

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный  
медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и  
инфекционных заболеваний»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии  
– филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

*На правах рукописи*

**Глушкова Татьяна Валерьевна**

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

3.1.29. Пульмонология

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
Доктор медицинских наук, профессор  
Лещенко Игорь Викторович

**Екатеринбург – 2024**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	
1.1 Постковидный синдром .....	13
1.2 Клинические проявления постковидного синдрома.....	17
1.3 Функциональные респираторные нарушения в постковидном периоде.....	20
Результаты компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки в постковидном периоде.....	25
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b>	
2.1 Материал и дизайн исследования.....	28
2.2 Методы обследования.....	30
2.3 Методы статистической обработки.....	33
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	
3.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов .....	35
3.2 Жалобы.....	38
3.3 Анкетирование и 6-минутная шаговая проба .....	42
3.4 Результаты функционального инструментального исследования респираторной системы.....	49
3.5 Результаты компьютерной томографии высокого разрешения у больных в постковидном периоде.....	58
<b>ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ</b>	
4.1 Оценка уровня SpO <sub>2</sub> <92% у больных на разных этапах исследования.....	61
4.2 Факторы риска длительного нарушения диффузионной способности легких.....	64
4.3 Исследование взаимосвязи нарушения диффузионной способности легких и изменений в легочной ткани при длительном	

наблюдении.....	66
4.4 Комплексная оценка значений функциональных показателей в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 с целью определения преимущественного механизма нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде.....	68
4.5 Исследование зависимостей между уровнем альвеолярного объема и данными компьютерной томографии в постковидном периоде.....	73
4.6 Определение фенотипов постковидного синдрома на основании преобладающего механизма нарушения диффузионной способности легких.....	80
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ .....	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ).....	91
ВЫВОДЫ .....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	106
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	108
ПРИЛОЖЕНИЕ А, Б, В, Г.....	124

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Проблема высокой распространенности последствий COVID-19 (*CO*rona *VI*rus *Disease-19*) остается актуальной, несмотря на регистрируемый спад заболеваемости во всем мире [134]. По данным ряда исследователей, количество регистрируемых симптомов в постковидном периоде превышает 100, а у части больных дебютируют новые заболевания [118, 94]. С 2019 года накоплен опыт наблюдения за больными, перенесшими COVID-19, включающий разные временные промежутки исследований и демонстрирующий озабоченность авторов относительно длительности персистенции симптомов [103]. Сообщается о достаточно вариабельной частоте распространенности постковидного синдрома (от 10% до 50%), что обусловлено сложностями в терминологии и ассоциацией выявляемых жалоб и отклонений по данным дополнительных обследований с последствиями COVID-19 [77]. Со стороны респираторной системы одной из наиболее распространенных жалоб является одышка [103]. Частота регистрации данного симптома составляет от 14% до 35% по мнению разных авторов, в то время как жалобы хотя бы на один симптом предъявляют 43 - 62% больных [9]. Патофизиологические причины одышки в постковидном периоде многообразны и, в первую очередь, требуют исключения функциональных нарушений респираторной системы и патологии дыхательной мускулатуры [57]. Показатели функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких в постковидном периоде демонстрируют, преимущественно, нарушения, обусловленные снижением уровня диффузионной способности легких, измеренной по монооксиду углерода (DLco) [26]. По данным авторов одного из исследований, спустя 3-6 месяцев от первых симптомов COVID-19, у 20% больных, нуждавшихся в госпитализации для лечения COVID-19, определялось снижение уровня DLco по сравнению с 4% больных, ранее не госпитализированных [84]. Спустя 12 месяцев от первых симптомов заболевания, по данным другой публикации, у 43,5% пациентов регистрировались значения DLco<80% [23]. Исследователями проводятся сопоставления данных, определяе-

мых по результатам тестирования диффузионной способности легких, с тяжестью перенесенной COVID-19, особенностями острого периода заболевания, коморбидной патологией, а также результатами лучевой диагностики [37, 122, 42]. В работах подтверждается значимость тяжести COVID-19 в отношении функции респираторной системы, частоты возникновения одышки и формирования остаточных изменений в легочной ткани [57, 26, 128]. Сложные механизмы гипоксии в остром периоде, эндотелиальная дисфункция, микротромбозы, а также активация миофибробластов и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) с уплотнением внеклеточного матрикса, приводят к формированию патологических изменений в легочной ткани, в будущем проявляющиеся снижением функции легких и/или остаточными изменениями в легочной ткани, эволюция которых требует длительного наблюдения [71, 62]. Помимо тяжести COVID-19, для прогнозирования последствий заболевания принимается во внимание объем поражения легочной ткани, однако остается неясным, какой из этих факторов наиболее тесно ассоциирован с последствиями для респираторной системы [111]. Обследования пациентов, включающее исследование функции респираторной системы, анализ жалоб и данных компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки (КТВР ОГК), проводились в разное время постковидного периода (от 1 месяца до 2 лет). Это позволяет, с одной стороны, составить представление о состоянии здоровья в изучаемом периоде, а с другой стороны, требует систематизации полученных данных с целью определения рациональной длительности наблюдения и утверждения перечня необходимых обследований.

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**

Публикации, посвященные проблеме последствий COVID-19 для здоровья пациента в отделенном периоде, многочисленны, разнообразны по исследуемым

группам больных, методам применяемых обследований и длительности наблюдения [103]. С целью систематизации полученных данных, в литературе встречаются такие виды исследований, как систематический обзор и мета-анализ, но полученные результаты, что подчеркивается и самими авторами работ, требуют дальнейшего обсуждения в проспективе наблюдения [103]. За время пандемии COVID-19 сформировалась обширная популяция больных, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 от бессимптомных форм до крайне тяжелого течения COVID-19, что делает необходимым дифференцированный подход в системе здравоохранения к пониманию стратегии планирования в отношении каждой из этих групп [118]. Факторы риска развития постковидного синдрома, в целом схожи по данным проведенного обзора литературы, и связаны, преимущественно, с особенностями течения острого периода COVID-19 и в меньшей степени – с коморбидными состояниями [94]. Однако остается неясным, стоит ли учитывать все факторы риска в совокупности, или одни из них являются приоритетными, а другие – дополнительными, в отношении планирования дальнейшей тактики наблюдения больных в постковидном периоде. В частности, представляет интерес такие факторы как: госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), дополнительная кислородная поддержка и ее виды (высокопоточная оксигенотерапия (ВПО), неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), инвазивная вентиляция легких (ИВЛ)). Также в настоящее время продолжают обновляться данные по динамике восстановления функции респираторной системы и эволюции патологических изменений, регистрируемых по данным КТВР ОГК [37]. Имеются попытки разработки алгоритмов обследования в постковидном периоде, основанные на различных подходах к оценке первоначального статуса больного в старте и длительности наблюдения [76, 97]. В тоже время стоит учитывать и возможности амбулаторно-поликлинической службы к проведению ряда исследований. Это требует определения перечня приоритетных методов, а также выделения факторов неблагоприятного течения постковидного периода, на основании которых возможно прогнозирование исходов для респираторной системы, а также планирование сроков и частоты наблюдения. Интерпретация, а также клиническая зна-

чимось регистрируемых патологических изменений в легочной ткани остается дискуссионными и требующими дальнейшего научного исследования вопросом. Установлено, что часть изменений в легочной паренхиме у ограниченного круга больных не подвергается обратному развитию [37]. Имеет ли данный факт клиническое значение для пациента, какая частота лучевого обследования необходима в данном случае и имеется ли их ассоциация с другими респираторными нарушениями – вопросы, стоящие перед научным сообществом в настоящее время и являющиеся предметом продолжающихся исследований. Пока не накоплен опыт, сопоставимый по длительности наблюдения с последствиями, вызванными MERS (Middle East Respiratory Syndrome – Ближневосточный респираторный синдром) и ТОРС (Тяжелый острый респираторный синдром – Severe acute respiratory syndrome), необходимо дальнейшее проведение исследований, отражающих отдаленные последствия COVID-19.

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 с целью ранней диагностики патологии респираторной системы, а также определения длительности наблюдения данной категории больных.

### **Цель исследования**

Целью настоящего исследования являлось 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 работы**

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  $DL_{CO} < 60\%$  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  $DL_{CO} \geq 60\%$ .
3. Установлено, что у пациентов с  $DL_{CO} < 60\%$ , измеренным спустя 12 месяцев, в остром периоде COVID-19 определялся в 1,4 раза больший объем поражения легких, чем у пациентов с  $DL_{CO} \geq 60\%$  (72% против 50%).

#### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, дополняют опыт наблюдения за пациентами в постковидном периоде, а также расширяют зна-



ния 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 диссертации**

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-филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России. Объект изучения – пациенты, перенесшие подтвержденную инфекцию COVID-19, среднетяжелого и тяжелого течения в стационарных условиях с зарегистрированным поражением легких по данным КТВР ОГК 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, 6 – минутная шаговая проба (6-МШП) и через 3, 6 и 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  $DL_{CO} < 80\%$  через 12 месяцев наблюдения.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оце-

нивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых пациентов менее 50) и критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношения шансов (ОШ) проведен с использованием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Основные 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  $DL_{CO} \geq 80\%$ , в то время как у больных с тяжелым течением заболевания в анамнезе уровень  $DL_{CO} < 80\%$  от должных расчетных значений.
3. Тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОРИТ и ВПО – факторы риска длительного снижения  $DL_{CO} < 60\%$  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 диссертационной работы**

Степень достоверности диссертационной работы подтверждается объемом проведенных клинико-функциональных и рентгенологических обследований, длительностью исследования (18 месяцев), а также методами статистического анализа. Результаты исследования 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).

### **Личный вклад автора в исследование**

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

### **Внедрение в практику результатов исследования**

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.

### **Публикации по теме диссертации**

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.

### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Постковидный синдром

Центром по контролю за заболеваниями (CDC – Centers for Disease Control and Prevention) предложены определения относительно состояний, развивающихся после перенесенной инфекции COVID-19 [108].

CDC использует термин “постковидные состояния” (“Post-COVID Conditions” - PCC) для обозначения широкого спектра последствий для здоровья, которые могут возникнуть через четыре или более недель после заражения SARS-CoV-2 [108]. К состояниям после COVID-19 может применяться широкий спектр определений, в том числе: «длительный COVID-19», «послеострый COVID-19», «долгосрочные последствия COVID-19», «постострый синдром COVID-19», «хронический COVID-19», «долгосрочный COVID-19», «поздние последствия», «постострые последствия инфекции SARS-COV-2» [96].

Согласно общепринятым представлениям, постострый синдром (post-acute COVID-19), развивающийся спустя 4 недели от острых симптомов заболевания, включает два временных периода:

- подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19 (subacute-COVID-19/longCOVID-19): от 4 до 12 недель от первых симптомов заболевания
- хронический COVID-19 или постковидный синдром (chronic/post-COVID-19): симптомы сохраняются или регистрируются новые спустя 12 недель от начала заболевания и не связаны с альтернативным диагнозом [108].

По некоторым оценкам до 10-15% инфицированных больных SARS-CoV-2 могут иметь разнообразные проявления состояний, связанных с перенесенной инфекцией COVID-19 [35]. В тоже время, по данным мета - анализа, включающего 50 исследований и 1680003 пациентов, глобальная распространенность long COVID спустя 28 дней после инфицирования оценивалась в 43% [89]. Среди госпитализированных и не госпитализированных пациентов с COVID-19 частота посткоронавирусных симптомов составила 54% и 34%, соответственно [89]. Однако, в другом эпидемиологическом исследовании, отмечена положительная тен-

денция в виде уменьшения частоты регистрируемых жалоб от 6-го к 12-му месяцу постковидного периода: с 63,9% до 58,9% [89]. По данным одного из исследований, постковидный синдром определяется у 65 миллионов человек во всем мире [19]. Установлено, что вероятность развития постковидного синдрома зависит от типа инфицированного SARS-CoV-2 [126]. В исследовании 56003 больных, переболевших COVID-19 в период с декабря 2021 года по март 2022 года, постковидный синдром развился у 10,8% больных, инфицированных дельта - вариантом и у 4,5% - вариантом омикрон [126].

К настоящему времени, в связи с накопленным клиническим опытом наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 и страдающих от его последствий, поднимается вопрос о выделении эндотипов внутри самого определения постковидного синдрома [71]. Эта необходимость продиктована отсутствием зарегистрированных методов выявления функциональных или структурных нарушений и не позволяет устанавливать диагноз постковидного синдрома и проводить соответствующие терапевтические мероприятия [71]. Нередко большинство клинических отклонений нормализуется в постковидном периоде и не коррелирует с тяжестью перенесенного заболевания, что требует разработки дополнительных критериев и биомаркеров эндотипов постковидного синдрома [71].

