яка посилювалась при розширенні рухового режиму, кашель з виділенням слизового або слизово-гнійного харкотиння - 73 хворих, що погано відхаркувалось, відчуття дискомфорту в грудній клітці - 59 хворих, хрипоту в грудях - 60 хворих, а також загальну слабкість - 73 хворих та зниження апетиту - 45 хворих. Звертає увагу на себе той факт, що лише в невеликій групі пацієнтів була лихоманка - 15 хворих (таб 2.2), (мал. 2.3).

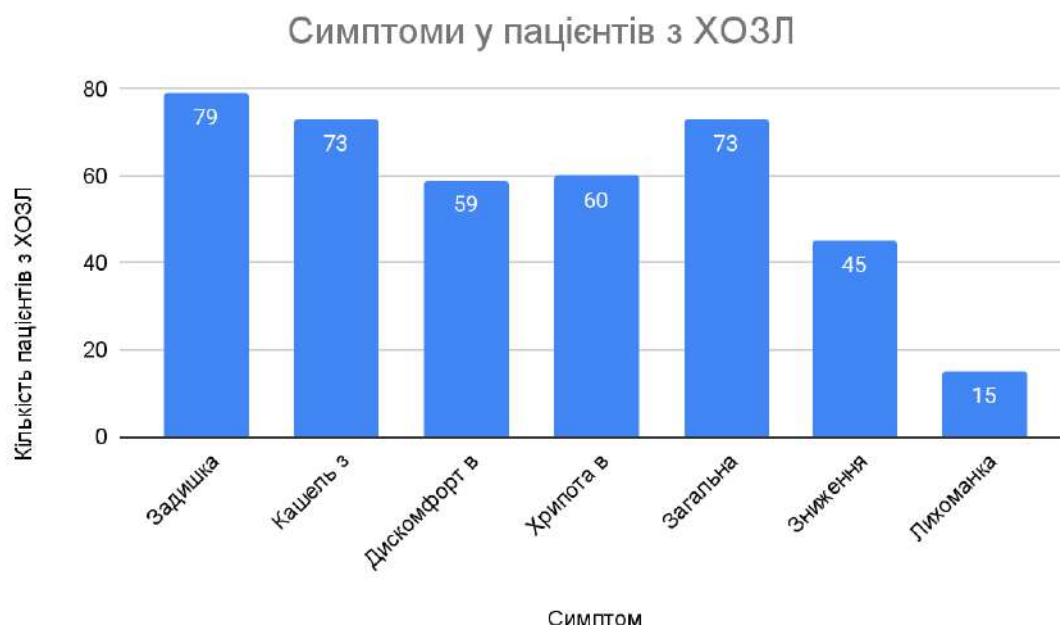
Таблиця 2.2

Основні скарги пацієнтів з ХОЗЛ

Симптом	Кількість пацієнтів з ХОЗЛ
Задишка	79 (96,3%)
Кашель з виділенням мокротиння	73 (89,0%)
Дискомфорт в грудній клітці	59 (72,0%)

Хрипота в грудях	60 (73,2%)
Загальна слабкість	73 (89,0%)
Зниження апетиту	45 (54,9%)
Лихоманка	15 (18,3%)

Малюнок 2.3



Переважаюча кількість хворих вказувала на той факт, що перебіг ХОЗЛ погіршився після перенесеної інфекції COVID19. 60 пацієнтів (75,6%) відмітили те, після перенесеної коронавірусної інфекції у пацієнтів спостерігалось посилення задихки, у 57 пацієнтів (69,5%) почастишали епізоди кашлю, посилення загальної слабкості відмічають 76 пацієнтів (92,7%). Натомість посилення дискомфорту та хрипоті у грудній клітці відмічають 14 (17,1%) та 16 (19,5%) пацієнтів відповідно. Слід звернути увагу на той факт, що в переважній більшості хворих 65,4% було діагностовано ознаки метаболічного синдрому (таб 2.3.).

Таблиця 2.3

Посилення симптомів ХОЗЛ після перенесеної коронавірусної інфекції

Симптом	Кількість пацієнтів, у яких посилювався симптоми
Задишка	60 пацієнтів (75,6%)
Кашель	57 пацієнтів (69,5%)
Загальна слабкість	76 пацієнтів (92,7%)
Дискомфорт у грудній клітці	14 пацієнтів (17,1%)
Хрипота у грудній клітці	16 пацієнтів (19,5%)

Аналіз супутньої патології показав, що у пацієнтів старших вікових груп загострення хронічного обструктивного захворювання легень перебігало на тлі хронічних захворювань. Так у всіх 82 пацієнтів (100%) була діагностована ішемічна хвороба серця, у 40 (49,12%) пацієнтів було виявлено фібриляцію передсердь, 24 хворих в анамнезі вказували на перенесений інфаркт міокарду, у 78 пацієнтів була артеріальна гіпертензія (симптоматична або есенціальна) у 6-х хворих були наслідки перенесеного ГПМК, у 68 пацієнтів (82,46%) - захворювання сечовивідних шляхів, у 37 пацієнтів (45,61%) - хвороби жовчовивідних шляхів і підшлункової залози, у 10 пацієнтів (12,3%) – цукровий діабет. (таб. 2.4).

Таблиця 2.4

Супутня патологія у пацієнтів з ХОЗЛ

Супутня патологія	Кількість хворих
Ішемічна хвороба серця	82 пацієнтів (100%)
Фібриляція передсердь	40 пацієнтів (49,12%)

Інфаркт міокарда в анамнезі	24 пацієнтів (19,3%)
Артеріальна гіпертензія	78 пацієнтів (94,7%)
ГПМК	6 пацієнтів (7%)
Захворювання сечовивідних шляхів	68 пацієнтів (82,46%)
Захворювання жовчовивідних шляхів і підшлункової залози	37 пацієнтів (45,61%)
Цукровий діабет	10 пацієнтів (12,3%)

Розподіл хворих за стадіями ХОЗЛ було наступним: 1 стадія – 7 хворих (8,54%), 2 стадія – 39 хворих (47,56%), 3 стадія – 20 хворих (24,39%), 4 стадія – 16 хворих (19, 51%) (таб 2.5)

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за стадіями ХОЗЛ

Стадія ХОЗЛ	Кількість пацієнтів
1 стадія	7 (8,54%)
2 стадія	39 (47,56%)
3 стадія	20 (24,39%)
4 стадія	16 (19,51%)

Малюнок 2.4



Також ми досліджували ризик несприятливих подій в залежності від віку пацієнтів. Пацієнтів було поділено на 2 групи: зрілий вік (17 пацієнтів-20,7%) та літній і старечий вік (65 пацієнтів-79,3%). Аналізувались такі характеристики як ві хворих тривалість захворювання, ІР, частота загострень ХОЗЛ на 1 рік та значення за шкалою задишки та САТ (таб.2.6).

