На правах рукописи

Глушкова Татьяна Валерьевна

Состояние респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких

3.1.29. Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уральском научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

Научный руководитель
Доктор медицинских наук, профессор Лещенко Игорь Викторович

Официальные оппоненты:
Визель Александр Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиопульмонологии, заведующий

Зайцев Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства Обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

Ведущая организация:
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» ноября 2024 г. в 14.45 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; www. critub.ru)

Автореферат разослан «____» _____ 20____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, д.м.н. Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Проблема высокой распространенности последствий COVID-19 (COrona VIrus Disease-19) остается актуальной, несмотря на спад заболеваемости во всем мире [WHO, 2024]. С 2019(20) года накоплен весомый опыт наблюдения за больными, перенесшими инфекцию COVID-19, и демонстрирующий озабоченность исследователей относительно продолжительной персистенции симптомов [Parotto M. и соавт., 2023]. В частности, авторами сообщается о вариабельной частоте распространенности постковидного синдрома (от 10% до 50%) [Lai C.C. и соавт., 2023]. Со стороны респираторной системы одной из наиболее распространенных жалоб является одышка, частота ее регистрации составляет от 14% до 35% по данным разных исследований, а жалобы хотя бы на один симптом предъявляют 43 - 62% обследованных больных [Михайлова А.С. и соавт., 2021, Lai C.C. и соавт., 2023,]. Показатели функционального состояния респираторной системы в постковидном периоде демонстрируют, преимущественно, нарушения, обусловленные снижением уровня диффузионной способности легких, измеренной по монооксиду углерода (DLco) [Björsell T. и соавт., 2023]. Спустя 12 месяцев от первых симптомов заболевания у 43,5% пациентов регистрировались значения DLco<80% [Balbi M. и соавт., 2021]. В качестве важного фактора риска острого периода COVID-19, по данным ретроспективного анализа, в отношении прогностического состояния функции респираторной системы, частоты возникновения одышки и формирования остаточных изменений в легочной ткани, подчеркивается значимость тяжести перенесенной инфекции COVID-19 [Guo T. и соавт., 2021, Turner S. и соавт., 2023]. Сложные механизмы гипоксии в остром периоде, эндотелиальная дисфункция, микротромбозы, активация миофибробластов и трансформирующего фактора роста β (TGF-β) с уплотнением внеклеточного матрикса, приводят к формированию патологических изменений в легочной ткани и снижению функции легких [Han X. и соавт., 2021, Islam M.A. и соавт.,

2023,]. Помимо тяжести COVID-19, для прогнозирования последствий заболевания принимается во внимание и объем поражения легочной ткани, однако остается неясным, какой из этих факторов наиболее тесно ассоциирован с последствиями для респираторной системы [Raghu G. и соавт., 2020]. В то же время установлено, что неблагоприятное функциональное состояние респираторной системы в постковидном периоде прогнозируется для пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нуждавшихся в проведении дополнительной кислородной поддержки (в т.ч. высокопоточной оксигенотерапии (ВПО)) и перенесших острый респираторный дистресс – синдром (ОРДС) [Dusart C. и соавт., 2023].

Таким образом, изучение факторов риска неблагоприятных отдаленных исходов для респираторной системы у больных в постковидном периоде, а также их сопоставление с жалобами, результатами функционального исследования и данными лучевого обследования для планирования сроков наблюдения и прогнозирования динамики выявленных нарушений, остается необходимым и актуальным.

Степень разработанности темы исследования

Публикации, посвященные проблеме последствий COVID-19 для здоровья пациента в отделенном периоде, многочисленны, разнообразны по исследуемым группам больных, методам применяемых обследований и длительности наблюдения. С целью систематизации полученных данных в литературе встречаются и такие виды исследований, как систематический обзор и мета-анализ, но полученные результаты требуют дальнейшего обсуждения в проспективе наблюдения [Parotto M. и соавт., 2023]. За время пандемии COVID-19 сформировалась обширная группа больных, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 от бессимптомных форм до крайне тяжелой COVID-19, что делает необходимым дифференцированный подход к пониманию стратегии планирования в отношении каждой из этих групп [Scharf R.E. и соавт., 2023]. Факторы риска развития постковидного синдрома, в целом, схожи, по данным проведенного обзора литературы, и связаны, преимущественно, с особенностями течения острого периода COVID-19, в

меньшей степени – с коморбидными состояниями [Mir T.H. и соавт., 2023]. Однако остается неясным, стоит ли учитывать все факторы риска в совокупности, или одни из них являются приоритетными, а другие – дополнительными. Имеются попытки разработки алгоритмов обследования в постковидном периоде, основанные на различных подходах к оценке первоначального статуса больного в старте наблюдения и длительности наблюдения [Nalbandian A. и соавт., 2021, Karampitsakos T. и соавт., 2023]. Установлено, что часть изменений в легочной паренхиме, регистрируемых компьютерной томографией высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК) у ограниченного круга больных не подвергается обратному развитию [Corsi A. и соавт., 2022]. Несмотря на существующие в литературе многочисленные работы, посвященные проблеме постковидного синдрома, возникает потребность выявления ограниченного, доступного для врача любой специальности, перечня факторов риска неблагоприятного течения постковидного периода у пациентов, завершивших лечение COVID-19 для ранней диагностики патологии респираторной системы, а также определения длительности наблюдения данной категории больных.

Цель исследования

Оценить состояние респираторной системы у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, и определить особенности функциональных и рентгенологических нарушений при 18-месячном наблюдении.

Задачи исследования

1. Дать клинико-функциональную оценку и проанализировать динамику состояния респираторной системы пациентов в течение регулярного 18-месячного наблюдения в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легких.
2. Установить факторы риска, продолжительность функциональных нарушений и десатурации в постковидном периоде.
3. Определить патологические изменения в легких по данным компьютерной томографии у больных при динамическом наблюдении в постковидном периоде.

4. Выявить зависимость уровня диффузионной способности легких от объема поражения легких в остром периоде COVID-19.
5. Показать характер патологических изменений в легких у больных с различным уровнем диффузионной способности легких в отдаленном постковидном периоде.
6. Сформулировать фенотипы нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде на основании изучения динамики показателей, отражающих состояние альвеолярно-капиллярной мембраны.