Понимание причин дыхательной недостаточности, развивающейся у пациентов в острый период COVID-19, является важным аспектом для дальнейшей интерпретации функциональных и структурных нарушений, регистрируемых впервые в постковидном периоде. В публикации, посвященной обобщению знаний по патофизиологии гипоксемии у пациентов с COVID-19, резюмируется, что одной из основных причин является несоответствие вентиляции и перфузии [40]. Причины такого несоответствия, по мнению авторов, обусловлены диффузным эндотелиитом легочных сосудов и тромбоэмболией, приводящих к гипоперфузии и неспособности сосудов к нормальной гипоксической вазоконстрикции [40]. Возникает ситуация, при которой эндотелиит и тромбоз приводит к гипоперфузии в хорошо вентилируемых областях, а вследствие неспособности сосудов к физиоло-

гически нормальной вазоконстрикции или функционирования бронхолегочных анастомозов происходит гиперперфузия неаэрируемых пространств [40].

Интересным является наблюдение того, что в исследовании парных образцов крови методом сопоставления двух параметров – насыщение гемоглобина артериальной крови ( $SaO_2$ ) и насыщение гемоглобина капиллярной крови, измеренное методом пульсоксиметрии ( $SpO_2$ ) отмечена разница в показателях до 5,8% у лиц различных этнических групп [48]. При этом подчеркивается высокий уровень скрытой («тихой») гипоксемии по сравнению с не демонстрирующими ее данными пульсоксиметрии. Значениям  $SpO_2$ , равным 92-96%, с частотой до 30% соответствовал уровень  $SaO_2 < 88\%$  [75]. Феномен «скрытой или тихой гипоксемии» описывался в наблюдениях с начала пандемии [75]. Отмечалось, что часть пациентов не предъявляли жалоб на одышку при наличии подтвержденной гипоксемии. По данным одного наблюдения, у 65% госпитализированных пациентов с COVID-19, имевших в большинстве случаев поражение легких, подтвержденное КТВР ОГК, не регистрировалась одышка [75]. Причины развития «тихой гипоксемии» разнообразны и не до конца изучены. Предполагается сочетание нескольких механизмов. Во-первых, по сравнению с гиперкапнией, гипоксемия не является значимым стимулом для увеличения вентиляции легких [40]. В тоже время, гипоксемия легкой или средней тяжести может способствовать увеличению вентиляции без субъективного ощущения пациентом симптома одышки [40]. В исследованиях подтверждается увеличение альвеолярной вентиляции у бессимптомных пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, а авторы другой работы сообщают в частоте дыхания 31 в минуту у 5% больных с «тихой гипоксемией» [16, 39]. Во-вторых, усиленная вентиляция легких способствует развитию гипокапнии, которая, в свою очередь, способствует, наоборот, подавлению вентиляции и развитию респираторного алкалоза, что также регистрировалось у бессимптомных больных COVID-19 с «тихой гипоксемией» [40].

Результаты приведенных исследований представляют интерес, учитывая высокую распространенность жалоб на одышку в постковидном периоде [9].

В основе формирования постковидного синдрома лежат сложные патофизиологические механизмы, систематизируя которые можно разделить на три группы: вирусные, связанные с хозяином и последующие эффекты [53, 109]. Обнаружение в крови переболевших COVID-19 матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) SARS-CoV-2 и спайкового белка, ассоциировано с повышенным риском развития постковидного синдрома, по данным ряда авторов [31]. Среди вирусных факторов имеет значение также реактивация латентно персистирующих вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ), вируса простого герпеса и цитомегаловируса (ЦМВ), способных инициировать в будущем синдром хронической усталости, болезнь Альцгеймера, ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа и другие заболевания [141]. Бактериофагические свойства SARS-CoV-2 могут проявляться нарушением дисбаланса микробиоты, что приводит к дополнительному хроническому воспалению, эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции, регистрируемых при постковидном синдроме [141]. Исследуя так называемые «факторы хозяина» определено, что большое значение имеет гиперактивация иммунной системы, хроническое воспаление и нарушение иммунной регуляции [71]. Показано, что тяжелое течение COVID-19 приводит к формированию дефицита В- и Т-лимфоцитов, проявляющееся лимфопенией, что в свою очередь способствует гипервоспалению [71]. Истощенное количество лимфоцитов предрасполагает к длительной персистенции SARS-CoV-2 и может дополнительно способствовать хроническому воспалению [71]. Подтверждена высокая роль активации аутоиммунитета у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 [71]. У 52% госпитализированных больных в остром периоде заболевания определены антифосфолипидные антитела в сыворотке крови, что является фактором риска неблагоприятных клинических исходов [52]. Кроме этого, в многочисленных исследованиях регистрируются аутоантитела к нейтрофилам, интерферонам, циклическим цитруллиновым пептидам, а также случаи дебюта иммуновоспалительных заболеваний соединительной ткани [71, 64]. Активация нейтрофилов является неблагоприятным фактором для дальнейшего течения постковидного периода, так как нейтрофилы, из-за большего диаметра по сравнению с эритроцитами, могут вызвать обструк-



цию капилляров и тем самым, при чрезмерной активации, приводят к нарушению капиллярного кровотока [41]. Адгезия нейтрофилов в капиллярах головного мозга проявляется дальнейшим нарушением его функции и снижением мозгового кровообращения [56].

## **1.2. Клинические проявления постковидного синдрома**

Через 1 месяц после перенесенной инфекции COVID-19, по крайней мере, 1 симптом регистрируется у 54% больных, через 2-5 месяца у 55% и через 6 или более месяцев у 54% больных [106].

Мультиорганные системные эффекты инфекции SARS-CoV-2 охватывают сердечно-сосудистую, легочную, почечную, дерматологическую, неврологическую, желудочно-кишечную, эндокринную и психическую функции [96]. Помимо проявлений инфекции, пациенты сталкиваются с последствиями госпитализации, которые могут включать стеноз трахеи, атрофию мышц, слабость, а также синдром после интенсивной терапии (Post-Intensive Care Syndrome - PICS) и посттравматическое стрессовое расстройство, аналогичные таковым при лечении других респираторных инфекций или состояний [96]. Несмотря на это, последствия считаются следствием COVID-19, если возникают после инфицирования SARS-CoV-2 и сохраняются более 4 недель [96].

Наиболее часто диагностируются жалобы на усталость (23%), нарушения памяти (14%), одышку (13%), депрессию (13%), беспокойство (11%), anosмию (12%), проблемы со сном (11%), боли в суставах (10%) и тахикардию (6%) [118]. Усталость определяется как один из ведущих симптомов постковидного синдрома, по некоторым данным с частотой выявления более 50% [93, 137]. Несмотря на то, что со временем отмечается уменьшение частоты регистрируемых жалоб, жалобы на усталость через 9 и более месяцев от первых симптомов COVID-19 сохраняются у 26,2% больных [60].

Респираторные проявления представлены преимущественно жалобами на одышку (14-35%), кашель (5-40%), боль в грудной клетке (5-29%) и отхождение мокроты (2-4%) [9]. Через 4-8 недель после завершения стационарного лечения COVID-19, одышка регистрировалась у 65,6% больных, находившихся ранее в

ОРИТ и у 42,6% больных, получавших лечение в общей палате [30]. Учитывая высокий процент частоты регистрируемых жалоб на одышку и усталость, не исключается наличие общих механизмов в патогенезе приведенных жалоб. В частности, у 10% больных, перенесших тяжелое течение COVID-19, по данным ультразвукового исследования регистрируется дисфункция диафрагмы, а у 24% из 50 больных, нуждавшихся в ОРИТ, и в 48% случаев, по данным другого исследования, определено нарушение силы дыхательных мышц, без дисфункции диафрагмы [99, 121]. Прицельное исследование состояния диафрагмы после острого периода COVID-19 диагностирует нарушения различной интенсивности: от дисфункции до паралича [99]. В частности, дисфункциональное состояние диафрагмы зарегистрировано у 10% процентов больных, перенесших заболевание в тяжелой форме, по данным УЗИ [99]. Дисфункция ассоциировалась с большими респираторными функциональными нарушениями и степенями одышки по шкалам mMRC (Модифицированная шкала одышки Medical Research Council Scale Dyspnea Scale) и Borg (Модифицированная шкала одышки Борга), по сравнению с пациентами, не имеющих дисфункции диафрагмы [99]. Заслуживает внимания тот факт, что через 6 месяцев у части больных отмечена положительная динамика в виде улучшения респираторной функции, что свидетельствует о потенциальной обратимости нарушений, развивающихся в постковидном периоде [99]. Таким образом, причины высокой распространенности жалоб на одышку и утомляемость/слабость могут быть ассоциированы с приведенными выше механизмами и взаимосвязаны друг с другом.

Поражение скелетной мускулатуры среди больных COVID-19, подтверждается данными морфологических и молекулярных исследований [121]. Установлены следующие, повреждающие скелетную мускулатуру механизмы: системное воспаление, прямое цитотоксическое действие на мускулатуру, инфильтрация SARS-CoV-2 мышц, в том числе, диафрагмы, уменьшение площади поперечного сечения волокон, гипоксия, окислительный стресс, катаболизм мышц, снижение возбудимости мышечной мембраны, торможение интерлейкином-6 (IL-6) активации мотонейронов, постельный режим и нахождение в ОРИТ [121]. По данным

гистологического исследования регистрируется атрофия мышечных волокон, метаболические изменения и инфильтрация иммунными клетками [121]. В тоже время, в двунаправленном рандомизированном исследовании, посвященном изучению связи между саркопенией и COVID-19, авторы приходят к выводу только о косвенном взаимодействии исследуемых состояний [85]. Предполагается, что скорее пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ) и недоедание могут влиять на исходы COVID-19, чем наоборот [85]. Авторы придерживаются мнения, что несмотря на обнаружение в одних исследованиях вирусных частиц в мышечных волокнах, а в других – нет, повреждение мышц связано, в первую очередь, с системным воспалением, а не цитопатическим действием SARS-CoV-2 [85]. В литературе описаны случаи паралича диафрагмы у больных, перенесших COVID-19, и рекомендуется не менее одного года для определения возможности реинервации диафрагмального нерва [18, 3].

Высокая распространенность жалоб на усталость и недомогание у больных с постковидным синдромом позволяет соотносить эти состояния с синдромами миалгического энцефаломиелита и хронической усталости [14]. В крови большинства госпитализированных с COVID-19 определяется косвенный фактор митохондриального стресса – фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15), относящийся к суперсемейству цитокинов TGF- $\beta$  и ассоциированный с тяжелым течением COVID-19 и хроническими воспалительными заболеваниями [15].

Распространенность кашля в постковидном периоде колеблется от 34% до 11% по данным ряда исследований, выполненных, преимущественно, в сроки до 4 месяцев наблюдения [123]. В объединенном анализе этих работ, частота регистрации кашля составила 18% [123]. Жалобы на кашель предъявляли в том числе и те больные, которые перенесли COVID-19 легкого течения и не нуждались в госпитализации (около 10%) [123]. Рассматриваются различные причины сохраняющегося кашля в постковидном периоде, в частности, допускается возможность поражения вирусом SARS-CoV-2 чувствительных нейронных путей и развития гиперчувствительности к кашлю через пути нейровоспаления и нейроиммунного поражения [123]. Изучение результатов электромиографии гортани у

больных с сохраняющимся кашлем после инфекции COVID-19, продемонстрировало наличие хронической денервации блуждающего нерва в 82,8% случаев, что подтверждает неврогенную теорию, выдвинутую другими авторами ранее [51]. Исследование причин кашля, обусловленных нарушением функции респираторной системы, демонстрирует менее значимые результаты. Так, в обзоре, включающем 7 исследований, обструктивный тип нарушений определен в двух исследованиях (5,5% и 16,7% случаях) у больных, перенесших нетяжелое течение COVID-19 [127]. В другом исследовании уровень объема формированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 80% определен только у 15% обследованных больных [73].

Большое внимание уделяется оценке качества жизни у больных, перенесших COVID-19 в связи с отсутствием у части больных возвращения к качеству жизни, предшествующего инфицированию SARS-CoV-2 [92]. По данным систематического обзора, включающего 4828 пациентов с постковидным синдромом, распространенность снижения качества жизни определена у 59% больных (опросник EQ-VAS). Распространенность нарушения качества жизни в различных аспектах с использованием опросника качества жизни (EQ-5D-5L) выявила нарушение подвижности у 36%, ухода за собой – 8%, повседневной деятельности – 28%, наличие боли/дискомфорта – 42% и тревоги/депрессии у 38% больных [92]. По результатам мета-анализа снижение качества жизни регистрировалось преимущественно у больных, нуждавшихся ранее в пребывании в ОРИТ и у больных, испытывающих жалобы на усталость в постковидном периоде [92].