Таблиця 2.6

Характеристика хворих на ХОЗЛ залежно від ризику несприятливих подій

	Зрілий (n=17)	Літній та старечий вік (n=65)
Вік хворих	49±2,1	68±1,5
Тривалість захворювання	14±3,65	18±4,12
ІПР	22±8,76	28±9,15
Частота загострень	1	2

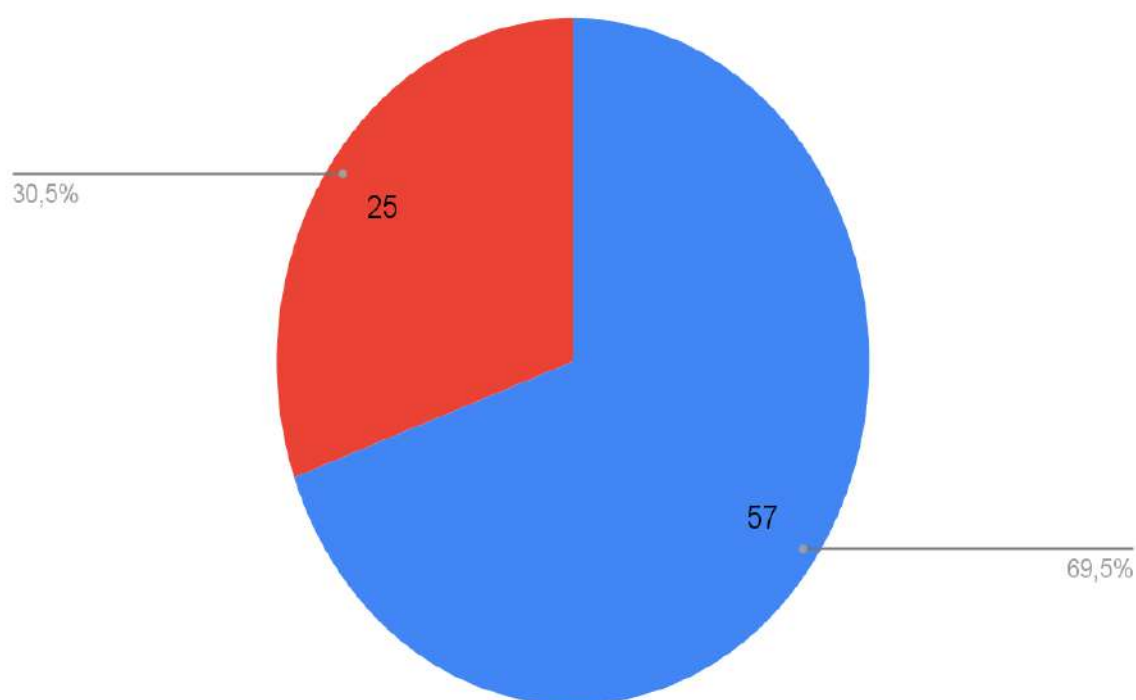
Шкала задишки	$1,8 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,6$
CAT	$12 \pm 2,3$	$15 \pm 1,9$

Звертає на себе увагу, що всі показники були вищі у групі пацієнтів літнього та старечого віку. Тривалість ХОЗЛ була вищою у групі літніх пацієнтів (18 років) ніж у групі пацієнтів зрілого віку (14 років) у 1,28 рази. ПІР був вищим у групі літніх пацієнтів (28 пачко-років) ніж у групі пацієнтів зрілого віку (22 пачко-років) у 1,27 рази. Частота загострень була у два рази частіше в групі пацієнтів літнього та старечого віку ніж у пацієнтів зрілого віку. Бал за шкалою задишки у літніх пацієнтів (2,2 бали) був дещо вищий ніж у пацієнтів зрілого віку (1,8 бали). Бал за САТ у групі пацієнтів літнього та старечого віку становив 15 балів і перевищував в 1,25 рази показники пацієнтів зрілого віку.

В залежності від наявної коморбідної патології хворих було розподілено на 2 групи. Першу групу склало 37 хворих на ХОЗЛ (підтвердженими даними анамнезу, клінічною картиною, рентгенологічними, функціональними методами діагностики) легкого і середнього ступеня тяжкості захворювання в стадії стабільного перебігу.

Другу групу склали 45 хворих – на ХОЗЛ у яких було виявлено не менше 3-х критеріїв метаболічного синдрому (МС) (мал. 2.5).

Розподіл хворих з ХОЗЛ та ХОЗЛ+МС



РОЗДІЛ 3. ОТРИМАНІ РЕЗУЛЬТАТИ

Отже, після того як ми поділили пацієнтів та групу з ХОЗЛ (37 пацієнтів) та групу ХОЗЛ+МС (45 пацієнтів), ми проводили детальний аналіз скарг. Було виявлено, що у пацієнтів з ХОЗЛ та МС були сильніше виражені такі скарги як слабкість, задишка при незначному фізичному та звичайному навантаженні та задишка в спокої (таб 3.1).

Таблиця 3.1

Характеристика основних скарги та об'єктивних даних у хворих на ХОЗЛ та ХОЗЛ+МС

	ХОЗЛ (n=37)	ХОЗЛ+МС(n=45)
Слабкість	+	++
Кашель сухий	+	+
Кашель вологий	+	+
Задишка при незначному фізичному навантаженні	+	++
Задишка при звичайному навантаженні	+	++
Задишка в спокої	+	++
Гіпертермія	+	+

Також нашою метою було порівняти деякі показники між групою пацієнтів з ХОЗЛ без МС та з ХОЗЛ+МС. Ми аналізували такі показники як рівень глюкози крові натще, ЧСС, ІМТ, ІПР та SatO2 (таб 3.2).

Таблиця 3.2

Дані клінічного обстеження хворих на ХОЗЛ та в поєднанні з метаболічним синдромом

Критерії	Mean±SD	
	Контрольна група (ХОЗЛ без МС)(n=37)	Основна група (ХОЗЛ+ МС)(n=45)
Вік, років	61,49±10,12	56,7±7,6
Стать (ч/ж)	30/7	20/5
ІКЧ (пачка/років)	25,08±8,46	24±10,95
ІМТ, кг/м ²	25,61±1,71	30,27±1,28*
Глюкоза ммоль/л	4,76±0,37	6,6±0,72*
ЧД дих.рух./хв.	19,98±1,86	20,15±2,05
ЧСС уд./хв.	91±13,71	95,75±14,99
SatO ₂ , %	95,15±1,71	93,42±2,12
ОФВ ₁ , %	58±1,0	53±0,9*
ФЖЄЛ, %	67,3±1,30	61,60±1,50*
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, %	62,87±1,98	56,14±2,12*
ЖЄЛ, %	81,5±1,45	77,3±1,65

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2 гр

При порівнянні стаж паління був високий у пацієнтів обох груп.