Научная новизна

1. Впервые сформулированы три фенотипа нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде: преимущественно перфузионный фенотип нарушения диффузионной способности легких, преимущественно вентиляционный фенотип нарушения диффузионной способности легких, сочетанный перфузионно-вентиляционный фенотип нарушения диффузионной способности легких.
2. Установлено, что у пациентов с уровнем DLco<60% через 12 месяцев от первых симптомов заболевания, статистически значимо чаще регистрировались ретикулярные изменения и расширенные просветы бронхов по данным КТВР ($p=0,02$ и $p=0,01$, соответственно), по сравнению с больными с DLco≥60%.
3. Установлено, что у пациентов с DLco<60%, измеренным спустя 12 месяцев, в остром периоде COVID-19 определялся в 1,4 раза больший объем поражения легких, чем у пациентов с DLco≥60% (72% против 50%).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, дополняют опыт наблюдения за пациентами в постковидном периоде, а также расширяют знания о динамике выявленных респираторных нарушений в течение 18-месячного мониторинга. Выделены значимые факторы острого периода COVID-19, оказывающие влияние на динамику функциональных респираторных нарушений и изменений в легочной ткани. Результаты работы позволяют планировать сроки наблюдения больных в постковидном периоде в соответствии с разработанным

алгоритмом, с целью предупреждения формирования хронической дыхательной недостаточности и дебюта других респираторных заболеваний.

Методология и методы диссертационного исследования

При выполнении настоящего исследования проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы, посвященные последствиям COVID-19 для респираторной системы, а также изучены публикации, отражающие динамику выявленных нарушений и эволюцию патологических изменений в легочной ткани. Исследование является наблюдательным когортным проспективным и проводилось на базе УНИИФ-филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Объект изучения – пациенты, перенесшие подтвержденную COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения в стационарных условиях с зарегистрированным поражением легких по данным КТВР и соответствующие критериям включения, невключения и исключения. Осуществлен ретроспективный анализ особенностей течения острого периода COVID-19. Выполнено несколько этапов обследования пациентов: первичный осмотр на 50 (36 – 68) день от первых симптомов заболевания и далее через 3, 6, 12 и 18 месяцев. На каждом этапе проведены сбор жалоб, объективное обследование и через 3, 6, 12 месяцев – функциональное исследование респираторной системы и КТВР ОГК. Через 18 месяцев оценивались жалобы и выполнено функциональное исследование только тем больным, у которых зарегистрирован уровень DLco<80% через 12 месяцев наблюдения.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19 одышка при бытовой физической нагрузке остается ведущей респираторной жалобой и определяется у 50,0-63,7% обследованных пациентов. Через 18 месяцев жалобы на одышку сохраняются у 63% пациентов.
2. В течение 18-месячного постковидного периода спирометрические показатели сохраняются в пределах нормальных значений, независимо от тяжести и объема поражения легких. Снижение общей емкости легких и остаточного объема легких, зарегистрированы у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19, независимо от объема поражения легких.

   Через 18 месяцев у пациентов, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, уровень DLco≥80%, в то время как у больных с тяжелым течением заболевания в анамнезе уровень DLco<80% от должных расчетных значений.
3. Тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОРИТ и ВПО – факторы риска длительного снижения DLco<60% и десатурации в постковидном периоде.
4. Патологические изменения в легочной ткани, регистрируемые КТВР, в постковидном периоде подвергаются регрессу. Сохраняющиеся у части больных патологические изменения в легочной паренхиме сопровождаются падением DLco.
5. Сформулированы основные фенотипы нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде: преимущественно перфузионный фенотип, преимущественно вентиляционный фенотип, сочетанный перфузионно-вентиляционный фенотип.

Степень достоверности и апробация результатов

Автором проведен анализ результатов клинического, функционального и лучевого обследований 89 пациентов в постковидном периоде в течение 18-ти месячного наблюдения. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов комплексной диагностики, достаточным объемом клинических наблюдений, использованием адекватных поставленным

задачам методов статистической обработки материалов исследования и современным методологическим уровнем работы. Результаты представлены в виде научных докладов на следующих конференциях: Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием 26-29 октября 2021 г. (конкурс молодых ученых, I место), г. Москва; «X Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (образовательный модуль)» 10-11.02.2022г., г. Новосибирск; XIV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» 28-30.03.2022 г., г. Москва; Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы туберкулеза и инфекционных заболеваний. Уроки пандемии» 8-10 июня 2022 г., г. Новосибирск.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Выполненная работа соответствует паспорту специальности 3.1.29. Пульмонология (медицинские науки). Полученные результаты исследования соответствуют п.1 (изучение органов дыхания, газообменной функции у человека с использованием инструментальных методов исследований), п.4 (клиника и диагностика приобретенных болезней респираторной системы с применением клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных).

Внедрение полученных результатов в практику

Разработанный алгоритм обследования пациентов в постковидном периоде внедрен в клиническую практику консультативно – диагностического отделения УНИИФ - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, а также используется при подготовке и усовершенствовании врачей фтизиатров учебного центра УНИИФ - филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор научной работы принимал непосредственное участие в проведении научно-исследовательской работы, наборе материала для исследования, обработке и статистическом анализе полученных результатов, формулировании задач, выводов, основных положений, выносимых на защиту, разработке алгоритма наблюдения и практических рекомендаций, а также в подготовке публикаций по теме диссертационного исследования.

Публикации

По материалам полученных результатов опубликовано 7 научных работ, 5 из них – статьи в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации работ по специальности 3.1.29. Пульмонология, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus и WoS. Имеется патент РФ на промышленный образец.

Связь темы диссертационного исследования с планом научных работ организации

Тема диссертации утверждена решением Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол №10 от 01.12.2021 года) и выполнялась в соответствии с планом научной ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в рамках научной тематики - НИОКТР рег. № 122030100396-9 «Влияние перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на течение, исходы лечения и риски реактивации туберкулеза».