### **1.3 Функциональные респираторные нарушения в постковидном периоде**

Функциональные нарушения респираторной системы являются одним из наиболее распространенных и изучаемых патологических состояний в постковидном периоде. Значения ОФВ1 регистрируется, преимущественно, в пределах нормальных величин [135, 90]. Исключение составили пациенты, потребовавшие проведения НИВЛ/ИВЛ в остром периоде COVID-19. Среди этой группы больных установлено снижение ОФВ1 в 14% и 6% случаев через 6 и 12 месяцев, соответ-

ственно [67]. В течение 3 месяцев от острых симптомов COVID-19, рестриктивный паттерн является преобладающим по данным спирометрического обследования и составляет 55%, смешанный определяется в 9% случаев, а обструктивный – в 5% [79]. По данным проведенного мета-анализа, обструктивный паттерн регистрируется в 7% случаев, рестриктивный – в 15%, а снижение уровня DLco определено у 39% больных [127].

Снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ) не является часто регистрируемым нарушением [128]. По обобщенным данным мета-анализа, включающего 6770 пациентов, частота снижения ФЖЕЛ и ОЕЛ составила 8% и 14%, соответственно [128]. Объединенный результат другого мета-анализа показал, что распространенность функциональных нарушений в постковидном периоде составляет 20%, в частности, ОФВ1<80% регистрируется в 23,1% случаев, ФЖЕЛ<80% в 13,7%, ОФВ1/ФЖЕЛ <70% в 14,2%, ОЕЛ<80% в 22,9%, DLco<80% в 26,1% случаях через 1-4 месяца после выписки из стационара или 2-6 месяца от поступления в стационар [86]. Через 6 и 12 месяцев от острого периода COVID-19 показатели ниже должных значений определены в 13% и 5% случаях для ФЖЕЛ и 17% и 11% для ОЕЛ, соответственно [128]. Медиана ФЖЕЛ составила 111,9(107,4-116,5) % через 12 месяцев от острых симптомов COVID-19 для больных, не нуждавшихся в дополнительной кислородной поддержке в остром периоде заболевания [124]. Для больных, потребовавших проведения кислородотерапии через назальный катетер, ВПО/НИВЛ и ИВЛ, уровень ФЖЕЛ через аналогичный период составил 103(98,7-107,8)%, 110,5(104,2-116,8)% и 87,4(80,5-94,3)%, соответственно [124]. Несмотря на то, что показатели ФЖЕЛ находились в пределах нормальных значений, наличие в анамнезе факта проведенной ИВЛ способствовало более низким результатам показателя спустя год наблюдения [124]. Снижение ОЕЛ через 6 и 12 месяцев у больных, перенесших НИВЛ/ИВЛ, составило 13% и 9%, соответственно [124].

Интересным является поиск связей между функциональными и клиническими нарушениями в постковидном периоде. В одном из исследований, спустя 6 месяцев от выздоровления, 46% больных предъявляли жалобы на кашель, 23% -

на одышку и 13% - на слабость [58]. При сопоставлении жалоб с функциональными нарушениями, определено, что снижение ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL<sub>со</sub> регистрировалось преимущественно у больных, предъявляющих жалобы на кашель, по сравнению с больными, имеющих другие симптомы ( $p < 0,05$ ) [58].

В 12-месячном наблюдении за больными, перенесшими COVID-19 с разным видом респираторной поддержки, установлено, что медианные значения ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ находились в пределах нормальных значений, независимо от вида проводимой кислородотерапии [124]. Однако, у пациентов, имевших в анамнезе ИВЛ, исследуемые показатели имели меньшие значения, по сравнению с другими способами дополнительной кислородотерапии [124].

Таким образом, на результаты спирометрического исследования влияют особенности перенесенного острого периода COVID-19, а именно – дополнительная кислородная поддержка и тяжесть.

Несмотря на доступность исследования функции респираторной системы методом спирометрии, наибольшая частота функциональных нарушений регистрируется при проведении исследования диффузионной способности легких. По данным двух мета-анализов, значения DL<sub>со</sub> < 80% от должествующей расчетной нормы диагностируется в 39% и 47%, при этом подчеркивается значимое влияние тяжести перенесенной инфекции COVID-19 [86]. В частности, риск формирования нарушения диффузионной способности легких возрастает в 1,82 (95% ДИ 1,32-2,5) раза при наличии в анамнезе тяжелое течение COVID-19, по сравнению с нетяжелым [86]. У пациентов, перенесших критическую COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), определена зависимость между фактом проведения ИВЛ с нарушениями ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОЕЛ, DL<sub>со</sub> и силой дыхательных мышц, измеренных через 3 месяца ( $p < 0,05$ ) [45]. В другом, аналогичном исследовании больных, перенесших COVID-19 с ОРДС, через 3 месяца уровень DL<sub>со</sub> 80-60% выявлен в 55,7% случаев, а уровень DL<sub>со</sub> < 60% - в 26,2% случаев, при этом показатели ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ находились в пределах нормальных значений [54]. Спустя 12 месяцев, в ранее упомянутом исследовании, снижение показателя DL<sub>со</sub> зарегистрировано у 39% больных, а наибольшие нарушения определя-

лись у больных, получавших в остром периоде ВПО или ИВЛ [124]. Значения DLco составили 88,3(83,7-92,8)%, 82,8(78,8-86,8)%, 79,4(73,2-85,6)% и 70,8(59,4-82,2)% для больных, не получавших оксигенотерапию, получавших малопоточную кислородотерапию, ВПО и ИВЛ, соответственно [124]. Значения DLco < 60% определены в 29% случаев у пациентов, перенесших ИВЛ и в 12% для больных, получавших ВПО и малопоточную оксигенотерапию [124]. В этом исследовании также показано, что увеличение одышки на 1 балл по шкале mMRC ассоциировалось с изменением % DLco (-8.2%), а у пациентов с mMRC ≥ 2 среднее значение DLco равно 70,3% (95% ДИ 61,8-78,8) [124]. Эти результаты позволяют объяснить причину длительно персистирующей одышки в постковидном периоде, несмотря на нормальные значения показателей спирометрического исследования. В данном случае, об одышке, соответствующей mMRC ≥ 2 через 12 месяцев сообщило 20% обследуемых [124]. В другом исследовании, спустя год наблюдения, нарушения уровня DLco определены у 69% больных, имеющих не менее 50% поражения легких в остром периоде заболевания, в то время как изменения в легочной ткани сохранялись у 51% на момент проведения исследования [1]. Статистически значимые различия в уровнях DLco определены через 3,6 и 12 месяцев, что подтверждает результаты других работ, декларирующих о постепенном восстановлении газообменной функции легких [1]. Спустя 12 месяцев от острых симптомов COVID-19 регистрируется постепенное улучшение функциональных показателей, хотя падение DLco продолжает определяться у трети больных (31,8%) [89].

Причины преимущественного нарушения DLco по сравнению с другими функциональными показателями, сложны и до конца не изучены. Так, при обследовании пациентов с сохраняющимися респираторными жалобами спустя 6 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19, выявлены нарушения перфузии у 87,4% обследованных [95]. Значения DLco составили 74,8±16,7% и 85,0±8,1% (p=0,08) для больных, имеющих перфузионные нарушения и без таковых [95]. Выявленные дефекты перфузии объясняются авторами как возможные проявления неразрешенных микротромбозов в капиллярном русле, тромбозами в легочных артериях диаметром 1-2 мм [95]. При обследовании пациентов с сохраняю-

щимися респираторными жалобами спустя 6 месяцев, выявлены нарушения перфузии у 87,4% обследованных с помощью двухэнергетической КТ [95]. В комментарии к этой работе подчеркивается тот факт, что очаговая гиперперфузия, наблюдаемая в 74,9% случаев, соответствовала зонам матового уплотнения или паренхиматозных полос, а также областям новообразований сосудов [119]. Это может быть связано с ангиогенезом на уровне легочных капилляров и ремоделированием сосудов посредством бронхолегочных анастомозов, что подтверждается результатами гистологических исследований [119, 114]. Таким образом, дефекты перфузии, обнаруживаемые, преимущественно в первые 3 месяца постковидного синдрома, свидетельствуют о том, что их причиной является тромботическая ангиопатия, в то время как участки гиперперфузии свидетельствуют о нарушении восстановления [119]. Эта работа является одним из шагов к фенотипированию постковидного синдрома [119]. В таком случае, важным является определение и оценка коэффициента переноса, выраженного, с математической точки зрения, как отношение  $DL_{CO}/VA$  ( $K_{CO}$ ). Значение  $K_{CO}$  зависит от толщины и площади альвеолярно-капиллярной мембраны, объема циркулирующей крови в легочных капиллярах и вентилируемых альвеолах и уровня содержания гемоглобина в крови альвеолярных капилляров [78]. Следовательно, значение  $DL_{CO}$  определяется уровнями  $VA$  и  $K_{CO}$ , но сам по себе результат  $DL_{CO}$  отражает лишь общую оценку газообмена в легких, в то время как для изучения состояния альвеолярно-капиллярной мембраны требуются более усовершенствованные методы исследования [78].

Не менее важным в патогенезе одышки, а также сохраняющегося нарушения диффузионной способности легких является регистрация у части больных легочной гипертензии [12]. Патогенез развития данной патологии основан на совокупности нескольких механизмов. В частности, прямым цитопатическим действием SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов, приводящим к увеличению легочно-сосудистого сопротивления, васкулопатией, а также развитием микротромбов в дистальных отделах легочных сосудов в остром периоде заболевания [12, 59]. Последний механизм особенно важен, так как потенциально может способствовать



развитию в дальнейшем хронической тромбоэмболической легочной гипертензии у больных, перенесших COVID-19, и как следствие, длительным функциональным нарушениям респираторной системы и клиническим проявлениям [12].

#### **1.4 Результаты компьютерной томографией высокого разрешения органов грудной клетки в постковидном периоде**

В документе экспертов Европейского респираторного общества (European Research Society – ERS), посвященном наблюдению за больными, перенесшими COVID-19, указано, что преобладающими рентгенологическими паттернами по данным КТВР являются матовое стекло и паренхиматозные полосы [20]. В этом же документе предлагается осторожно интерпретировать изменения в легочной ткани, напоминающие тракционные бронхоэктазы, и используется термин – «бронхиальная дисторсия» (от лат. *distorsio* – искривление) [20].

Термин «тракционные бронхо-и бронхиолоэктазы» в описании рентгенологических изображений у пациентов, перенесших COVID-19, является дискуссионным. В исследовании 41 больного, перенесшего инфекцию COVID-19, осложненную ОРДС, через 4 месяца зарегистрирована регрессия выявленных в остром периоде бронхоэктазов, что позволило расценить выявленные изменения, как псевдобронхоэктазы [66]. В другом исследовании 115 пациентов получены результаты, указывающие на прямую корреляционную связь между объемом поражения легких в остром периоде и вероятностью развития бронхоэктазов в постковидном периоде [130]. Известно также о развитии бронхоэктазов у больных, перенесших респираторные инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Bordetella pertussis* [22].

Установлено, что у пациентов, с сохраняющимися изменениями в легочной ткани по типу матового стекла диагностируются более низкие показатели функционального исследования (ОФВ1, ФЖЕЛ, ОЕЛ и DLco) по сравнению с больными, имеющими другие паттерны (фиброзоподобные и ретикулярные). Также определено, что больным с поражением легких более 50% в анамнезе соответ-

ствовали более низкие показатели ОФВ1, ФЖЕЛ, ОЕЛ и DLco, по сравнению с пациентами, имеющих поражение легких  $\leq 10\%$  [50].

По данным разных исследований, спустя год от перенесенного заболевания COVID-19, патологические изменения в легочной ткани регистрируются в диапазоне от 25% до 54% [101, 87].