Значення ІМТ було статично достовірно вищим у основній групі (30,27) ніж у контрольній групі (25,61) у 1,18 рази ($p < 0,05$).

Рівень глюкози натще був статично достовірно вищим у основній групі (6,6 ммоль/л) ніж у контрольній групі (4,76 ммоль/л) у 1,38 рази ($p < 0,05$)

Пацієнтам проводилось визначення основних показників ліпідограми (загальний холестерин, тригліцериди та ЛПНЩ), а також визначення С-реактивного білка в крові. Для аналізу даних, ми поділили пацієнтів на 2 групи:

контрольну групу, яка включає пацієнтів з ХОЗЛ без МС та основну групу, яка включає пацієнтів з ХОЗЛ та супутнім МС. Дані ліпідограми та С-реактивного білка зазначені нижче (таб 3.3), (мал 3.1), (мал.3.2).

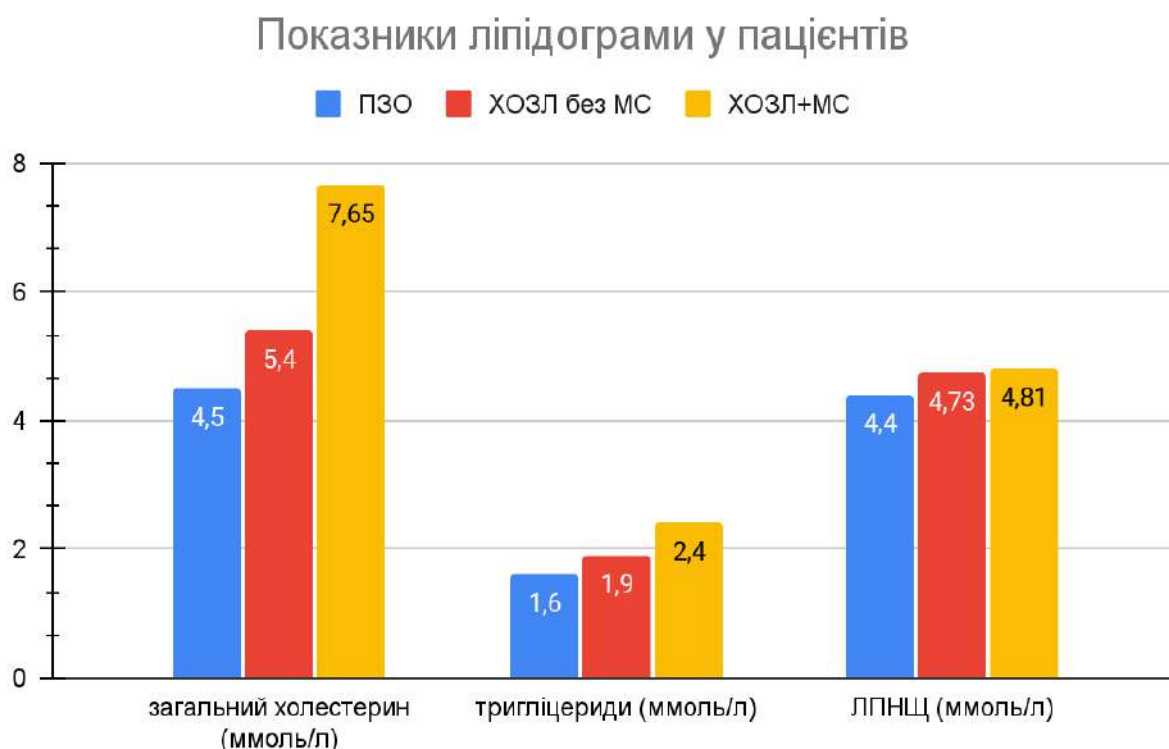
Таблиця 3.3

Деякі показники ліпідограми та СРБ у практично здорових осіб, хворих на ХОЗЛ та в поєднанні з метаболічним синдромом

	ПЗО (п=32)	Контрольна група (ХОЗЛ без МС)(п=37)	Основна група (ХОЗЛ+МС) (п=45)
загальний холестерин (ммоль/л)	4,5±0,13	5,4±0,2* **	7,65±0,15* **
тригліцериди (ммоль/л)	1,6±0,1	1,9±0,12* **	2,4±0,12* **
ЛПНЩ (ммоль/л)	4,4±0,11	4,73±0,14	4,81±0,17*
С-реактивний білок (мг/л)	5,1±0,16	8,8±0,21* **	10,7±0,14* **

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та ПЗО, 2гр та ПЗО,

** – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2 гр.



Рівень загального холестерину в контрольній групі (5,4 ммоль/л) був статистично достовірно вищий у 1,2 рази ніж у групі практично здорових (4,5 ммоль/л) ($p < 0,005$). В основній групі рівень холестерину перевищував показники практично здорових осіб у 1,7 рази ($p < 0,005$), а також у 1,41 разів вище ($p < 0,005$) ніж в контрольній групі.

Рівень тригліцеридів в контрольній групі (1,9 ммоль/л) був статистично достовірно вищий ніж у групі практично здорових (1,6 ммоль/л) ($p < 0,005$), у 1,19 рази. Щодо рівня тригліцеридів в основній групі то показники перевищували показники в групі практично здорових осіб у 1,5 рази ($p < 0,005$), а також у 1,26 разів вище ($p < 0,005$) ніж в контрольній групі.

Визначалося також збільшення рівня ЛПНЩ як в основній так контрольній групі, ($p < 0,005$) щодо практично здорових осіб, але без достовірної різниці між самими групами.

Рівень С-реактивного білка в контрольній групі (8,8 мг/л) був вищий у 1,73 рази ніж у групі практично здорових (5,1 мг/л) ($p < 0,005$). В основній групі рівень

СРБ перевищував показники практично здорових осіб у 2,07 рази ($p<0,005$), а також у 1,27 разів вище ($p<0,005$) ніж в контрольній групі.

Малюнок 3.2



Всім пацієнтам під час поступленні або в перші дні госпіталізації проводилась комп'ютерна спірографія. Хворим на ХОЗЛ проводили бронходилатаційний тест із β_2 -агоністами короткої дії. Оцінювались такі показники як ЧД, ДО, ХОД, ЖЄЛ, ФЖЄЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЄЛ, та МВЛ (таб 3.4).