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 141 источник, среди них 13 отечественных и 128 зарубежных авторов. Диссертация содержит 29 таблиц и иллюстрирована 27 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИСЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены пациенты, направленные на консультативный прием пульмонолога в консультативно-диагностическое отделение УНИИФ-филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России после завершения стационарного лечения по поводу COVID-19, в течение 2021-2022 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Перенесенная в анамнезе и подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекция COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения в соответствии с принятой классификацией тяжести заболевания [Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2023];
2. Стационарное лечение COVID-19 в инфекционном госпитале или в отделении инфекционного профиля;
3. Поражение легочной ткани, зарегистрированное данными КТВР в остром периоде COVID-19;
4. Наличие подписанного добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. Наличие хронических заболеваний респираторной системы в анамнезе или их выявление на момент осмотра;
2. Наличие хронических заболеваний других органов и систем в стадии обострения;
3. Несогласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. Отсутствие жалоб, функциональных респираторных нарушений и изменений в легочной ткани по данным КТВР ОГК на любом из этапов исследования;
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

В исследование включены 89 пациентов в возрасте от 33 до 84 лет в соответствии с критериями включения и невключения. Медиана возраста составила 61 (55-68) год. Клинические сведения о перенесенном заболевании COVID-19

получены по результатам опроса больных и данных выписных эпикризов стационарного лечения в инфекционном госпитале. Ретроспективно в исследовании учитывали следующие анамнестические данные: тяжесть COVID-19, необходимость пребывания в ОРИТ, вид проводившейся кислородной поддержки. Период проспективной части исследования разделен на 5 последовательных этапов. 1-й этап проведен на 50 (36-68) день исследования, 2-й, 3-й, 4-й, 5-й через 3, 6, 12 и 18 месяцев - на 93 (89-103), 176 (132-195), 370 (364-386) и 509 (480-576) дни от первых симптомов COVID-19 соответственно.

На Рисунке 1 представлен дизайн исследования.

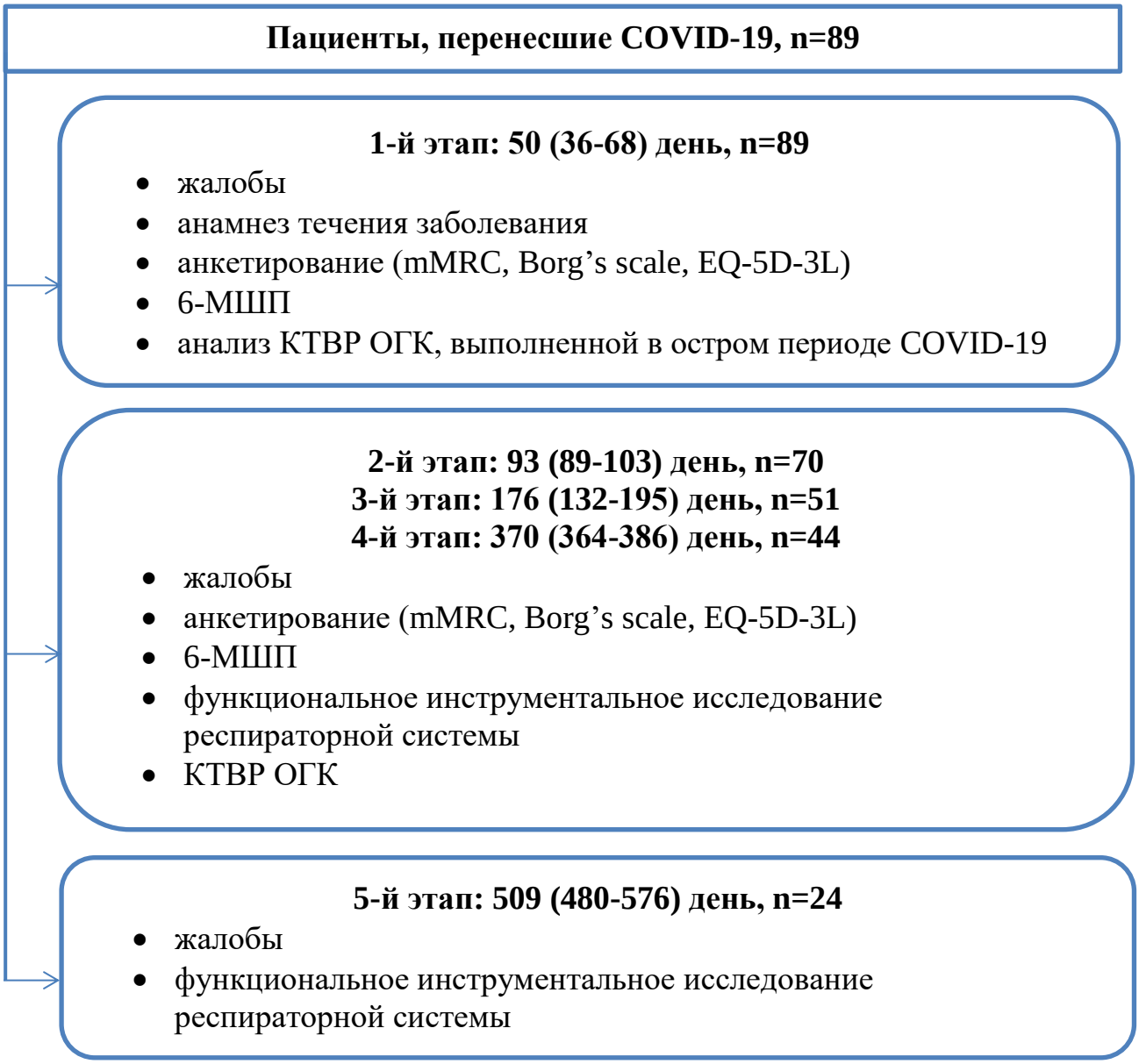

Рисунок 1 – Дизайн исследования

При опросе пациентов учитывали жалобы на слабость или мышечную усталость, одышку, кашель, боль в грудной клетке, учащенное сердцебиение, выпадение волос, нарушение обоняния, нарушение вкуса, нарушение сна. Анкетирование пациентов проведено с использованием опросников mMRC (Модифицированная шкала одышки), Борга (Borg) и EQ-5D-3L (Европейский опросник качества жизни). С 1-й по 4-й этапы объективное обследование пациента дополнено проведением 6-минутной шаговой пробы (6-МШП). Функциональное исследование респираторной системы включало проведение спирометрии, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких. КТВР ОГК выполнялась пациентам через 3,6 и 12 месяцев от первых симптомов COVID-19 (2-й, 3-й и 4-й этапы соответственно). На 5-й этап исследования приглашены только те больные, у которых через 12 месяцев (4-й этап) сохранялись сниженные уровни DLco (<80%). На 5-м этапе работы выполнены сбор жалоб и функциональное исследование респираторной системы. Статистическая обработка количественных и категориальных данных выполнена с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Включенные в исследование 89 пациентов распределены на две группы в зависимости от тяжести перенесенного заболевания COVID-19. Возраст пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 составил 62 (56-70) года и 59 (55-66) лет соответственно, без статистически значимых различий (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам в зависимости от тяжести перенесенного заболевания COVID-19, n (%)