При распределении пациентов в зависимости от регистрируемого паттерна (нефиброзный/фиброзный), выявлена зависимость с объемом поражения легких в остром периоде COVID-19 (по 25-балльной шкале) -  $7,2 \pm 4,7$  (n=89) и  $14,25 \pm 4,6$  (n=86), соответственно [116]. Под нефиброподобными понимались изменения в легочной ткани по типу матового стекла и ретикуляция, а под фиброподобными – тракционные бронхоэктазы и нарушение архитектоники легкого [116]. Несмотря на то, что рестриктивные нарушения и снижение уровня DLco определялись у 40% больных, зависимости нарушения функции легких с принадлежностью к фиброподобному или нефиброподобному паттерну получено не было [116]. Паренхиматозные полосы («фиброзные полосы»), представленные нитевидными, аркадовидными субплевральными уплотнениями, по данным гистологического исследования, соответствует организующейся пневмонии, что потенциально определяет возможность дальнейшей их регрессии в долгосрочной перспективе [102, 107]. Факторами риска остаточных изменений спустя год от перенесенного заболевания считаются пожилой возраст, мужской пол, а также особенности течения острого периода заболевания – лимфопения периферической крови, критическая степень COVID-19, а также ОРДС [81]. Считается, что пациенты с ОРДС, осложняющим течение COVID-19, более уязвимы к баротравме, по сравнению с больными, переносящими ОРДС от других причин [82]. В частности, этим объясняется и распространенность рентгенологических аномалий у больных, перенесших тяжелое или критическое течение COVID-19.

Мнение об использовании термина «фиброподобный» («fibrotic-like») в отношении изменений, классифицируемых как фиброзные, у пациентов, перенесших COVID-19, приведено в статье Wells A.U. and Devaraj A. [133]. Авторы поднимают вопрос об одновременном наличии гистологического подтверждения

фиброзной природы поражения легких и, в тоже время, их обратимости, что, вероятно, следует расценивать как закономерное течение острого инфекционного процесса и не должно классифицироваться в соответствии с глоссарием Флейшнера, рассчитанного для описания хронического необратимого фиброзирующего процесса в легочной ткани [133, 63].

В настоящее время остается окончательно не изученным динамика функциональных нарушений в постковидном периоде в отдаленные сроки, а также неясно, имеет ли клиническое значение продолжительная оценка патологических изменений в легочной ткани, регистрируемых по данным КТВР и какая их потенциальная обратимость.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Перспективное когортное наблюдательное исследование проведено на базе Уральского научно – исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России) с 2021 г. по 2023 год. Дизайн работы одобрен на заседании Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол заседания №202/1 от 06.07.2021 г.).

От всех больных получено письменное добровольное информированное согласие в установленной и утвержденной Комитетом по этике форме до включения в исследование.

### 2.1 Материал и дизайн 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 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 [8];
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.

Перед включением в исследование каждому пациенту разъяснены положения добровольного информированного согласия, цель, методы и ожидаемые результаты исследования, а также сообщено о сохранении конфиденциальности полученных в ходе исследования сведений. Предложенное добровольное информированное согласие отвечает требованиям, изложенным в “Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации”, 1964г (пересмотр в 2013г).

В научное исследование включены 89 пациентов в возрасте от 33 до 84 лет, соответствующие критериям 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. В исследовании учитывались следующие анамнестические данные: тяжесть COVID-19, необходимость пребывания в ОРИТ, вид проводимой 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 2.1 представлен дизайн исследования.

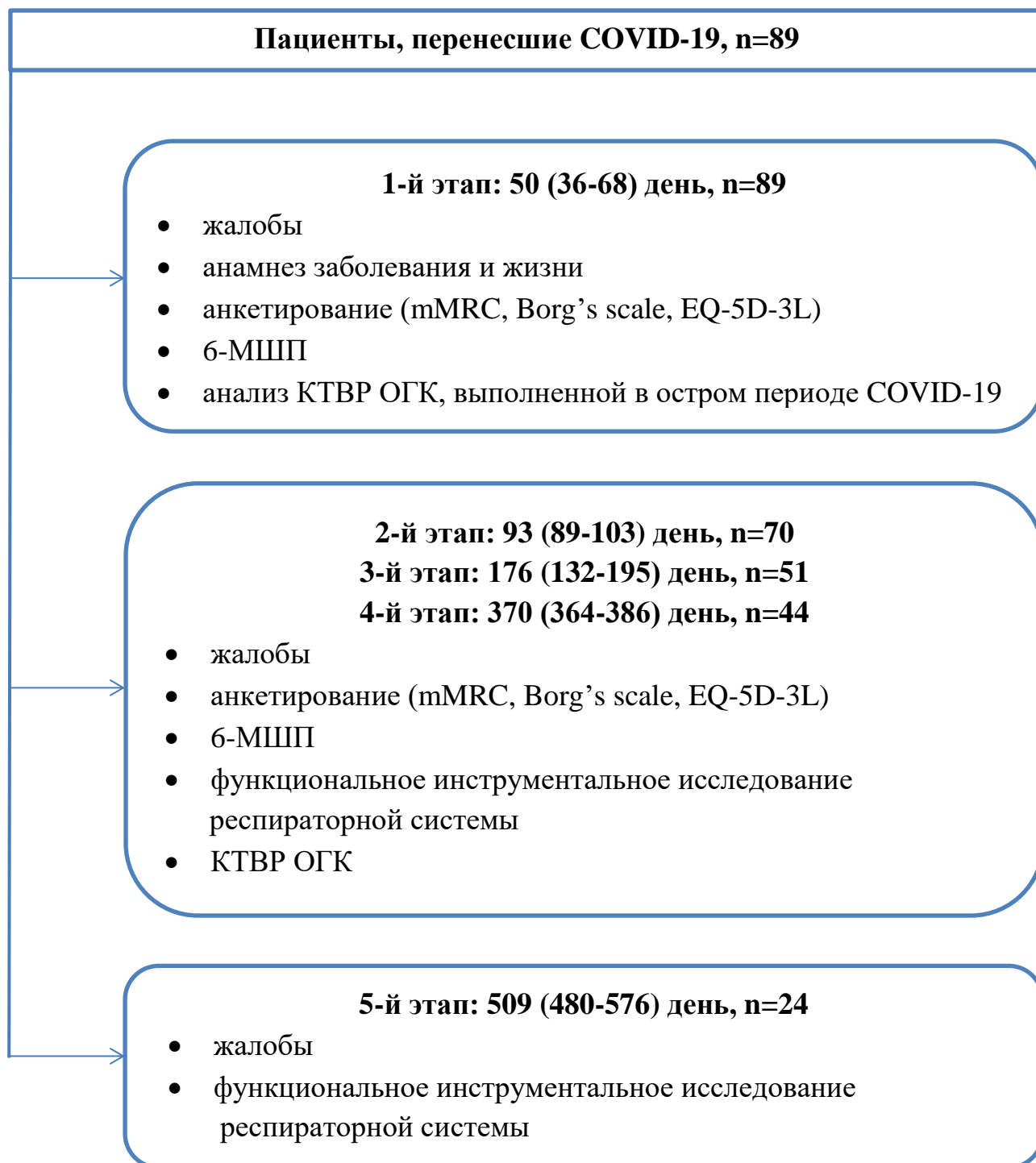


Рисунок 2.1 – Дизайн диссертационного исследования

## 2.2 Методы обследования

**Жалобы.** При опросе пациентов учитывались жалобы на слабость или мышечную усталость, одышку, кашель, боль в грудной клетке, учащенное сердцебиение, выпадение волос, нарушение обоняния, нарушение вкуса, нарушение сна.

**Анамнез заболевания** охватывал данные о тяжести перенесенного заболевания COVID-19, продолжительности амбулаторного и стационарного этапов лечения, сведения о необходимости пребывания в ОРИТ, вида дополнительной респираторной поддержки, если таковая проводилась.

**Анамнез жизни** включал сбор антропометрических данных, информации о коморбидной патологии, отношение к курению (факт курения в настоящем или прошлом).

**Анкетирование.** Анкетирование пациентов выполнялось с использованием стандартизованных шкал и опросника (mMRC, Borg, EQ – 5D – 3L).

**Модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC)** использовалась для субъективной оценки степени одышки в зависимости от переносимости повседневной физической нагрузки. Шкала представлена 4-мя степенями одышки от 0 до 4, где 0 – это «я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке», а 4 – «у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или, я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь» [91].

**Модифицированная шкала одышки Борга (Borg's scale)** – визуальная, аналоговая оценочная шкала, предназначенная для субъективной оценки пациентом переносимости физической нагрузки от 0 до 10 баллов, где 0 – одышка отсутствует, а 10 – максимальная одышка [74].

**Европейский опросник качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ – 5D – 3L, русская версия)** использовался для оценки качества жизни и включал опрос респондента о состоянии здоровья на сегодняшний день [100]. Первая часть опросника предназначена для оценки следующих компонентов качества жизни: подвижность или способность передвижения; уход за собой; повседневная деятельность; боль/дискомфорт; тревога/депрессия. Второй раздел опросника представлен визуальной аналоговой шкалой (EQ – VAS), предназначенной для оценки состояния здоровья на сегодняшний день и ранжированной от 0 до 100 баллов, где 100 – это наилучшее из возможных состояние здоровья в понимании респондента.

**Пульсоксиметрия** осуществлялась с использованием портативного пульсоксиметра Choicemed MD300C2 (ChoiceMmed, КНР) во время объективного обследования больного при дыхании окружающим воздухом. Полученный результат выражался в значении сатурации артериальной крови, измеренной методом пульсоксиметрии – SpO<sub>2</sub>.

**Тест с 6-минутной шаговой пробой** проводился при завершении объективного обследования пациента, в соответствии с установленными требованиями [21]. До и после проведенного исследования проводился замер уровня частоты дыхания (ЧД), артериального давления (АД), SpO<sub>2</sub>, а также оценка уровня одышки по визуальной аналоговой шкале Borg. В исследовании анализировались только данные шкалы Borg, результат пройденной дистанции и уровень SpO<sub>2</sub>.

**Функциональное инструментальное исследование респираторной системы** выполнялось на аппарате Master Screen Body Jaeger (Viasys Healthcare, Германия) специалистом, имеющим соответствующий сертификат специалиста, в соответствии с установленными национальными и международными требованиями, а также с соблюдением правил к проведению исследований в период пандемии [13, 55, 7]. Исследование включало следующие методы: спирометрия, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких.

**Спирометрия.** Методом спирометрии определяли следующие показатели: ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ и их отношение - ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ.

**Бодиплетизмографией** определялись ОЕЛ, ООЛ, ФОЕ и отношение ОЕЛ/ООЛ.

**Диффузионная способность легких** исследовалась определением уровня коэффициента переноса для монооксида углерода (СО) методом однократного вдоха (DL<sub>co</sub>). Полученный результат DL<sub>co</sub> корректировался по уровню гемоглобина, отраженного в общеклиническом анализе крови, выполненного не более 1 месяца назад по отношению к дате проводимого функционального исследования. Дополнительно рассчитывалось отношение DL<sub>co</sub>/VA. В исследовании использовалась газовая смесь, содержащая 10% гелий.



Результаты проведенных функциональных исследований (спирометрия бодиплетизмография и диффузионная способность легких) сравнивались с должными показателями, полученными расчетным путем с учетом возраста, пола, веса и роста пациента. В качестве эталона должных величин использовался документ, разработанный в 1993 году Европейским сообществом стали и угля (European Coal and Steel Community – ECSC) [110]. Результат обследования выражался в абсолютных значениях и «% от долж.».

**Рентгенологические методы.** КТВР ОГК, выполненные в остром периоде COVID-19 и записанные на электронный носитель (CD – compact disk), предъявлялись при первичном осмотре. Указанные исследования проводились пациентам при поступлении в инфекционный госпиталь или инфекционные отделения медицинских учреждений, предназначенных для лечения больных COVID-19.

В постковидном периоде КТВР ОГК выполнялась на аппарате Optima 660 (General Electric, Япония) в положении пациента лежа на спине с задержкой дыхания на вдохе, толщина среза сканирования – 0.625 мм и матрицей сбора данных 512x512 точек.

Полученные результаты анализировались рентгенологом, имеющим соответствующий сертификат специалиста, а также опыт имидж – диагностики интерстициальных заболеваний легочной ткани. Объем поражения легочной ткани оценивался в соответствии с принятой адаптированной «эмпирической» визуальной шкалой [70, 10]. Рентгенологическая картина в легких классифицировалась согласно терминологии, отраженной в глоссарии Общества Флейшнера [79].

Для визуализации данных использовалось программное обеспечение, предназначенное для просмотра изображений стандарта DICOM PACS–RadiAnt DICOM Viewer (русская версия).

### **2.3 Методы статистической обработки**

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых пациентов менее 50) и критерия

Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Расчет отношения шансов (ОШ) проведен с использованием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Клиническая характеристика исследуемых пациентов

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 значимых статистических различий.