Таблиця 3.4

Показники функції зовнішнього дихання у практично здорових осіб, хворих на ХОЗЛ та в поєднанні з метаболічним синдромом

	Практично здорові особи (ПЗО) (n=32)	Контрольна група (ХОЗЛ) (n=37)	Основна група (ХОЗЛ+МС) (n=45)
ЧД (дих.рух./хв.)	16,01±0,2	21,0±0,3*	25,0±0,4* **

ДО (мл)	0,6±0,002	0,56±0,002*	0,51±0,002* **
ХОД%	103±1,2	120±1,2*	128±1,3* **
ЖЄЛ%	92±1,1	81,5±2,5*	78,3±1,0*
ФЖЄЛ%	90,5±1,0	67,3±1,3*	61,6±1,5* **
ОФВ1%	88±0,6	58±1,0*	53±0,9* **
ОФВ1/ФЖЄЛ%	80,2±3,0	64,1±2,3*	54,4±2,5* **
МВЛ%	73,7±1,0	65,5±1,2*	60,2±1,2* **

* – відмінності достовірні, $p<0,05$, між показниками 1 та ПЗО, 2гр та ПЗО,

** – відмінності достовірні, $p<0,05$, між показниками 1 та 2 гр.

Значення ЧД в контрольній групі (19,0 дих.рух./хв.) був статично достовірно вищим ніж у групі ПЗО (16,01 дих.рух./хв.) у 1,31 рази вищим. В основній групі (21,0 дих.рух./хв.) був статично достовірно вищим ніж у групі ПЗО (16,01 дих.рух./хв.) у 1,51 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,19 рази ($p<0,05$).

Значення ДО в контрольній групі (0,56 мл) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (0,6 мл) у 1,1 рази нижче. В основній групі (0,51 мл) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (0,6 мл) у 1,17 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,09 рази ($p<0,05$).

Значення ХОД в контрольній групі (120%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (103%) у 1,16 рази нижче. В основній групі (128%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (103%) у 1,24 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,06 рази ($p<0,05$).

Значення ЖЄЛ в контрольній групі (81,5%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (92%) у 1,1 рази нижче. В основній групі (78,3%) був

достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (92%) у 1,13 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була не суттєвою.

Значення ФЖЄЛ в контрольній групі (67,3%) було статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (90,5%) у 1,34 рази нижче. В основній групі (61,6%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (90,5%) у 1,46 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,09 рази ($p<0,05$).

Значення ОФВ1 в контрольній групі (58%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (88%) у 1,51 рази. В основній групі (53%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (88%) у 1,66 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,09 рази ($p<0,05$).

Значення ОФВ1/ФЖЄЛ в контрольній групі (64,1%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (80,2%) у 1,25 рази. В основній групі (54,4%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (80,2%), у 1,47 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,17 рази ($p<0,05$).

Значення МВЛ в контрольній групі (65,5%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (73,7%) у 1,12 рази. В основній групі (60,2%) був статично достовірно нижчим ніж у групі ПЗО (73,7%) у 1,22 рази ($p<0,05$). Різниця між контрольною та основною групами була у 1,08 рази ($p<0,05$).

Також нашим завданням було розрахувати індекс коморбідності Чарлсона для оцінки коморбідності та прогнозування летальності. Ми окремо розрахували індекс коморбідності Чарлсона для пацієнтів контрольної групи та основної групи (таб 3.5).

Таблиця 3.5

Індекс коморбідності Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI)

Значення індексу коморбідності Чарлсона	ХОЗЛ		ХОЗЛ+МС	
	1 група (зрілий вік) (n=8)	2 група (літній та старечий вік) (n=29)	3 група (зрілий вік) (n=9)	4 група (літній та старечий вік) (n=36)

	3,8±0,5	7,2±0,7*	4,3±0,6	7,9±0,8*
--	---------	----------	---------	----------

* – відмінності достовірні, $p < 0,05$, між показниками 1 та 2 групи і 3 та 4 групи

Показник індексу коморбідності Чарлсона був статично достовірно вищим у 1,89 рази у контрольній групі серед пацієнтів літнього віку (7,2) ніж у пацієнтів зрілого віку (3,8) ($p < 0,05$).

Показник індексу коморбідності Чарлсона був статично достовірно вищим у 1,83 рази у основній групі серед пацієнтів літнього віку (7,9) ніж у пацієнтів зрілого віку (4,3) ($p < 0,05$).

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХОЗЛ є одним з найчастіших захворювань дихальної системи, яке при неналежному лікуванні викликає виникнення дихальної недостатності. З початком пандемії Covid-19 пацієнти з ХОЗЛ зазнали особливої шкоди через підвищення частоти ускладнень з боку дихальної системи.

Згідно різних літературних джерел, важкий перебіг коронавірусної інфекції у 2-5 разів вищий у пацієнтів з ХОЗЛ через виникнення дихальної недостатності та потреби у інтенсивній терапії.

Зважаючи на те, що вплив коронавірусної інфекції ще не вивчений в довгостроковій перспективі, метою магістерської роботи було визначити фактори ризику розвитку дихальної недостатності у пацієнтів з ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, з урахуванням впливу супутнього МС та визначити клініко-патогенетичні особливості.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості перебігу ХОЗЛ у хворих які перенесли коронавірусну інфекцію.
2. Визначити поширеність і клінічні прояви дихальної недостатності у таких пацієнтів.
3. Проаналізувати роль супутніх захворювань у формуванні ускладнень.
4. Встановити прогностичні фактори ризику розвитку дихальної недостатності.
5. Дослідити вплив основних коморбідних станів (серцево-судинні, метаболічні, ниркові захворювання) на клінічний перебіг ДН.
6. Розробити практичні рекомендації щодо моніторингу та профілактики дихальної недостатності в цій когорті пацієнтів.

В основі даної магістерської роботи лежить ретроспективний аналіз історій хвороби 58 пацієнтів з ХОЗЛ, які знаходились на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні №2 ОКНП ЛШМД м. Чернівці в 2021-2024рр та 24 амбулаторних карток.

Дизайн дослідження включав 3 етапи: I етап – ретроспективний аналіз 82 історія хвороб пацієнтів хворих на ХОЗЛ, які перенесли ковід ; II етап – скринінг пацієнтів хворих на ХОЗЛ, які перенесли ковід на предмет коморбідності з метаболічним синдром, визначення частоти їх виникнення та структури коморбідності;. III етап – спостереження у динаміці лікування пацієнтів тривалістю 30 днів після лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики – ICH GCP (1996 р.), конвенцією ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), Міжнародним керівництвом щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей в якості досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organization of Medical Sciences – CIOMS; наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., Закону України «Про лікарські засоби» та Наказу МОЗ України від 23.09.2009 №690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» та змін до нього № 523 від 12.07.2012 р., № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015.

Діагноз ХОЗЛ встановлювався згідно з наказом МОЗ України наказом МОЗ України № 555 від 27 червня 2013 року, 20.09.2024 № 1610 та рекомендаціями Американського респіраторного товариства, Європейського респіраторного товариства (GOLD, 2013).