Показатели	Общая группа (n=89)	Среднетяжелое течение COVID-19 (n=43)[1]	Тяжелое течение COVID-19 (n=46)[2]	Значение p^{1-2}
Женщины	57(64,0)	30(69,8)	27(58,7)	0,28
Мужчины	32(36,0)	13(30,2)	19(41,3)	0,4
Курение в настоящем	10(11,2)	6(12,2)	4(10,0)	1,00
Курение в прошлом	24(27,0)	13(26,5)	11(27,5)	0,78

Продолжение Таблицы 1

Артериальная гипертензия	58(65,2)	29(67,4)	29(63,0)	0,66
Сахарный диабет	17(19,1)	7(16,3)	10(21,7)	0,60
Кардиоваскулярные заболевания	12(13,5)	5(11,6)	7(15,2)	0,76
Цереброваскулярные заболевания	5(5,6)	3(7,0)	2(24,3)	0,67
ЗНО в анамнезе	3(3,4)	2(4,7)	1(2,2)	0,61
Хроническая болезнь почек	7(7,9)	3(7,0)	4(8,7)	1,00
ИМТ≥30,0 кг/м2	43(48,3)	20(46,5)	23(50,0)	0,34
КТ 1-2 (40(25-50)%)	40(44,9)	30(69,8)	10(21,7)	<0,01
КТ 3-4 (75(62-75)%)	49(55,1)	13(30,2)	36(78,3)	<0,01
Госпитализация в ОРИТ	29(32,6)	1(2,3)	28(60,9)	<0,01
Кислородотерапия	84(94,4)	38(88,4)	46(100,0)	0,02
ВПО	31(34,8)	0	31(67,3)	<0,01
Неинвазивная вентиляция легких	1(1,1)	0	1(2,2)	0,45
Инвазивная вентиляция легких	1(1,1)	0	1(2,2)	0,45

Статистически значимых различий по демографическим показателям, анамнестическому отношению к курению и сопутствующей патологии между исследуемыми группами не получено.

Обращает на себя внимание наличие статистически значимых различий между сравниваемыми группами по объему поражения легочной ткани, потребности в кислородной поддержке, в т.ч. ВПО, факту нахождения в ОРИТ. Аналогичные результаты получены при сравнительном анализе двух групп пациентов, сформированных в зависимости от объема поражения легких (КТ 1-2 и КТ 3-4). Шансы развития поражения легких в объеме КТ 3-4 в группе больных с тяжелым течением COVID-19 выше в 8,308 раза, по сравнению с больными среднетяжелого течения, различия шансов статистически значимы (ОШ = 0,120; 95% ДИ: 0,046 – 0,313).

На всех этапах исследования регистрировались преимущественно жалобы на общую слабость/утомляемость и одышку, независимо от тяжести COVID-19 и объема поражения легких. К 12-му месяцу наблюдения жалобы на общую слабость/утомляемость и одышку сохранялись у 50% и 46,7% и у 50% и 66,7% боль-

ных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в анамнезе соответственно (p>0,05). Через 18 месяцев жалобы на одышку предъявляли 63% больных (n=15). По результатам анкетирования с использованием опросника mMRC установлено, что медианный уровень одышки соответствовал 1 баллу на всех этапах исследования, независимо от тяжести COVID-19. После 6-МШП уровень SpO2<92% зафиксирован на 50 (36-68) день постковидного периода у 32,6% больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 и у 9,3% со среднетяжелым течением (p<0,01). Через 12 месяцев десатурация определялась только у 1 пациента с тяжелым течением COVID-19 в анамнезе.

Установлено, что падение SpO2<92% до 50 (36-68) дня определялось статистически значимо чаще у больных, госпитализированных в ОРИТ и нуждавшихся в проведении ВПО в остром периоде заболевания (Рисунок 2,3).

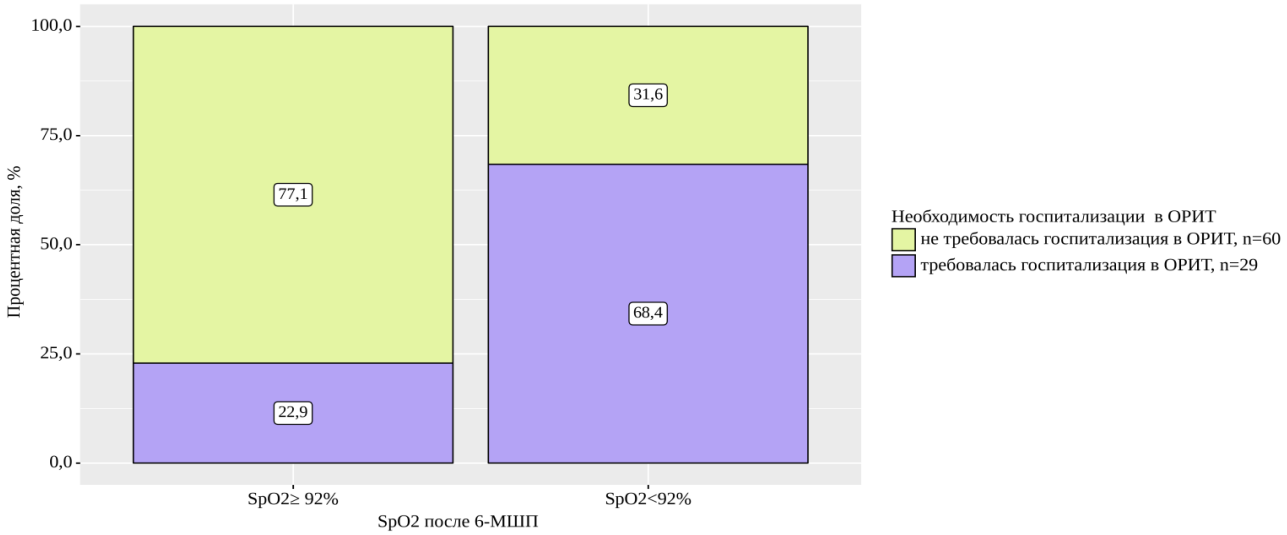

Рисунок 2 – Анализ уровня SpO2 на 50 (36-68) день от первых симптомов COVID-19 в зависимости от необходимости госпитализации в ОРИТ в остром периоде заболевания