Клиническая характеристика исследуемых групп больных дана в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Распределение пациентов в зависимости от тяжести перенесенного заболевания COVID-19, n(%)

Показатели	Общая группа (n=89)	Среднетяжелое течение COVID-19 (n=43) <sup>1</sup>	Тяжелое течение COVID-19 (n=46) <sup>2</sup>	Значение p <sup>1-2</sup>
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
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 $\geq$ 30,0 кг/м <sup>2</sup>	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

Продолжение Таблицы 3.1

НИВЛ	1(1,1)	0	1(2,2)	0,45
ИВЛ	1(1,1)	0	1(2,2)	0,45

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

Обращает на себя внимание наличие достоверных различий между сравниваемыми группами по объему поражения легочной ткани, потребности в кислородной поддержке, в т.ч. ВПО, нахождению в ОРИТ.

Продолжительность амбулаторного этапа лечения не отличалась между пациентами с различной тяжестью COVID-19 и составила 6 (4-9) дней и 5 (3-8) дней для среднетяжелого течения и тяжелого течения заболевания, соответственно.

В тоже время, продолжительнее срок госпитализации определялся в группе пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, по сравнению с пациентами среднетяжелого течения: 4 (9-16) дней против 19 (15-35) дней, соответственно,  $p < 0,001$ . Продолжительность пребывания в ОРИТ составила 4 (2-6) дней и 10 (7-14) дней для пациентов, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, соответственно.

Помимо тяжести перенесенного заболевания, больные разделены на две группы сравнения в зависимости от объема поражения легочной ткани в остром периоде инфекции. Клиническая характеристика отражена в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Распределение пациентов в зависимости от объема поражения легочной ткани при COVID-19, n(%)

Показатели	Общая группа (n=89)	КТ 1-2 (n=49) <sup>1</sup>	КТ 3-4 (n=40) <sup>2</sup>	Значение $p^{1-2}$
Женщины	57(64,0)	28(70,0)	29(59,2)	0,36
Мужчины	32(36,0)	12(30,0)	20(40,8)	0,29
Курение в настоящем	10(11,2)	5(12,5)	5(10,2)	0,75
Курение в прошлом	24(27,0)	10(25,0)	14(28,6)	0,71
Артериальная гипертензия	58(65,2)	27(67,5)	31(63,3)	0,68

Продолжение Таблицы 3.2

Сахарный диабет	17(19,1)	5(12,5)	12(24,5)	0,18
Кардиоваскулярные заболевания	12(13,5)	4(10,0)	8(16,3)	0,54
Цереброваскулярные заболевания	5(5,6)	2(5,0)	3(6,1)	1,00
ЗНО в анамнезе	3(3,4)	1(2,5)	2(4,1)	1,00
Хроническая болезнь почек	7(7,9)	2(5,0)	5(10,2)	0,45
ИМТ $\geq$ 30,0 кг/м <sup>2</sup>	43(48,3)	19(47,5)	24(49,0)	0,89
Среднетяжелая форма COVID-19	43(48,3)	30(75,0)	13(26,5)	<0,01
Тяжелая форма COVID-19	46(51,7)	10(25,0)	36(73,5)	<0,01
Необходимость госпитализации в ОРИТ	29(32,6)	7(17,5)	22(44,9)	<0,01
Необходимость проведения кислородотерапии	84(94,4)	35(87,5)	49(100,0)	0,02
Высокопоточная кислородотерапия	31(34,8)	8(20,0)	23(46,9)	<0,01
НИВЛ	1(1,1)	0(0,0)	1(2,0)	1,00
ИВЛ	1(1,1)	0(0,0)	1(2,0)	1,00

Больные с различным объемом поражения легких статистически значимо различались по необходимости проведения кислородотерапии, в т.ч. ВПО, и госпитализации в ОРИТ.

Длительность госпитализации на стационарном этапе лечения составила 14 (9-17) дней и 18 (14-31) день для больных с объемом поражения КТ 1-2 и КТ 3-4, соответственно ( $p < 0,01$ ). Продолжительность госпитализации в ОРИТ не имела значимых различий между группами и составила 10 (6-14) дней для больных с объемом КТ 1-2 и 7 (5-10) дней для КТ 3-4.

При сопоставлении тяжести перенесенной инфекции COVID-19 объему поражения легочной ткани в остром периоде, установлены статистически значимые различия, в виде преобладания у больных тяжелого течения COVID-19 поражения легких, соответствующего объему КТ 3-4 ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 3.2).

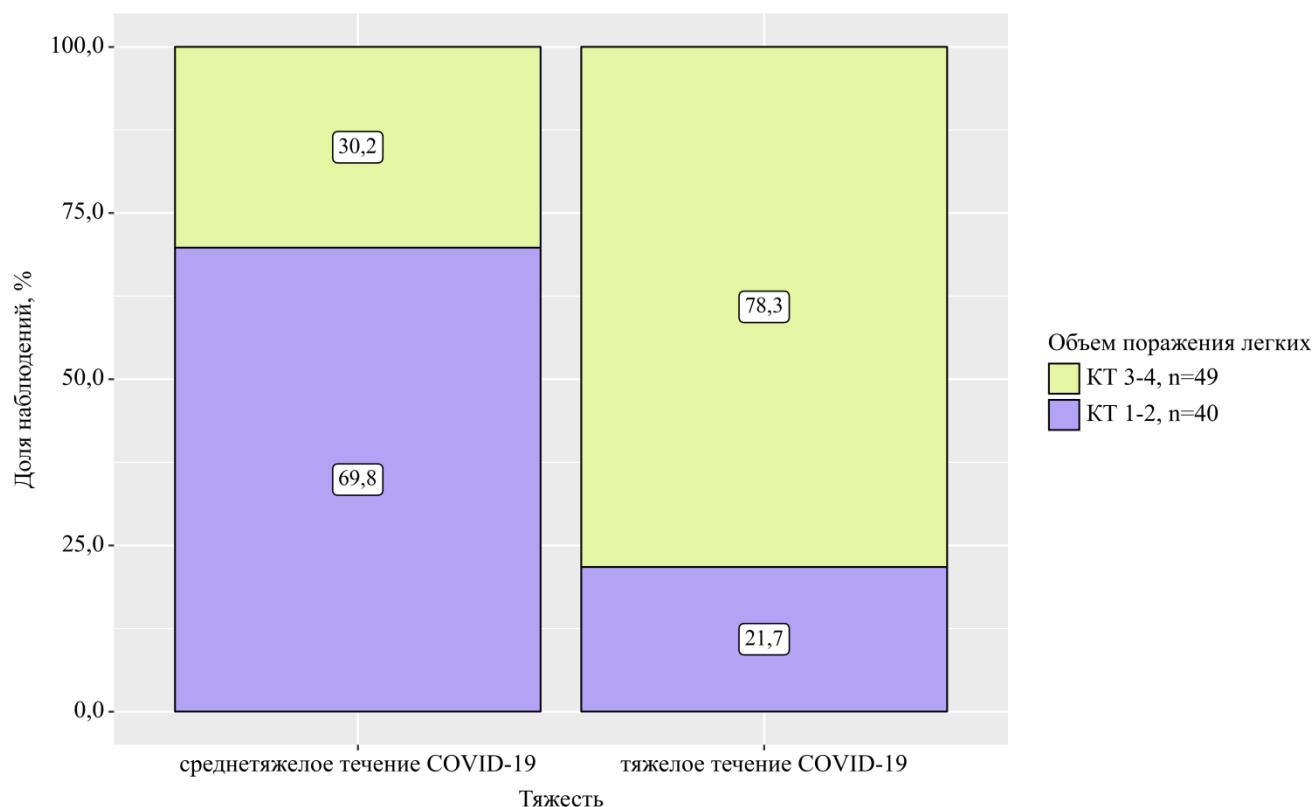


Рисунок 3.2 – Анализ зависимости объема поражения легких в остром периоде COVID-19 от тяжести заболевания, %

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).

### 3.2 Жалобы

Сравнительная оценка предъявляемых пациентами жалоб на всех этапах исследования в зависимости от тяжести заболевания и объема поражения легочной ткани в остром периоде COVID-19, отображена в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Динамика жалоб больных в зависимости от тяжести перенесенного заболевания COVID-19, n (%)

Показатели	Первичный осмотр n=89 n <sup>1</sup> =43 n <sup>2</sup> =46	3 месяца n=70 n <sup>1</sup> =34 n <sup>2</sup> =36	6 месяцев n=51 n <sup>1</sup> =20 n <sup>2</sup> =31	12 месяцев n=44 n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =30
<b>Один из нижеперечисленных симптомов</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	43(100,0)	29(85,3)	16(80,0)	10(71,4)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	46(100,0)	35(97,2)	29(93,5)	23(76,7)
p <sup>1-2</sup>	-	0,10	0,19	0,72
<b>Утомляемость/слабость</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	36(83,7)	19(55,9)	15(75,0)	7(50,0)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	34(73,9)	26(72,2)	20(64,5)	14(46,7)
p <sup>1-2</sup>	0,31	0,15	0,54	1,00
<b>Одышка</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	30(69,8)	16(47,1)	14(70,0)	7(50,0)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	40(87,0)	28(77,8)	24(77,4)	20(66,7)
p <sup>1-2</sup>	0,07	<0,01	0,74	0,33
<b>Кашель</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	20(46,5)	7(20,6)	4(20,0)	3(21,4)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	17(37,0)	12(33,3)	6(19,4)	4(13,3)
p <sup>1-2</sup>	0,36	0,29	1,00	0,66
<b>Нарушение сна</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	5(11,6)	6(17,6)	2(10,0)	-
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	3(6,5)	7(19,4)	3(9,7)	-
p <sup>1-2</sup>	0,48	1,00	1,00	-
<b>Выпадение волос</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	10(23,3)	7(20,6)	2(10,0)	-
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	10(21,7)	12(33,3)	6(19,4)	-

Продолжение Таблицы 3.3

$p^{1-2}$	0,86	0,29	0,46	-
<b>Нарушение обоняния</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	10(23,3)	3(8,8)	1(5,0)	1(7,1)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	11(23,9)	3(8,3)	2(6,5)	1(3,3)
$p^{1-2}$	0,94	1,00	1,00	0,54
<b>Нарушение вкуса</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	7(16,3)	-	-	-
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	7(15,2)	-	-	-
$p^{1-2}$	1,0	-	-	-
<b>Сердцебиение</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	11(25,6)	0(0,0)	4(20,0)	0(0,0)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	18(39,1)	6(16,7)	5(16,1)	3(10,0)
$p^{1-2}$	0,17	0,03	0,72	0,54
<b>Боль в грудной клетке</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	16(37,2)	10(29,4)	5(25,0)	0(0,0)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	19(41,3)	7(19,4)	4(12,9)	1(3,3)
$p^{1-2}$	0,69	0,41	0,29	1,00

Примечание.  $p$ -здесь и далее, соответствует числу больных, распределенных на группы в зависимости от тяжести COVID-19 или объема поражения легких

Частота регистрируемых жалоб за 12 месяцев наблюдения не зависела от тяжести перенесенного заболевания. Только через 3 месяца от первых симптомов COVID-19 установлено преобладание жалоб на одышку и учащенное сердцебиение у больных с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными среднетяжелого течения ( $p < 0,01$  и  $p = 0,03$ , соответственно).

Исследование распространенности жалоб в течение 12-месячного наблюдения у больных, перенесших COVID-19 с различным объемом поражения легких, представлено в Таблице 3.4.