Ступінь обструкції дихальних шляхів встановлювали за класифікацією GOLD, 2008 перегляду 2025 року:

GOLD 1 (легкий перебіг): $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70 \%$; $\text{ОФВ}_1 > 80 \%$ від належних величин.

GOLD 2 (середньотяжкий перебіг): $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 70 \%$; $50 \% < \text{ОФВ}_1$

<80 % від належних величин.

GOLD 3 (тяжкий перебіг): ОФВ_i/ФЖЕЛ < 70 %; 30 % < ОФВ_i < 50 % від належних величин.

GOLD 4 (вкрай тяжкий перебіг): ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70 %; ОФВ₁ < 30 % від належних величин.

Усі розрахункові показники оцінювали через 30 хв після інгаляції 400 мкг сальбутамолу у формі дозованого аерозолу із використанням спейсера.

Метаболічний синдром діагностувався згідно з Настановою МОЗ 00498, Найбільш часто пацієнти скаржились на задишку - 79 хворих, часто експіраторного або змішаного генезу, яка посилювалась при розширенні рухового режиму, кашель з виділенням слизового або слизово-гнійного харкотиння - 73 хворих, що погано відхаркувалось, відчуття дискомфорту в грудній клітці - 59 хворих, хрипоту в грудях - 60 хворих, а також загальну слабкість - 73 хворих та зниження апетиту - 45 хворих. Звертає увагу на себе той факт, що лише в невеликій групі пацієнтів була лихоманка - 15 хворих

Переважна кількість хворих вказувала на той факт, що перебіг ХОЗЛ погіршився після перенесеної інфекції COVID19. 60 пацієнтів (75,6%) відмітили те, що після коронавірусної інфекції відмічають наростання задишки, у 57 пацієнтів (69,5%) почастишали епізоди кашлю, посилення загальної слабкості відмічають 76 пацієнтів (92,7%).

У ході проведеного дослідження встановлено, що наявність метаболічного синдрому (МС) у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які перенесли COVID-19, значно підвищує ризик розвитку та прогресування дихальної недостатності (ДН). Проаналізовані клінічні, лабораторні та інструментальні показники свідчать про наявність взаємозв'язку між порушенням метаболічної гомеостазу та тяжкістю ураження дихальної системи.

Чижова В.П. (2025) в своїх дослідженнях вказує на те, що в осіб середнього віку зміни, що виникли після COVID-19, частіше супроводжуються високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу в найближчі 10 років (за

опитувальником FINDRISK) та поєднуються із розвитком дисліпідемії та кардіоваскулярним ризиком. Такі зміни можуть відігравати роль негативного фону для розвитку мікроангіопатії на фоні дисметаболічних зрушень (переддіабету та ЦД 2-го типу), особливо в осіб віком 60 років і більше.

Рівні загального холестерину та тригліцеридів контрольній групі був статистично достовірно вищі ніж у групі практично здорових ($p < 0,005$). В основній групі рівні холестерину та тригліцеридів перевищували показники практично здорових осіб а також пацієнтів у контрольній групі.

Визначалося також збільшення рівня ЛПНЩ як в основній так контрольній групі, ($p < 0,005$) щодо практично здорових осіб, але без достовірної різниці між самими групами.

Рівень С-реактивного білка в контрольній групі був вищий ніж у групі практично здорових ($p < 0,005$). В основній групі рівень СРБ перевищував показники практично здорових осіб та пацієнтів у контрольній групі. С-реактивний білок (СРБ) є важливим маркером системного запалення в організмі, який підвищується в разі активації запальних процесів. У пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) рівень СРБ зазвичай підвищений, що свідчить про наявність хронічного запалення не тільки в легенях, а й в інших органах. Це запалення може мати серйозні наслідки, впливаючи на прогресування захворювання та розвиток супутніх ускладнень. У пацієнтів із ХОЗЛ, навіть на стадіях без явних загострень, рівень СРБ часто перевищує норму. Це пов'язано з тим, що ХОЗЛ спричиняє хронічне запалення в дихальних шляхах, яке, у свою чергу, активує системні запальні механізми.

Коли метаболічний синдром поєднується з ХОЗЛ, запальні процеси стають ще більш вираженими. Це відбувається через системне запалення, яке поглиблюється на тлі порушень обміну речовин і кардіоваскулярних проблем. Причина цього полягає в накладенні двох запальних процесів: одного, пов'язаного з ХОЗЛ, і другого — з метаболічними порушеннями, що характерні для МС. Ці фактори разом сприяють більш вираженому системному запаленню, яке негативно впливає не лише на функцію легень, але й на серцево-судинну

систему, підвищуючи ризик розвитку інсультів, інфарктів та інших серцево-судинних ускладнень. Згідно досліджень останніх років високий рівень СРБ також асоціюється з погіршенням прогнозу та збільшенням ризику ускладнень, таких як серцево-судинні захворювання (ССЗ). За деякими даними, у пацієнтів з ХОЗЛ і МС серцево-судинні ускладнення розвиваються частіше, ніж у тих, хто має лише одне з цих захворювань.

Дослідження проведені Лемко О.І.(2025), Феценко Ю.І. та ін. вказують на те, що хронічне обструктивне захворювання легень це мультифакторне захворювання із системними позалегеневими проявами і високим рівнем коморбідності. Переважна більшість хворих, у кого діагностовано ХОЗЛ належить до пацієнтів зрілого та похилого віку. Індекс Чарльстона (Charlson Comorbidity Index) є інструментом для оцінки тяжкості супутніх захворювань у пацієнтів і прогнозування ризику смерті через наявність різних хронічних патологій. Індекс дозволяє комбінувати всі ці фактори, даючи змогу лікарям визначати загальний рівень ризику. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) часто супроводжується численними супутніми патологіями, такими як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та інші. Індекс Чарльстона дозволяє оцінити загальний ризик пацієнтів з ХОЗЛ, враховуючи їх коморбідність. Показник індексу коморбідності Чарлсона в групі пацієнтів зрілого віку складав $3,8 \pm 0,5$ а у хворих літнього віку у складав $7,2 \pm 0,7$

Ситуація значно погіршується коли до ХОЗЛ приєднується метаболічний синдром. Наявність таких факторів, як ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія, що суттєво збільшує навантаження на організм і підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсультів, інфарктів та інших серйозних ускладнень. У хворих зрілого віку ІЧ $4,3 \pm 0,6$ що достовірно вище показників контрольної групи. У пацієнтів літнього віку індекс Чарльстона також вищий і складає $7,9 \pm 0,8$, без достовірної відмінності з пацієнтами контрольної групи.

У пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, спостерігається погіршення перебігу основного захворювання, що проявляється підсиленням

бронхообструкції, збільшенням частоти загострень та наростанням дихальної недостатності. Комплексне порівняння показників функції зовнішнього дихання у трьох групах — практично здорових осіб (ПЗО), хворих на ХОЗЛ без МС (контрольна група) та хворих на ХОЗЛ з поєднаним МС (основна група) — дозволило виявити закономірності поглиблення респіраторної дисфункції за наявності метаболічних порушень.

У пацієнтів основної групи (ХОЗЛ + МС) достовірно гіршими були показники вентиляційної здатності легень порівняно не лише з ПЗО, а й з контрольною групою. Зокрема, частота дихальних рухів у цій групі досягала $21,0 \pm 0,4$ /хв, що значно перевищувало відповідні значення у ПЗО ($16,01 \pm 0,2$ /хв) та хворих без МС ($19,0 \pm 0,3$ /хв, $p < 0,05$). Одночасно спостерігалось зниження дихального об'єму (ДО): $0,51 \pm 0,002$ мл в основній групі проти $0,56 \pm 0,002$ мл у контрольній і $0,6 \pm 0,002$ мл у ПЗО.

Показники, що характеризують життєву ємність легень (ЖЄЛ) і форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), також зазнали суттєвого зниження: у пацієнтів з ХОЗЛ+МС ФЖЄЛ становила лише $61,6 \pm 1,5\%$, тоді як у хворих без МС — $67,3 \pm 1,3\%$, і у здорових — $90,5 \pm 1,0\%$. Найбільш показовим є суттєве зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1): $53 \pm 0,9\%$ у хворих з ХОЗЛ+МС проти $58 \pm 1,0\%$ у хворих без МС і $88 \pm 0,6\%$ у здорових осіб, що свідчить про прогресування обструктивного синдрому.

Крім того, співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ знизилось до $54,4 \pm 2,5\%$ в основній групі, тоді як у контрольній воно становило $64,1 \pm 2,3\%$, а в ПЗО — $80,2 \pm 3,0\%$. Зниження максимальної вентиляції легень (МВЛ) у групі ХОЗЛ+МС до $60,2 \pm 1,2\%$ також є маркером вираженої вентиляційної недостатності. Зниження показників бронхіальної прохідності у хворих на тлі МС можна пояснити не тільки розвитком легеневої, серцевої недостатності, але й впливом метаболічних порушень. Це підтверджується достовірними змінами ОФВ1. У хворих 2-ї групи при приєднанні МС верифіковані дихальні порушення змішаного типу (обструктивні і рестриктивні), на відміну від групи порівняння (ізолюване ХОЗЛ), де були переважно виявлені зміни обструктивного типу.

Рестриктивні порушення пов'язані з приєднанням абдомінального ожиріння (що є складовою МС) та підтверджується даними літератури

Таким чином, наявність метаболічного синдрому у хворих на ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, асоціюється з більш тяжкими порушеннями функції зовнішнього дихання, що свідчить про його ключову роль у патогенезі прогресуючої дихальної недостатності. Комбінований вплив обструктивного синдрому, метаболічних порушень (інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння, гіперліпідемії) та наслідків вірусного ураження легеневої тканини формує несприятливий фон для відновлення респіраторної функції

Дихальна недостатність є поширеним ускладненням у цієї когорти хворих. За коморбідного перебігу з метаболічним синдромом у 68% хворих визначається обструктивно-рестриктивний тип дихальних порушень.

До основних прогностичних факторів ризику розвитку дихальної недостатності належать: похилий вік, наявність коморбідних станів, високий рівень системного запалення, зниження функції зовнішнього дихання (за показниками ФЗД), а також перенесений середньотяжкий і тяжкий перебіг COVID-19.

Коморбідні стани, особливо серцево-судинні, метаболічні асоціюються з більш тяжким клінічним перебігом дихальної недостатності, частішою потребою в оксигенотерапії та підвищеним ризиком повторних госпіталізацій.

Таким чином, проведене дослідження дозволило встановити, що розвиток дихальної недостатності у пацієнтів з ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, є мультифакторним процесом, що обумовлюється як тяжкістю перебігу вірусної інфекції, так і наявністю супутніх захворювань. Основними детермінантами ризику виявлено високий ступінь бронхообструкції, порушення вентиляційної функції легень, системне запалення, а також коморбідні стани — зокрема, метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу та ішемічна хвороба серця. Значне підвищення рівня маркерів системного запалення, зокрема С-реактивного білка, у пацієнтів з поєднаною патологією свідчить про посилення запальної відповіді, що сприяє більш ранньому розвитку

та тяжчому перебігу дихальної недостатності.

Отримані результати підкреслюють важливість всебічної оцінки соматичного статусу хворих з ХОЗЛ після перенесеного COVID-19, з особливою увагою до супутніх захворювань. Комплексний підхід до діагностики та моніторингу таких пацієнтів дозволяє своєчасно виявляти осіб із підвищеним ризиком розвитку дихальної недостатності, що, у свою чергу, відкриває можливості для раннього втручання, індивідуалізованої терапії та підвищення ефективності реабілітаційних заходів.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із ХОЗЛ, які перенесли COVID-19, спостерігається погіршення перебігу основного захворювання, що проявляється підсиленням бронхообструкції, збільшенням частоти загострень та наростанням дихальної недостатності.
2. Дихальна недостатність є поширеним ускладненням у цієї когорти хворих. За коморбідного перебігу з метаболічним синдромом у 68% хворих визначається обструктивно-рестриктивний тип дихальних порушень.
3. Супутні захворювання, зокрема наявність метаболічного синдрому, відіграють значну роль у погіршенні клінічного перебігу у пацієнтів із ХОЗЛ після перенесеного COVID-19.
4. До основних прогностичних факторів ризику розвитку дихальної недостатності належать: похилий вік, наявність коморбідних станів, високий рівень системного запалення, зниження функції зовнішнього дихання (за показниками ФЗД), а також перенесений середньотяжкий і тяжкий перебіг COVID-19.
5. Коморбідні стани, особливо серцево-судинні, метаболічні асоціюються з більш тяжким клінічним перебігом дихальної недостатності, частішою потребою в оксигенотерапії та підвищеним ризиком повторних госпіталізацій.
6. Пацієнтам із ХОЗЛ після перенесеної коронавірусної інфекції, рекомендовано регулярне функціональне обстеження, раннє виявлення ознак гіпоксемії, оптимізацію лікування коморбідних станів та індивідуалізований підхід до реабілітації