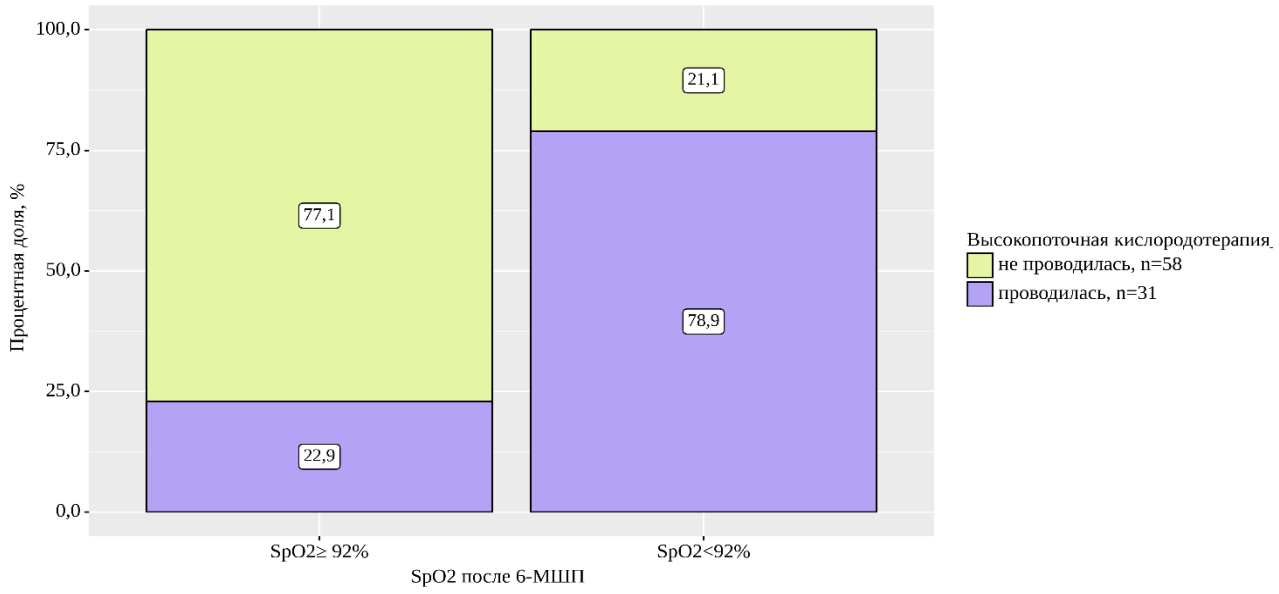

Рисунок 3 – Анализ уровня SpO2 на 50 (36-68) день от первых симптомов COVID-19 в зависимости от необходимости проведения ВПО в остром периоде заболевания

При оценке качества жизни зарегистрирована положительная динамика в виде увеличения оценки удовлетворенности качеством жизни за период наблюдения, независимо от тяжести перенесенного заболевания.

Результаты спирометрии бодиплетизмографии и диффузионной способности легких в течение 18 - месячного наблюдения представлены в Таблицах 2,3.

Таблица 2 - Результаты показателей спирометрии и бодиплетизмографии пациентов разных групп в зависимости от тяжести COVID-19 в анамнезе, 18 - месячное наблюдение, Me (Q1-Q3)

Показатели/ Тяжесть течения COVID-19	3 месяца n^1=34 n^2=36	6 месяцев n^1=20 n^2=31	12 месяцев n^1=14 n^2=30	18* месяцев* n^1=7 n^2=17
$ОФВ_1$, % от долж.				
Среднетяжелое[1]	112 (100-126)	105 (99-121)	107 (98-113)	82 (80-96)
Тяжелое[2]	93 (82-114)	97 (87-109)	95 (82-108)	82 (74-95)
p^{1-2}	<0,01	0,03	0,06	0,86
ФЖЕЛ, % от долж.				
Среднетяжелое[1]	111 (105-128)	109(104-126)	111 (101-117)	89 (80-104)
Тяжелое[2]	95 (81-111)	95 (83-107)	94 (76-102)	81 (74-101)
p^{1-2}	<0,01	<0,01	<0,01	0,59
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, %				
Среднетяжелое[1]	102 (90-107)	100 (93-103)	81 (77-82)	86 (84-101)

Продолжение Таблицы 2

Тяжелое[2]	106 (98-111)	101 (90-109)	94 (81-103)	95 (81-102)
p^{1-2}	0,12	0,64	0,06	0,65
ОЕЛ, % от долж.				
Среднетяжелое[1]	101 (86-108)	105 (93-111)	111 (101-121)	110 (96-110)
Тяжелое[2]	78 (68-87)	90 (81-95)	93 (87-105)	97 (92-110)
p^{1-2}	<0,01	<0,01	0,01	0,86
ООЛ, % от долж.				
Среднетяжелое[1]	89 (79-108)	107 (91-120)	114 (97-126)	100 (93-106)
Тяжелое[2]	67 (51-77)	82 (70-102)	98 (87-107)	115 (99-127)
p^{1-2}	<0,01	0,02	0,04	0,21

Независимо от тяжести COVID-19, медианные значения показателей спирометрии определялись в пределах физиологической нормы на всех этапах исследования. У пациентов с тяжелым течением заболевания в анамнезе через 3 месяца от первых симптомов заболевания выявлено снижение общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ).