Таблица 3.4 – Динамика жалоб у больных с различным объемом поражения легких в остром периоде COVID-19, n(%)

Показатели	Первичный осмотр n=89 n <sup>1</sup> =49 n <sup>2</sup> =40	3 месяца n=70 n <sup>1</sup> =33 n <sup>2</sup> =37	6 месяцев n=51 n <sup>1</sup> =23 n <sup>2</sup> =28	12 месяцев n=44 n <sup>1</sup> =18 n <sup>2</sup> =26
<b>Один симптом</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	49(100,0)	31(93,9)	19(82,6)	12(66,7)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	49(100,0)	33(89,2)	26(92,9)	21(80,8)
p <sup>1-2</sup>	-	0,68	0,39	0,31
<b>Утомляемость/слабость</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	35(87,5)	20(60,6)	17(73,9)	10(55,6)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	35(71,4)	25(67,6)	18(64,3)	11(42,3)
p <sup>1-2</sup>	0,07	0,54	0,55	0,54
<b>Одышка</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	30(75,0)	21(63,6)	16(69,6)	11(61,1)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	40(81,6)	23(62,2)	22(78,6)	16(61,5)
p <sup>1-2</sup>	0,45	0,90	0,53	0,98
<b>Кашель</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	17(42,5)	8(24,2)	5(21,7)	1(5,6)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	20(40,8)	11(29,7)	5(17,9)	6(23,1)
p <sup>1-2</sup>	0,87	0,61	0,74	0,21
<b>Нарушение сна</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	3(7,5)	4(12,1)	1(4,3)	-
КТ 3-4 <sup>2</sup>	5(10,2)	9(24,3)	4(14,3)	-
p <sup>1-2</sup>	0,73	0,23	0,36	-
<b>Выпадение волос</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	10(25,0)	9(27,3)	4(17,4)	-
КТ 3-4 <sup>2</sup>	10(20,4)	10(27,0)	4(14,3)	-
p <sup>1-2</sup>	0,61	0,98	1,00	-
<b>Нарушение обоняния</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	7(17,5)	2(6,1)	1(4,3)	1(5,6)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	14(28,6)	4(10,8)	2(7,1)	1(3,8)
p <sup>1-2</sup>	0,22	0,68	1,00	1,00
<b>Нарушение вкуса</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	4(10,0)	-	-	-
КТ 3-4 <sup>2</sup>	10(20,4)	-	-	-
p <sup>1-2</sup>	0,25	-	-	-
<b>Сердцебиение</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	12(30,0)	3(9,1)	6(26,1)	0(0,0)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	17(34,7)	3(8,1)	3(10,7)	3(11,5)

Продолжение Таблицы 3.4

$p^{1-2}$	0,64	1,00	0,27	0,26
<b>Боль в грудной клетке</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	14(35,0)	5(15,2)	5(21,7)	0(0,0)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	21(42,9)	12(32,4)	4(14,3)	1(3,8)
$p^{1-2}$	0,45	0,10	0,71	1,00

Установлено отсутствие значимых различий в частоте предъявляемых жалоб у больных с различным объемом поражения легких.

По данным Таблиц 3.3 и 3.4 выявлена положительная динамика в виде уменьшения частоты регистрируемых жалоб к 12-му месяцу наблюдения, независимо от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и объема поражения легких. Через 18 месяцев жалобы на одышку предъявляют 63% больных.

### 3.3 Анкетирование и 6-минутная шаговая проба

Проведена сравнительная оценка уровня одышки по шкалам mMRC, Borg (в составе теста с 6-МШП) в течение всего периода наблюдения у пациентов, разделенных на группы, в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19 и объема поражения легких. Результаты отображены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Оценка одышки по шкале mMRC в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и объема поражения легочной ткани, Me(Q1-Q3), баллы

Группы больных	Первичный осмотр $n^1=43$ $n^2=46$ $n^3=49$ $n^4=40$	3 месяца $n^1=34$ $n^2=36$ $n^3=33$ $n^4=37$	6 месяцев $n^1=20$ $n^2=31$ $n^3=23$ $n^4=28$	12 месяцев $n^1=14$ $n^2=30$ $n^3=18$ $n^4=26$
Среднетяжелое течение <sup>1</sup> COVID-19, балл	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
Тяжелое течение <sup>2</sup> COVID-19, балл	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)

## Продолжение Таблицы 3.5

КТ 1-2 <sup>3</sup> , балл	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (0-1)	1 (0-1)
КТ 3-4 <sup>4</sup> , балл	1 (1-2)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)

Медианные значения mMRC не отличались между анализируемыми группами за весь период наблюдения и соответствовали одышке, возникающей при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение (1 балл). Статистически значимых различий не получено.

Определено, что при анализе структуры распределения баллов по шкале mMRC уровень одышки, равный 3 баллам, определялся в единичных случаях до 6 месяца наблюдения включительно, без значимых различий между анализируемыми группами больных. Одышка, соответствующая 4 баллам выявлена на этапе первичного осмотра у одного пациента, перенесшего тяжелое течение COVID-19.

В работе изучались показатели 6-МШП у пациентов, перенесших COVID-19 различной тяжести и объемами поражения легких с целью определения практической значимости теста у групп сравнения. Результаты даны в Таблицах 3.6 и 3.7.

Таблица 3.6 – Результаты 6-МШП, в зависимости от тяжести перенесенной инфекции COVID-19, Me(Q1-Q3)

Период	Тяжесть COVID-19	Показатели 6-МШП				
		Балл Borg до ходьбы	Пройденная дистанция, м	SpO2 до ходьбы, %	SpO2 после ходьбы, %	Балл Borg после ходьбы
Первичный осмотр n=89 n <sup>1</sup> =43 n <sup>2</sup> =46	Среднетяжелое течение <sup>1</sup>	3 (2-4)	435 (303-498)	97 (96-98)	96 (94-97)	3 (2-4)
	Тяжелое течение <sup>2</sup>	3 (3-4)	387 (268-438)	96 (94-97)	93 (91-96)	4 (3-5)
	p <sup>1-2</sup>	0,04	0,12	<0,01	<0,01	<0,01
3 месяца n=70 n <sup>1</sup> =34 n <sup>2</sup> =36	Среднетяжелое течение <sup>1</sup>	2 (2-3)	487 (387-574)	97 (97-98)	97 (96-98)	2 (2-4)
	Тяжелое течение <sup>2</sup>	3 (2-3)	412 (340-485)	97 (96-97)	95 (93-96)	4 (2-4)

Продолжение Таблицы 3.6

	$p^{1-2}$	0,47	0,05	0,03	<0,01	<0,01
6 месяцев n=51 n <sup>1</sup> =20 n <sup>2</sup> =31	Среднетяжелое течение <sup>1</sup>	2 (1-2)	435 (376-512)	96 (96-98)	97 (96-97)	2 (1-3)
	Тяжелое течение <sup>2</sup>	2 (1-3)	389 (351-489)	97 (96-97)	96 (94-97)	2 (1-3)
	$p^{1-2}$	0,27	0,29	0,62	0,01	0,75
12 месяцев n=44 n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =30	Среднетяжелое течение <sup>1</sup>	2 (1-3)	436 (397-489)	97 (96-97)	97 (96-98)	1 (1-2)_
	Тяжелое течение <sup>2</sup>	2 (1-3)	458 (388-486)	96 (96-97)	96 (94-97)	2 (1-2)
	$p^{1-2}$	1,0	0,83	0,40	0,01	0,78

Установлено, что у пациентов, перенесших COVID-19 тяжелого течения, за весь период наблюдения регистрировались более низкие показатели уровня SpO<sub>2</sub> после 6-МШП ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными среднетяжелого течения, медианные значения SpO<sub>2</sub> находились в пределах нормальных значений.

Оценка по шкале Borg демонстрирует уменьшение балла к 12-му месяцу наблюдения, независимо от тяжести и объема поражения легких.

Таблица 3.7 – Результаты показателей 6-МШП в зависимости от объема поражения легочной ткани, Me(Q1-Q3)

Период	Тяжесть COVID-19	Показатели 6-МШП				
		Балл Borg до ходьбы	Пройденная дистанция, м	SpO <sub>2</sub> до ходьбы, %	SpO <sub>2</sub> после ходьбы, %	Балл Borg после ходьбы
Первичный осмотр n=89 n <sup>1</sup> =49 n <sup>2</sup> =40	КТ 1-2 <sup>1</sup>	3 (2-4)	386 (291-483)	97 (96-98)	96 (93-96)	3 (2-4)
	КТ 3-4 <sup>2</sup>	3 (3-4)	435 (340-486)	96 (95-98)	94 (91-96)	4 (3-4)
	$p^{1-2}$	0,17	0,11	0,38	0,18	0,40
3 месяца n=70 n <sup>1</sup> =33 n <sup>2</sup> =37	КТ 1-2 <sup>1</sup>	2 (1-3)	485 (388-580)	97 (97-98)	97 (95-97)	2 (2-3)
	КТ 3-4 <sup>2</sup>	3 (2-3)	435 (338-486)	97 (96-98)	96 (93-97)	3 (2-3)
	$p^{1-2}$	0,23	0,02	0,21	0,14	0,56

Продолжение Таблицы 3.7

6 месяцев n=51 n <sup>1</sup> =23 n <sup>2</sup> =28	КТ 1-2 <sup>1</sup>	2 (2-3)	435 (389-510)	96 (96-97)	96 (95-97)	2 (2-3)
	КТ 3-4 <sup>2</sup>	2 (1-3)	389 (340-489)	97 (96-98)	96 (95-97)	2 (2-3)
	p <sup>1-2</sup>	0,75	0,28	0,22	0,81	0,98
12 месяцев n=44 n <sup>1</sup> =18 n <sup>2</sup> =26	КТ 1-2 <sup>1</sup>	2 (1-3)	436 (388-486)	97 (96-97)	96 (95-97)	2 (1-3)
	КТ 3-4 <sup>2</sup>	2 (1-3)	475 (395-504)	96 (96-97)	96 (94-97)	2 (2-3)
	p <sup>1-2</sup>	0,94	0,47	0,84	0,65	

Установлено, что различный уровень объема поражения легких в остром периоде COVID-19 не оказывал влияния на исследуемые показатели 6-МШП в постковидном периоде.

Проведена оценка качества жизни в динамике по опроснику EQ-5D-3L (русская версия) в зависимости от тяжести COVID-19 (Рисунки 3.3-3.5).

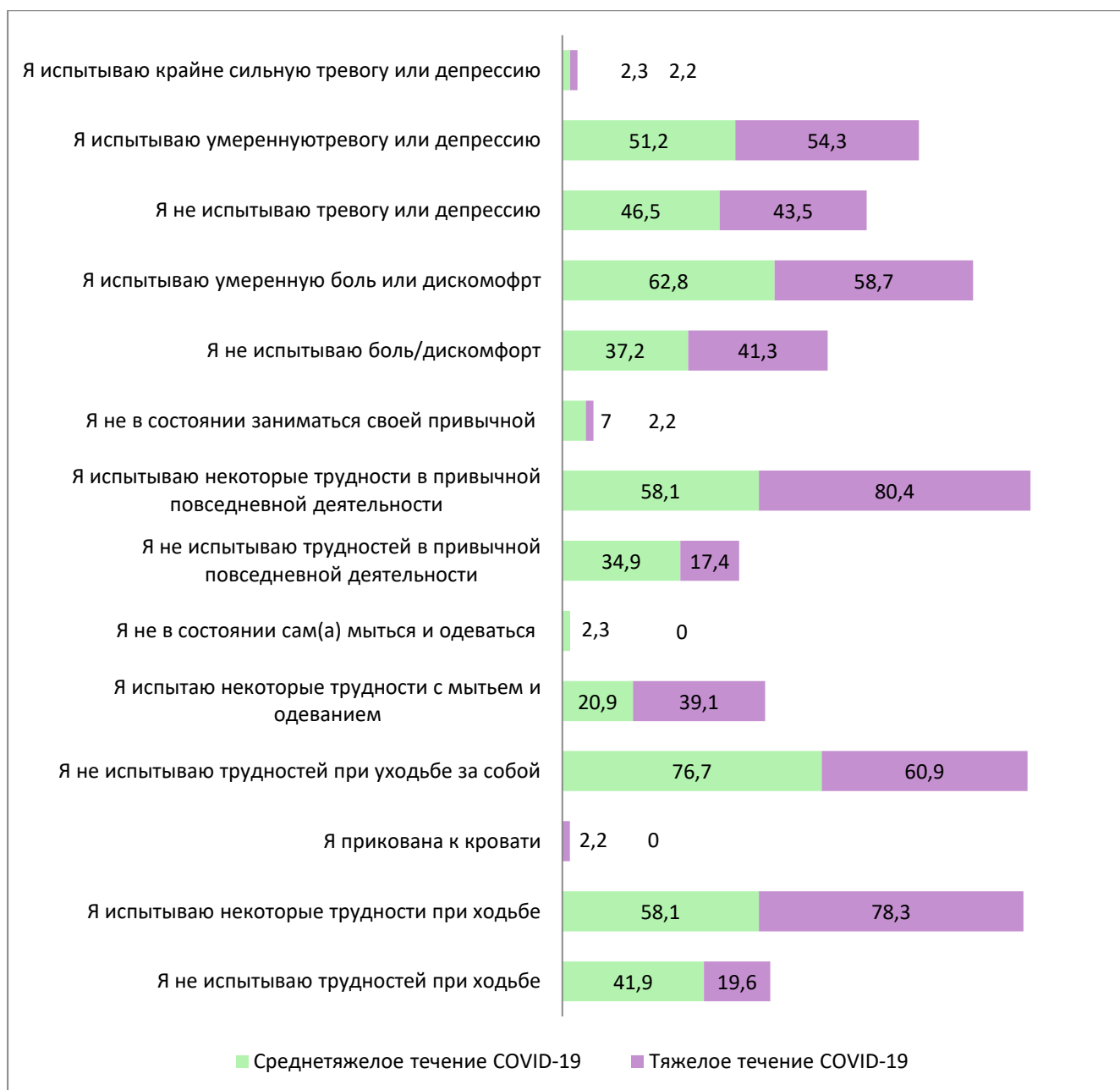


Рисунок 3.3 – Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-3L (русская версия) при первичном осмотре, в зависимости от тяжести COVID-19, n=89,