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med.* 2020 May;166:105938. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32250871.
2. Soriano JB, Polverino F, Cosio BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J.* 2018 Dec 6;52(6):1801448. doi: 10.1183/13993003.01448-2018. PMID: 30309976.
3. Ferrera MC, Labaki WW, Han MK. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annu Rev Med.* 2021 Jan 27;72:119-134. doi: 10.1146/annurev-med-080919-112707. PMID: 33502902; PMCID: PMC8011854.
4. Kahnert K, Jörres RA, Behr J, Welte T. The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Dtsch Arztebl Int.* 2023 Jun 23;120(25):434-444. doi: 10.3238/arztebl.m2023.027. PMID: 36794439; PMCID: PMC10478768.
5. Lu W, Aarsand R, Schotte K, Han J, Lebedeva E, Tsoy E, Maglakelidze N, Soriano JB, Bill W, Halpin DMG, Rivera MP, Fong KM, Kathuria H, Yorgancıoğlu A, Gappa M, Lam DC, Rylance S, Sohal SS. Tobacco and COPD: presenting the World Health Organization (WHO) Tobacco Knowledge Summary. *Respir Res.* 2024 Sep 11;25(1):338. doi: 10.1186/s12931-024-02961-5. PMID: 39261873; PMCID: PMC11391604.
6. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Jun 2;10:995-1013. doi: 10.2147/COPD.S82518. PMID: 26082624; PMCID: PMC4459624.
7. Principe R, Zagà V, Martucci P, Di Michele L, Barbetta C, Serafini A, Cattaruzza MS, Giacomozzi C. Smoking cessation in the management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): narrative review and recommendations. *Ann Ist Super Sanita.* 2024 Jan-Mar;60(1):14-28. doi: 10.4415/ANN_24_01_04. PMID: 38920255.
8. Xu J, Zeng Q, Li S, Su Q, Fan H. Inflammation mechanism and research

progress of COPD. *Front Immunol.* 2024 Aug 9;15:1404615. doi: 10.3389/fimmu.2024.1404615. PMID: 39185405; PMCID: PMC11341368.

9. Guo P, Li R, Piao TH, Wang CL, Wu XL, Cai HY. Pathological Mechanism and Targeted Drugs of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022 Jul 12;17:1565-1575. doi: 10.2147/COPD.S366126. PMID: 35855746; PMCID: PMC9288175.

10. Polosukhin VV, Richmond BW, Du RH, Cates JM, Wu P, Nian H, Massion PP, Ware LB, Lee JW, Kononov AV, Lawson WE, Blackwell TS. Secretory IgA Deficiency in Individual Small Airways Is Associated with Persistent Inflammation and Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Apr 15;195(8):1010-1021. doi: 10.1164/rccm.201604-0759OC. PMID: 27911098; PMCID: PMC5422646.

11. Negewo NA, Gibson PG, McDonald VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology.* 2015 Nov;20(8):1160-71. doi: 10.1111/resp.12642. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26374280.

12. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol.* 2020 Feb 10;82:413-431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31730394; PMCID: PMC7193187.

13. Huang X, Mu X, Deng L, Fu A, Pu E, Tang T, Kong X. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 May 27;14:1139-1158. doi: 10.2147/COPD.S203215. PMID: 31213794; PMCID: PMC6549659.

14. Wu J, Meng W, Ma Y, Zhao Z, Xiong R, Wang J, Zhao R, Zeng H, Chen Y. Early smoking lead to worse prognosis of COPD patients: a real world study. *Respir Res.* 2024 Mar 25;25(1):140. doi: 10.1186/s12931-024-02760-y. PMID: 38528530; PMCID: PMC10964646.

15. MacIntyre N, Huang YC. Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 May 1;5(4):530-5. doi: 10.1513/pats.200707-088ET. PMID: 18453367; PMCID: PMC2645331.

16. Kherad O, Bridevaux PO, Kaiser L, Janssens JP, Rutschmann OT. Is Acute Exacerbation of COPD (AECOPD) Related to Viral Infection Associated with Subsequent Mortality or Exacerbation Rate? *Open Respir Med J.* 2014 Apr 4;8:18-21.

doi: 10.2174/1874306401408010018. PMID: 24799967; PMCID: PMC4009736.

17. Ritchie AI, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med*. 2020 Sep;41(3):421-438. doi: 10.1016/j.ccm.2020.06.007. PMID: 32800196; PMCID: PMC7423341.

18. Ni L, Chuang CC, Zuo L. Fine particulate matter in acute exacerbation of COPD. *Front Physiol*. 2015 Oct 23;6:294. doi: 10.3389/fphys.2015.00294. PMID: 26557095; PMCID: PMC4617054.

19. Gomes L, Pereira S, Sousa-Pinto B, Rodrigues C. Performance of risk scores in patients with acute exacerbations of COPD. *J Bras Pneumol*. 2023 Oct 30;49(5):e20230032. doi: 10.36416/1806-3756/e20230032. PMID: 37909549; PMCID: PMC10759966.

20. MacIntyre NR. Acute Hypercapnic Respiratory Failure in COPD. *Respir Care*. 2023 Jul;68(7):973-982. doi: 10.4187/respcare.10560. PMID: 37353327; PMCID: PMC10289623.

21. Gómez-Antúnez M, Muíño-Míguez A, Bacete-Cebrián M, Rubio-Rivas M, Lebrón Ramos JM, de Cossío Tejido S, Peris-García JJ, López-Caleya JF, Casas-Rojo JM, Millán Núñez-Cortés J; en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. Patients with COPD hospitalized due to COVID-19 in Spain: a comparison between the first and second wave. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023 May;223(5):298-309. doi: 10.1016/j.rceng.2023.04.002. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37028707; PMCID: PMC10074726.

22. Zamani Rarani F, Zamani Rarani M, Hamblin MR, Rashidi B, Hashemian SMR, Mirzaei H. Comprehensive overview of COVID-19-related respiratory failure: focus on cellular interactions. *Cell Mol Biol Lett*. 2022 Jul 30;27(1):63. doi: 10.1186/s11658-022-00363-3. PMID: 35907817; PMCID: PMC9338538.

23. Lacedonia D, Scioscia G, Santomasi C, Fuso P, Carpagnano GE, Portacci A, Mastroianni F, Larizza G, Sabato E, Profilo E, Resta E, Foschino Barbaro MP, Resta O. Impact of smoking, COPD and comorbidities on the mortality of COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Sep 28;11(1):19251. doi: 10.1038/s41598-021-98749-4.

PMID: 34584165; PMCID: PMC8478875.

24. El-Sayed A, Abdel-Daim MM, Kamel M. Causes of respiratory failure in COVID-19 patients. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Jun;28(23):28825-28830. doi: 10.1007/s11356-021-14200-1. Epub 2021 May 5. PMID: 33954917; PMCID: PMC8099142.

25. Halpin DMG, Vogelmeier CF, Agusti A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021 Nov 1;321(5):L978-L982. doi: 10.1152/ajplung.00386.2021. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34585618; PMCID: PMC8598249.

26. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev*. 2020 Nov 5;29(158):200199. doi: 10.1183/16000617.0199-2020. PMID: 33153991; PMCID: PMC7651840.

27. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Semenova Y, Menzel A, Dadar M, Bjørklund G. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clin Immunol*. 2021 Mar;224:108651. doi: 10.1016/j.clim.2020.108651. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333255; PMCID: PMC7833539.

28. Finnerty JP, Hussain ABMA, Ponnuswamy A, Kamil HG, Abdelaziz A. Asthma and COPD as co-morbidities in patients hospitalised with Covid-19 disease: a global systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2023 Nov 22;23(1):462. doi: 10.1186/s12890-023-02761-5. PMID: 37993829; PMCID: PMC10664669.

29. Lee SC, Son KJ, Han CH, Park SC, Jung JY. Impact of COPD on COVID-19 prognosis: A nationwide population-based study in South Korea. *Sci Rep*. 2021 Feb 12;11(1):3735. doi: 10.1038/s41598-021-83226-9. PMID: 33580190; PMCID: PMC7880985.

30. Montiel-Lopez F, Rodríguez-Ramírez D, Miranda-Márquez MC, Cassou-Martínez M, Perea-Gutiérrez H, Hernández-Pérez A, Martínez Gómez ML, Sansores RH, Hernández-Zenteno R, Pérez-Padilla R, Ramírez-Venegas A. Prevalence, attitude, knowledge, and risk perception towards COVID-19 in COPD patients associated to biomass exposure. *Int J Environ Health Res*. 2023 Feb;33(2):170-179. doi:

10.1080/09603123.2021.2013449. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34965789.

31. Nishioki T, Sato T, Okajima A, Motomura H, Takeshige T, Watanabe J, Yae T, Koyama R, Kido K, Takahashi K. Impact of the COVID-19 pandemic on COPD exacerbations in Japanese patients: a retrospective study. *Sci Rep*. 2024 Feb 2;14(1):2792. doi: 10.1038/s41598-024-53389-2. PMID: 38307984; PMCID: PMC10837154.

32. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. PMID: 32817205; PMCID: PMC7424116.

33. Jeong JS, Kim JS, You YS, Yeom SW, Lee YC. COPD is a risk factor for COVID-19, but does not confer increased severity of the disease. *Respir Med*. 2021 Nov-Dec;189:106640. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106640. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34627008; PMCID: PMC8492002.

34. Stridsman C, Vanfleteren LEGW, Konradsen JR, Axelsson Fisk S, Pedroletti C, Sjöö Y, Syk J, Sterner T, Lindberg A, Tunsäter A, Nyberg F, Ekberg-Jansson A, Karlsson Sundbaum J. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2021 Nov 11;58(5):2101920. doi: 10.1183/13993003.01920-2021. PMID: 34413151; PMCID: PMC8581651.

35. Meza D, Khuder B, Bailey JI, Rosenberg SR, Kalhan R, Reyfman PA. Mortality from COVID-19 in Patients with COPD: A US Study in the N3C Data Enclave. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Aug 13;16:2323-2326. doi: 10.2147/COPD.S318000. PMID: 34413640; PMCID: PMC8370846.

36. Uruma Y, Manabe T, Fujikura Y, Iikura M, Hojo M, Kudo K. Effect of asthma, COPD, and ACO on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Nov 1;17(11):e0276774. doi: 10.1371/journal.pone.0276774. PMID: 36318528; PMCID: PMC9624422.

37. Blank JA, Armstrong-Hough M, Valley TS. Disparities among patients with respiratory failure. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Oct 1;29(5):493-504. doi: 10.1097/MCC.0000000000001079. Epub 2023 Aug 2. PMID: 37641499; PMCID: PMC10599128.

38. Mac Sweeney R, McAuley DF, Matthay MA. Acute lung failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Oct;32(5):607-25. doi: 10.1055/s-0031-1287870. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21989697; PMCID: PMC3601050.

39. Kempker JA, Abril MK, Chen Y, Kramer MR, Waller LA, Martin GS. The Epidemiology of Respiratory Failure in the United States 2002-2017: A Serial Cross-Sectional Study. *Crit Care Explor*. 2020 Jun 10;2(6):e0128. doi: 10.1097/CCE.0000000000000128. PMID: 32695994; PMCID: PMC7314331.

40. Faverio P, De Giacomi F, Bonaiti G, Stainer A, Sardella L, Pellegrino G, Sferrazza Papa GF, Bini F, Bodini BD, Carone M, Annoni S, Messinesi G, Pesci A. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci*. 2019 Jun 10;16(7):967-980. doi: 10.7150/ijms.32752. PMID: 31341410; PMCID: PMC6643124.

41. D'Cruz RF, Kaltsakas G, Suh ES, Hart N. Quality of life in patients with chronic respiratory failure on home mechanical ventilation. *Eur Respir Rev*. 2023 May 3;32(168):220237. doi: 10.1183/16000617.0237-2022. PMID: 37137507; PMCID: PMC10155047.

42. Frazier WD, DaVanzo JE, Dobson A, Heath S, Mati K. Early Initiation of non-invasive ventilation at home improves survival and reduces healthcare costs in COPD patients with chronic hypercapnic respiratory failure: A retrospective cohort study. *Respir Med*. 2022 Aug-Sep;200:106920. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106920. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35834844.

43. Sundh J, Ekström M. Risk factors for developing hypoxic respiratory failure in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Jul 20;12:2095-2100. doi: 10.2147/COPD.S140299. PMID: 28790812; PMCID: PMC5530070.

44. Kneller A, Abadir C, Amadasu O, Matias M, Arnce RD, Beyersdorfer N, Wolff DW, Stahl G, Johnson K, Goade S. COVID-19 and Respiratory Failure: A Retrospective Observational Study From a Rural Midwest Hospital. *Cureus*. 2023 Oct 24;15(10):e47593. doi: 10.7759/cureus.47593. PMID: 38021879; PMCID: PMC10665767.

45. Sundh J, Palm A, Ljunggren M, Emilsson ÖI, Grote L, Cajander S, Li H,

Nyberg F, Ekström M. Risk and outcomes of COVID-19 in patients with oxygen-dependent chronic respiratory failure- a national cohort study. *Respir Med*. 2023 Nov;218:107392. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107392. Epub 2023 Aug 19. PMID: 37598894.

46. Nishimura M. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respir Care*. 2019 Jun;64(6):735-742. doi: 10.4187/respcare.06718. PMID: 31110041.

47. Mina B, Newton A, Hadda V. Noninvasive Ventilation in Treatment of Respiratory Failure-Related COVID-19 Infection: Review of the Literature. *Can Respir J*. 2022 Aug 31;2022:9914081. doi: 10.1155/2022/9914081. PMID: 36091330; PMCID: PMC9453089.