Таблица 3 – Результаты исследования параметров диффузионной способности легких у больных, перенесших COVID-19 различной тяжести, Me(Q1-Q3)

Месяцы наблюдения	DLco, % от долж.		VA, % от долж.		DLco/VA, % от долж.	
	течение COVID-19		течение COVID-19		течение COVID-19	
	среднетя-желое[1]	тяжелое[2]	среднетя-желое[1]	тяжелое[2]	среднетя-желое[1]	тяжелое[2]
3 мес. n^1=34, n^2=36	73(66-83)	53(43-65)	89(80-96)	72(63-82)	79(76-91)	74(67-83)
6 мес. n^1=20, n^2=31	71(68-73)	58(50-62)	81(80-89)	76(69-81)	81(78-87)	78(71-85)
12 мес. n^1=14, n^2=30	75(71-80)	64(57-75)	87(77-94)	76(71-84)	85(82-89)	86(80-90)
18*мес. n^1=7, n^2=17	81(67-81)	60(53-68)	76(71-83)	69(62-82)	91(86-98)	84(79-94)

Динамика уровня DLco в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких в остром периоде заболевания приведена в Таблице 4.

Таблица 4 - Динамика уровня DLco в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких в остром периоде заболевания, Me(Q1-Q3)

Тяжесть течения COVID-19/ Объем поражения легких	3 месяца[1]	12 месяцев[2]	p^{1-2}	18* месяцев[3]	p^{2-3}
	DLco, % от долж.	DLco, % от долж.		DLco, % от долж.	
Среднетяжелое течение COVID-19	67(65-70)	77(72-80)	<0,01	81,4 (67-81)	0,25
Тяжелое течение COVID-19	49(43-57)	66(58-77)	<0,01	61 (53-68)	0,72
КТ 1-2	65(54-70)	75(69-79)	<0,01	65 (57-78)	0,31
КТ 3-4	50(43-66)	66(57-78)	<0,01	62 (49-68)	0,52

За период наблюдения установлен статистически значимый рост уровня DLco от 3-го к 12-му месяцу наблюдения независимо от тяжести перенесенного заболевания и объема поражения легких (p<0,01). С 12-го к 18-му месяцу наблюдения аналогичных результатов не получено.

Для определения факторов риска нарушения диффузионной способности легких проведен ретроспективный анализ некоторых показателей острого периода заболевания, уровня SpO2 в постковидном периоде и значений Dlco, замеренных через 12 месяцев (Таблица 5).

Таблица 5 – Исследование особенностей острого периода COVID-19 при различном уровне DLco через 12 месяцев, n (%)

Показатели		DLco≥60% через 12 месяцев, n(%)	DLco<60% через 12 месяцев, n(%)	p
Объем поражения легких	КТ 1-2	16 (48,5)	2 (16,7)	0,29
	КТ 3-4	17 (51,5)	10 (83,3)	0,07
Течение COVID-19	среднетяжелое течение	13 (39,4)	1 (8,3)	0,33
	тяжелое течение	20 (60,6)	11 (91,7)	0,03
ВПО	не проводилась	21 (63,6)	3 (25,0)	0,16
	проводилась	12 (36,4)	9 (75,0)	0,04
ОРИТ	нет госпитализации	22 (66,7)	3 (25,0)	0,13
	есть госпитализация	11 (33,3)	9 (75,0)	0,02

Продолжение Таблицы 5

ИМТ на момент заболевания	≥30,0 кг/м2	17 (51,5)	7 (58,3)	0,76
	<30,0 кг/м2	16 (48,5)	5 (41,7)	0,79

Установлено, что тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОРИТ и ВПО статистически значимо чаще присутствуют в анамнезе у больных с DLco<60%, определяемого спустя 12 месяцев от первых симптомов COVID-19 и могут рассматриваться как факторы риска длительного нарушения газообменной функции легких.

Установлено, что у больных с DLco<60% через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, определялся в 1,4 раза больший объем поражения легких в остром периоде заболевания (72% против 50%, p=0,05) (Рисунок 4).

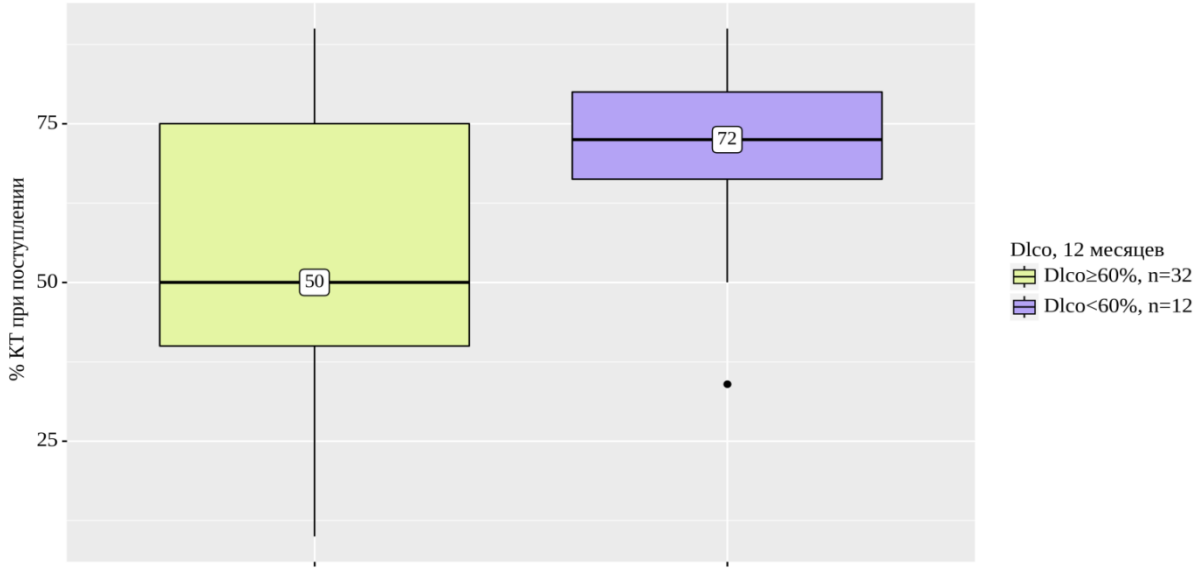

Рисунок 4 – Анализ зависимости объема поражения легких в остром периоде COVID-19 на уровень DLco, измеренного на 12 месяц постковидного периода

Полученную величину объема поражения легких, равную 72%, можно считать пороговым значением, при котором и выше которого у пациента возрастает риск длительного нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде. Результаты лучевого обследования, выполненного через 3,6 и 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, приведены в Таблице 6.