%

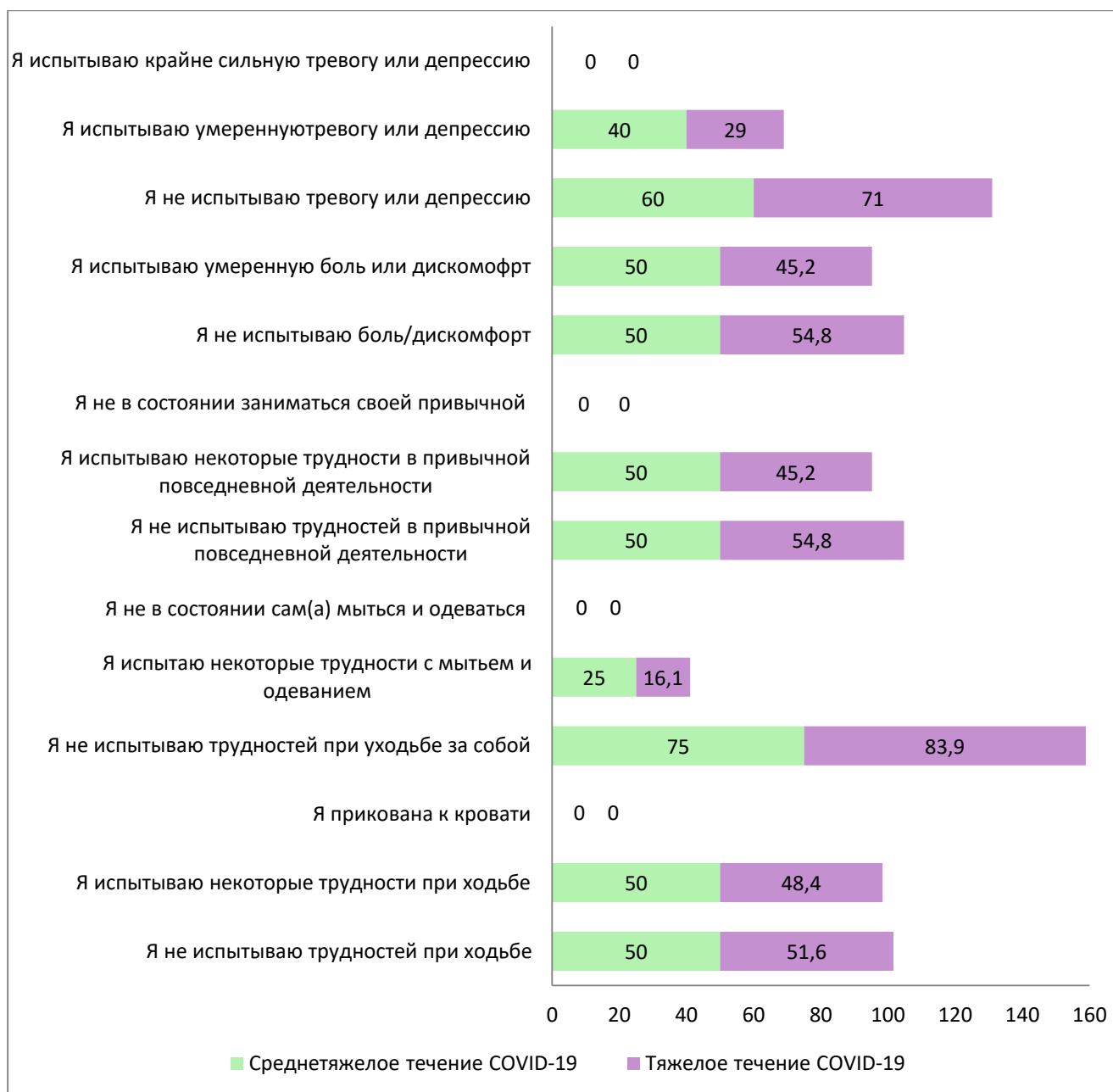


Рисунок 3.4 – Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-3L (русская версия) через 6 месяцев от первых симптомов COVID-19, в зависимости от тяжести перенесенного заболевания, n=51, %

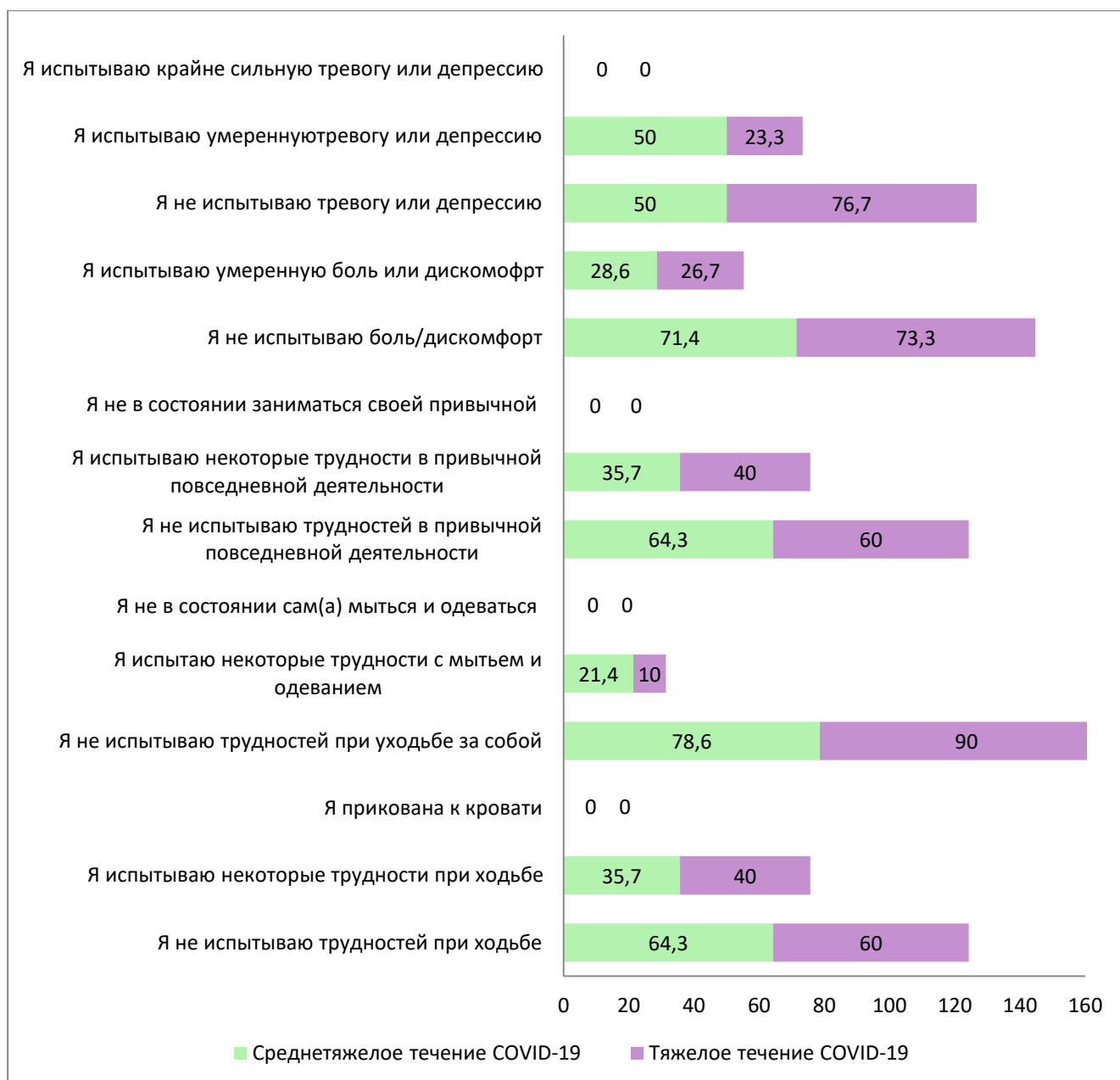


Рисунок 3.5 – Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-3L (русская версия) через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, в зависимости от тяжести перенесенного заболевания, n=44, %

Результаты исследования параметров качества жизни через 3 месяца не представлены, так как совпадают с данными 6-месячного исследования.

За время наблюдения прослеживается тенденция к улучшению параметров качества жизни в течение 12-месячного постковидного периода, независимо от тяжести перенесенного заболевания.



При изучении параметров качества жизни в зависимости от объема поражения легочной ткани, получено распределение данных аналогично таковому при сравнительном анализе пациентов, распределенных в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19, без статистически значимых различий.

### 3.4 Результаты функционального инструментального исследования респираторной системы

Результаты функционального исследования респираторной системы даны в таблицах 3.8 – 3.12. Стоит учитывать, что через 18 месяцев обследованы только те пациенты, у которых регистрировались значения  $DL_{CO} < 80\%$  через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, поэтому снижение показателей к этому периоду объясняется не прогрессированием функциональных нарушений, а наличием в структуре обследуемых больных данной категории пациентов.

Таблица 3.8 – Результаты спирометрического исследования в зависимости от тяжести COVID-19, Me(Q1-Q3)

Показатели	3 месяца n <sup>1</sup> =34 n <sup>2</sup> =36	6 месяцев n <sup>1</sup> =20 n <sup>2</sup> =31	12 месяцев n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =30	18* месяцев* n <sup>1</sup> =7 n <sup>2</sup> =17
<b>ОФВ1, л</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	2,82 (2,39-3,20)	2,55 (2,13-3,03)	2,27 (2,09-2,75)	2,33 (2,06-2,71)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	2,27 (1,80-2,97)	2,19 (1,90-2,91)	2,40 (1,90-2,77)	2,19 (1,66-2,54)
p <sup>1-2</sup>	0,06	0,09	0,90	0,51
<b>ОФВ1, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	112 (100-126)	105 (99-121)	107 (98-113)	82 (80-96)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	93 (82-114)	97 (87-109)	95 (82-108)	82 (74-95)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,03	0,06	0,86
<b>ФЖЕЛ, л</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	3,35 (2,83-3,80)	3,17 (2,83-3,76)	2,74 (2,48-3,37)	2,68 (2,49-3,29)

Продолжение Таблицы 3.8

Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	2,74 (2,29-3,48)	2,64 (2,65-3,56)	2,85 (2,23-3,31)	2,60 (2,22-3,20)
p <sup>1-2</sup>	0,02	0,03	0,68	0,68
<b>ФЖЕЛ, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	111 (105-128)	109 (104-126)	111 (101-117)	89 (80-104)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	95 (81-111)	95 (83-107)	94 (76-102)	81 (74-101)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	<0,01	<0,01	0,59
<b>ОФВ1/ФЖЕЛ</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	102 (90-107)	100 (93-103)	81 (77-82)	86 (84-101)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	106 (98-111)	101 (90-109)	94 (81-103)	95 (81-102)
p <sup>1-2</sup>	0,12	0,64	0,06	0,65

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco<80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

Медианные значения исследуемых показателей спирометрии находились в пределах нормальных значений. Однако, у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, определялись меньшие значения ОФВ1 и ФЖЕЛ, по сравнению с пациентами среднетяжелого течения (p<0,05) до 6-го месяца постковидного периода включительно. С 12-го месяца наблюдения влияние тяжести COVID-19 на значения ОФВ1 и ФЖЕЛ нивелировалось.

Таблица 3.9 – Результаты спирометрического исследования в зависимости от объема поражения легочной ткани, Me(Q1-Q3)

Показатели	3 месяца n <sup>1</sup> =33 n <sup>2</sup> =37	6 месяцев n <sup>1</sup> =23 n <sup>2</sup> =28	12 месяцев n <sup>1</sup> =18 n <sup>2</sup> =26	18 месяцев* n <sup>1</sup> =7 n <sup>2</sup> =17
<b>ОФВ1, л</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	2,77 (2,31-3,21)	2,61 (2,17-3,02)	2,46 (2,21-2,79)	2,59 (2,38-2,69)

Продолжение Таблицы 3.9

КТ 3-4 <sup>2</sup>	2,45 (1,85-2,96)	2,15 (1,83-2,94)	2,25 (1,82-2,69)	2,07 (2,38-2,69)
p <sup>1-2</sup>	0,19	0,06	0,16	0,05
<b>ОФВ1, %</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	107 (98-133)	104 (89-111)	100 (88-108)	82 (81-103)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	99 (84-121)	98 (91-112)	98 (85-111)	83 (68-94)
p <sup>1-2</sup>	0,17	0,71	0,85	0,40
<b>ФЖЕЛ, л</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	3,34 (2,78-3,70)	3,13 (2,86-3,78)	2,91 (2,58-3,48)	3,33 (2,81-3,49)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	3,07 (2,10-3,44)	2,64 (2,19-3,47)	2,69 (2,16-3,27)	2,49 (1,98-2,93)
p <sup>1-2</sup>	0,09	0,02	0,09	0,07
<b>ФЖЕЛ, %</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	109 (102-123)	107 (99-112)	100 (84-112)	87 (82-109)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	103 (84-118)	99 (86-110)	97 (78-108)	80 (76-98)
p <sup>1-2</sup>	0,11	0,12	0,32	0,28
<b>ОФВ1/ФЖЕЛ</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	102 (94-107)	98 (93-106)	83 (77-97)	85 (81-93)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	107 (95-112)	101 (91-110)	85 (80-103)	80 (79-101)
p <sup>1-2</sup>	0,13	0,40	0,46	0,70

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco<80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

Показатели спирометрии определялись в пределах нормальных значений до 18 месяца наблюдения, независимо от объема поражения легких.