Таблица 6 – Результаты КТВР ОГК через 3,6 и 12 месяцев постковидного периода, n(%)

КТ-паттерн/ течение COVID-19	3 месяца n=48 n^1=21 n^2=27	6 месяцев n=34 n^1=14 n^2=20	12 месяцев n=30 n^1=6 n^2=24
Матовое стекло			
Среднетяжелое[1]	12(57,1)	9(64,3)	2(33,3)
Тяжелое[2]	25(92,6)	11(55,0)	13(54,1)
p^{1-2}	<0,01	0,73	1,00
Паренхиматозные полосы			
Среднетяжелое[1]	9(40,9)	7(50,0)	2(33,3)
Тяжелое[2]	21(77,8)	15(75,0)	15(62,5)
p^{1-2}	<0,01	0,16	1,00
Ретикулярные изменения			
Среднетяжелое[1]	3(14,3)	1(7,1)	1(16,7)
Тяжелое[2]	17(63,0)	4(20,0)	8(33,3)
p^{1-2}	<0,01	0,38	0,64
Расширенные просветы бронхов			
Среднетяжелое[1]	4(19,0)	2(14,3)	1(16,7)
Тяжелое[2]	15(55,6)	9(45,0)	3(12,5)
p^{1-2}	0,01	0,08	1,00

Полученные данные демонстрируют постепенный регресс с 3-го к 12-му месяцу наблюдения исследуемых КТ-паттернов. Аналогичные результаты получены при анализе КТВР у больных с различным объемом поражения легких.

Установлено, что патологические изменения в легочной ткани через 3 и 12 месяцев определялись преимущественно у больных со сниженным уровнем VA. Уровень VA составил 80% и 81% при отсутствии в легочной ткани расширенных просветов бронхов и ретикулярных изменений против 65% и 66% соответственно при их наличии через 3 месяца ($p<0,01$). Методом ROC-анализа данная зависимость смоделирована и подтверждена: площадь под ROC-кривой для расширенных просветов бронхов составила 0,820 ± 0,061 (95% ДИ: 0,702 – 0,939, $p < 0,01$). Чувствительность - 89,5%, специфичность - 67,9%. Пороговое значение VA – 76,2%. Площадь под ROC-кривой для ретикулярных изменений составила 0,810 ± 0,062 (95% ДИ: 0,688 – 0,932, $p < 0,01$). Чувствительность – 90,0%, специфичность – 66,7%. Пороговое значение VA – 77%.

Через 12 месяцев значения VA составили 81% и 71% для больных с ретикулярными изменениями в паренхиме легких и без таковых соответственно (p=0,01). Получена статистически значимая модель ROC-кривой. Площадь под ROC-кривой составила 0,803 ± 0,086 (95% ДИ: 0,634 – 0,971). Модель статистически значима (p=0,01). Чувствительность – 75,0%, специфичность – 84,2%. Пороговое значение VA – 72,7%.

Интерес к определению данных зависимостей обусловлен тем, что уровень альвеолярной вентиляции оказывает влияние на значение DLco - интегральный показатель, отражающий состояние газообменной функции легких. Дальнейший анализ подтвердил, что патологические изменения в легочной ткани могут являться причиной длительного и значимого падения уровня Dlco.

Установлено, что у больных с DLco<60% чаще регистрировались ретикулярные изменения (ОШ=11,3, 95% ДИ: 1,611 – 78,56, p=0,02) и расширенные просветы бронхов (ОШ=24,2; 95% ДИ: 1,139– 515,389, p=0,01) по данным КТВР через 12 месяцев, по сравнению с пациентами с DLco≥60%.

Анализ динамики параметров компонентов, отражающих газообменную функцию легких (DLco, VA, DLco/VA) позволил выделить три основных фенотипа нарушения диффузионной способности легких у больных, перенесших COVID-19 (Таблица 7).

Таблица 7 – Фенотипы нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде

Параметры	Преимущественно перфузионный фенотип нарушения диффузионной способности легких	Преимущественно вентиляционный фенотип нарушения диффузионной способности легких	Сочетанный перфузионно – вентиляционный фенотип нарушения диффузионной способности легких
DLco, % от долж.	<80%	<80%	<80%
DLco/VA, % от долж.	<80%	≥80%	<80%
VA, % от долж.	≥80%	<80%	<80%

Представленный подход к анализу показателей, оцениваемых при изучении диффузионной способности легких, отражен в различных источниках, в том числе в рекомендациях по интерпретации значений компонентов DLco [Baldin M. и соавт., 2020]. Выделение фенотипов по преимущественному механизму патологии (перфузии (DLco/VA), вентиляции (VA) или их сочетание) в альвеолярно-капиллярной мембране не противоречит литературным данным и подтверждается другими исследовательскими работами [Salerno D. и соавт., 2021, Barisione G. и соавт., 2020].

Каждому из выделенных фенотипов нарушения диффузионной способности легких определены соответствующие функциональные, временные и рентгенологические данные и установлена преобладающая тяжесть COVID-19 (Таблица 8).

Таблица 8 - Данные функциональных и рентгенологических показателей у больных, перенесших инфекцию COVID-19, в зависимости от фенотипа нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде и тяжести заболевания

Параметры	Фенотипы нарушения диффузионной способности легких		
	Преимущественно перфузионный фенотип	Сочетанный перфузионно-вентиляционный фенотип	Преимущественно вентиляционный фенотип
Течение COVID-19 в анамнезе	среднетяжелое	тяжелое	тяжелое
Временной период	3 мес.	<12 мес.	12 мес.
Уровень Dlco	>70%*	50-64%	<80%
КТВР ОГК, преимущественный паттерн***	матовое стекло	матовое стекло, паренхиматозные полосы	матовое стекло, паренхиматозные полосы

*Через 18 месяцев DLco≥80%, **Через 18 месяцев DLco<80%, ***Частота регистрации паттерна ≥50%

Представленные фенотипы отражают особенности течения постковидного периода у больных, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, в различное время постковидного периода. На основании вышеизложенных данных разработан алгоритм наблюдения пациентов в постковидном периоде.

Таким образом, фенотипирование нарушений диффузионной способности легких в постковидном периоде, определение соответствующих функциональных и рентгенологических данных в динамике и разработка дифференцированного подхода по наблюдению пациентов - актуальный тренд для проведения дальнейших исследований и изучения отдаленных последствий COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Через 12 месяцев от начала острого периода COVID-19 жалобы на одышку сохраняются у 50 и 63,7% пациентов, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение заболевания и у 61,1 и 61,5% пациентов с поражением легких КТ 1-2 и КТ 3-4, соответственно. Через 18 месяцев одышка сохраняется у 63% больных.
2. Независимо от тяжести COVID-19 в анамнезе и объема поражения легких, отмечена положительная динамика уровня DLco с 3-го по 12-й месяцы наблюдения ($p<0,05$). Через 18 месяцев у больных, перенесших среднетяжелое течение заболевания, уровень DLco достигает физиологической нормы (≥80%), у больных после тяжелого COVID-19 показатель DLco <80%.
3. Определено, что на 12-м месяце наблюдения больных в постковидном периоде факторами риска падения DLco<60% являются: тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОРИТ и проведение ВПО ($p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,04$, соответственно).
4. Установлено, что до 50(36-68) дня от первых симптомов заболевания факторами риска снижения уровня SpO2<92% являются тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОРИТ и проведение ВПО в остром периоде COVID-19 ($p<0,01$, $p=0,03$ и $p=0,04$, соответственно).
5. В постковидном периоде преобладают патологические изменения в легких по типу матового стекла и паренхиматозных полос, частота которых зависит от тяжести COVID-19 в анамнезе и сроков наблюдения. Через 3 месяца по данным компьютерной томографии матовое стекло и паренхиматозные по-

лосы определяются у 57,1 и 40,9% больных, перенесших среднетяжелое течение COVID-19 и в 92,6 и 77,8% случаев после тяжелого COVID-19, через 12 месяцев - у 33,3 и 33,3% и в 54,1 и 62,5%, больных, соответственно.

6. Показано, что в постковидном периоде показатель DLco зависит от объема поражения легких в остром периоде COVID-19. При DLco<60% объем поражения легких в остром периоде был в 1,4 раза больше, чем при DLco ≥60% (72 и 50% соответственно).
7. Установлено, что через 12 месяцев при DLco<60% ретикулярные изменения и расширенные просветы бронхов визуализируются чаще, при DLco≥60% (p=0,02 и p=0,01 соответственно).
8. На основании изучения показателей диффузионной способности легких определены следующие фенотипы: преимущественно перфузионный, преимущественно вентиляционный и сочетанный перфузионно-вентиляционный.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется применение разработанного алгоритма наблюдения больных, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 с поражением легких с целью предупреждения формирования хронической дыхательной недостаточности и дебюта других респираторных заболеваний.

1. Динамическому наблюдению подлежат пациенты, у которых регистрируется одно или несколько показателей в постковидном периоде, а именно: SpO2<92% при 6-МШП, DLco<80% от должных значений, патологические изменения, определяемые при КТВР ОГК за исключением «матового стекла» и /или «матового стекла» и «паренхиматозных полос» у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в анамнезе.
3. Для больных, перенесших среднетяжелое течение COVID-19, рекомендуется проведение 6-МШП через 6, 12 и 18 месяцев, КТВР ОГК через 12 месяцев и определение уровня DLco через 18 месяцев.

4. Для больных, перенесших тяжелое течение COVID-19, рекомендуется 6-МШП через 6, 12 и 18 месяцев, КТВР ОГК и исследование уровня DLco - через 12 и 18 месяцев.
5. При отсутствии возможности исследования диффузионной способности легких и/или КТВР ОГК, рекомендуется ориентироваться на показатели DLco и КТ-паттерны, установленные для каждого из фенотипов нарушения диффузионной способности легких.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Глушкова Т.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших COVID-19 и завершивших стационарное лечение / Сборник трудов конгресса. XXXI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов конгресса, Москва, 26–29 октября 2021 года / под редакцией академика Российской академии наук А.Г. Чучалина // Москва: ДизайнПресс, 2021. – С. 60.

2. Лещенко И.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение) / И. В. Лещенко, Т. В. Глушкова // **Пульмонология**. – 2022. – Т. 32, № 6. – С. 795-805.

3. Глушкова Т.В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких (годовое наблюдение) / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, А. В. Савельев, С. Н. Скорняков // **РМЖ.** – 2023. – № 1. – С. 2-5.

4. Лещенко И.В. Респираторные нарушения при постковидном синдроме / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова, Т. В. Глушкова, С. Н. Скорняков // **Терапевтический архив.** – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 203-209.

5. Глушкова Т.В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, С. Н. Скорняков, А. В. Савельев // **Туберкулез и болезни легких.** – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 44-51.

6. Глушкова, Т. В. Оценка состояния респираторной системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких (12-месячное

наблюдение) / Т. В. Глушкова // **Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза.** – 2023. – № S1. – С. 127-129.

7. Бурылова, Е. А. Состояние сетчатки у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких / Е. А. Бурылова, С. Н. Скорняков, Т. В. Глушкова // Отражение. – 2023. – № 1(15). – С. 17-20.

8. Патент №135023 Российская Федерация. МКПО Схема «Алгоритм выбора тактики ведения пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких»: 2022502371: заявл. 06.06.2022: опубл. 25.01.2023 / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, С. Н. Скорняков [и др.] – 1 С. – Текст: непосредственный.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
ИМТ – индекс массы тела
КТВР ОГК – компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки
ОЕЛ – общая емкость легких
ООЛ – остаточный объем легких
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
6-МШП – 6- минутная шаговая проба
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция
Dlco – диффузионная способность легких, измеренная по монооксиду углерода методом однократного вдоха
SpO2 – насыщение кислородом гемоглобина капиллярной крови, измеренное методом пульсоксиметрии
TGF-β – трансформирующий фактор роста бетта
VA – альвеолярный объем