Таблица 3.10 – Результаты исследования показателей бодиплетизмографии и диффузионной способности легких в зависимости от тяжести COVID-19

Показатели	3 месяца n <sup>1</sup> =34 n <sup>2</sup> =36	6 месяцев n <sup>1</sup> =20 n <sup>2</sup> =31	12 месяцев n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =30	18 месяцев* n <sup>1</sup> =6 n <sup>2</sup> =18
<b>ОЕЛ, л</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	4,98 (4,66-6,02)	5,25 (4,60-6,20)	5,33 (4,84-5,88)	5,21 (5,03-5,55)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	4,28 (3,51-5,02)	4,57 (4,11-5,51)	5,27 (4,31-5,97)	5,60 (4,93-6,05)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,08	0,46	0,68
<b>ОЕЛ, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	101 (86-108)	105 (93-111)	111 (101-121)	110 (96-110)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	78 (68-87)	90 (81-95)	93 (87-105)	97 (92-110)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	<0,01	0,01	0,86
<b>ООЛ, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	89 (79-108)	107 (91-120)	114 (97-126)	100 (93-106)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	67 (51-77)	82 (70-102)	98 (87-107)	115 (99-127)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,02	0,04	0,21
<b>ООЛ/ОЕЛ</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	98 (91-104)	102 (94-111)	101 (106-114)	100 (103-110)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	93 (69-100)	100 (83-111)	104 (93-114)	105 (95-112)
p <sup>1-2</sup>	0,17	0,37	0,94	0,89
<b>ФОЕ, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	88 (77-103)	98 (93-105)	96 (90-128)	81 (77-87)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	75 (70-90)	86 (78-95)	82 (73-89)	94 (80-109)
p <sup>1-2</sup>	0,03	0,01	<0,01	0,17
<b>DLco, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	73 (66-83)	71 (68-73)	75 (71-80)	81 (67-81)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	53 (43-65)	58 (50-62)	64 (57-75)	60 (53-68)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	<0,01	0,04	0,04

Продолжение Таблицы 3.10

<b>DLco/VA, %долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	79 (76-91)	81 (78-87)	85 (82-89)	91 (86-98)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	74 (67-83)	78 (71-85)	86 (80-90)	84 (79-94)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,15	0,95	0,44

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco<80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

У пациентов, перенесших COVID-19 тяжелого течения, регистрируются сниженные показатели ОЕЛ, остаточного объема легких (ООЛ) и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) через 3 месяца от первых симптомов заболевания, что указывает на рестриктивный характер нарушений в этот период времени. Кроме этого, указанные показатели с 6-го месяца наблюдения у больных, перенесших тяжелое течение заболевания, определяются в значениях, соответствующих норме, но меньших по сравнению с данными больных среднетяжелого течения инфекции COVID-19 (p<0,05). Через 18 месяцев аналогичной разницы не выявлено.

Нарушение диффузионной способности легких регистрируется независимо от тяжести COVID-19 до 12-го месяца наблюдения. Однако, у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, определяются более низкие показатели, по сравнению с больными среднетяжелого течения (p<0,05).

Через 18 месяцев медианные значения DLco у больных среднетяжелого течения COVID-19 соответствуют уровню  $\geq 80\%$  от должной расчетной нормы.

Таблица 3.11 – Результаты исследования показателей бодиплетизмографии и диффузионной способности легких в зависимости от объема поражения легочной ткани

<b>Показатели</b>	3 месяца n <sup>1</sup> =33 n <sup>2</sup> =37	6 месяцев n <sup>1</sup> =23 n <sup>2</sup> =28	12 месяцев n <sup>1</sup> =18 n <sup>2</sup> =26	18 месяцев* n <sup>1</sup> =8 n <sup>2</sup> =16
<b>ОЕЛ, л</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	4,74 (4,39-5,67)	5,20 (4,61-6,35)	5,42 (4,87-6,18)	5,53 (5,27-5,83)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	4,33 (3,76-5,22)	4,54 (4,21-5,34)	5,07 (4,31-5,57)	5,53 (4,67-5,99)
p <sup>1-2</sup>	0,08	0,04	0,16	0,71
<b>ОЕЛ, %долж</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	97 (82-106)	101 (86-110)	104 (94-116)	108 (89-110)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	80 (70-97)	90 (81-97)	93 (87-108)	97 (93-112)
p <sup>1-2</sup>	0,04	0,06	0,19	0,85
<b>ООЛ, %долж</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	76 (66-90)	100 (79-118)	101 (94-115)	105 (97-113)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	76 (57-92)	83 (72-106)	98 (88-112)	118 (100-126)
p <sup>1-2</sup>	0,73	0,12	0,47	0,40
<b>ООЛ/ОЕЛ</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	93 (83-98)	102 (87-115)	102 (96-113)	100 (92-110)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	98 (74-110)	101 (85-111)	104 (93-115)	105 (92-110)
p <sup>1-2</sup>	0,29	0,50	0,85	
<b>ФОЕ, %долж</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	85 (74-96)	95 (83-106)	91 (83-100)	87 (76-108)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	76 (71-91)	89 (82-97)	80 (73-94)	94 (83-103)
p <sup>1-2</sup>	0,51	0,23	0,07	0,57
<b>DLco, %долж</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	70 (57-81)	70 (59-73)	72 (63-78)	65 (57-78)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	62 (45-71)	59 (51-70)	66 (57-75)	62 (49-68)

Продолжение Таблицы 3.11

p <sup>1-2</sup>	0,02	0,08	0,21	0,30
<b>DLco/VA, %долж</b>				
КТ 1-2 <sup>1</sup>	80 (75-87)	81 (77-87)	86 (83-91)	92 (86-93)
КТ 3-4 <sup>2</sup>	76 (67-88)	80 (71-86)	84 (80-96)	84 (76-95)
p <sup>1-2</sup>	0,19	0,47	0,51	0,30

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco<80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

Распределение больных в зависимости от объема поражения легких выявило значимые различия между сравниваемыми группами только через 3 месяца по показателям ОЕЛ и DLco, в дальнейшем объем поражения не оказывал влияния на полученные результаты. В течение 18 месяцев сохраняется нарушение диффузионной способности легких (DLco<80%), независимо от объема поражения легких.

Таблица 3.12 – Частота распространенности снижения функциональных респираторных показателей в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких, n(%)

Показатели	3	6	12	18
	месяца n <sup>1</sup> =34 n <sup>2</sup> =36 n <sup>3</sup> =33 n <sup>4</sup> =37	месяцев n <sup>1</sup> =20 n <sup>2</sup> =31 n <sup>3</sup> =23 n <sup>4</sup> =28	месяцев n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =30 n <sup>3</sup> =18 n <sup>4</sup> =26	месяцев* n <sup>1</sup> =7 n <sup>2</sup> =17 n <sup>3</sup> =8 n <sup>4</sup> =16
<b>ОФВ1&lt;80%долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	1(2,9)	0(0,0)	1(7,1)	1(4,2)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	8(22,2)	7(22,6)	6(20,0)	5(20,8)
p <sup>1-2</sup>	0,03	0,04	0,40	0,60
КТ 1-2 <sup>3</sup>	2(6,1)	2(9,5)	3(16,7)	1(4,2)
КТ 3-4 <sup>4</sup>	7(18,9)	5(17,9)	4(15,4)	5(20,8)
p <sup>3-4</sup>	0,16	0,68	1,00	0,60
<b>ФЖЕЛ&lt;80%долж</b>				

Продолжение Таблицы 3.12

Среднетяжелое Течение COVID-19	1(2,9)	0(0,0)	1(7,1)	1(4,2)
Тяжелое течение COVID-19	6(16,7)	7(22,6)	10(33,3)	5(20,8)
$p^{1-2}$	0,11	0,03	0,08	0,60
КТ 1-2	3(9,1)	2(8,7)	3(16,7)	1(4,2)
КТ 3-4	4(10,8)	5(17,9)	8(30,8)	5(20,8)
$p^{3-4}$	1,00	0,44	0,48	0,60
<b>ОЕЛ&lt;80% долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19	6(18,2)	2(10,0)	1(7,1)	0
Тяжелое течение COVID-19	22(61,1)	6(19,4)	4(13,3)	0
$p^{1-2}$	<0,01	0,46	1,00	0
КТ 1-2	8(25,0)	2(8,7)	2(11,1)	0
КТ 3-4	20(54,1)	6(21,4)	3(11,5)	0
$p^{3-4}$	0,01	0,27	1,00	0
<b>DLco 80-60%долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19	22(64,7)	17(85,0)	9(64,3)	0
Тяжелое течение COVID-19	33(91,7)	8(25,8)	16(53,3)	9(37,5)
$p^{1-2}$	<0,01	<0,01	0,53	0,21
КТ 1-2	15(45,5)	15(65,2)	14(77,8)	2(8,3)
КТ 3-4	13(35,1)	10(35,7)	11(42,3)	7(29,2)
$p^{3-4}$	0,38	0,04	0,02	0,62
<b>DLco&lt;60%долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19	2(5,9)	2(10,0)	1(7,1)	1(4,2)
Тяжелое течение COVID-19	25(69,4)	21(67,7)	11(36,7)	6(25,0)
$p^{1-2}$	<0,01	<0,01	0,07	1,00
КТ 1-2	9(27,3)	7(30,4)	1(7,1)	2(8,3)
КТ 3-4	18(48,6)	16(57,1)	11(36,7)	5(20,8)
$p^{3-4}$	0,07	0,06	0,07	1,00
<b>DLco/VA&lt;80%долж</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19	13(38,2)	8(40,0)	2(14,3)	0
Тяжелое течение COVID-19	25(69,4)	18(60,0)	7(23,3)	5(20,8)
$p^{1-2}$	<0,01	0,17	0,70	0,11
КТ 1-2	15(45,5)	11(47,8)	2(11,1)	0



## Продолжение Таблицы 3.12

КТ 3-4	23(62,2)	15(55,6)	7(26,9)	5(20,8)
p <sup>3-4</sup>	0,16	0,59	0,27	0,11

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco<80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

Снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ <0,7 через 3 и 6 месяцев от первых симптомов не регистрировалось, через 12 месяцев – только в единичном случае.

При анализе фактических, а не медианных значений, определено, что у 8 больных через 12 месяцев уровень DLco соответствовал физиологической норме ( $\geq 80\%$ ). Среди них преобладали женщины (n=6(75%)), у 75% из них объем поражения легких соответствовал КТ 3-4 и подавляющее большинство (87,5%) не имели ожирения. Тяжелое течение COVID-19 перенесли 50% больных.

В Таблице 3.13 отражена динамика уровня DLco на 2-м и 4-м этапах исследования (3-й и 12-й месяцы), в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких.

Таблица 3.13 - Динамика уровня DLco в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких, Me(Q1-Q3)

	3	12	p <sup>1-2</sup>	18*	p <sup>2-3</sup>
	месяца <sup>1</sup>	месяцев <sup>2</sup>		месяцев <sup>3</sup>	
	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

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco<80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

За год наблюдения, у пациентов, перенесших COVID-19, зарегистрирован рост уровня DLco, независимо от тяжести перенесенного заболевания и объема поражения легких ( $p < 0,01$ ), однако значения так и не достигли физиологической нормы к 18-му месяцу исследования у больных, имеющих тяжелое течение COVID-19 в анамнезе.

### 3.5 Результаты компьютерной томографии высокого разрешения у больных в постковидном периоде

Кроме объема поражения легких в остром периоде COVID-19, представляет интерес эволюция патологических изменений, определяемых КТВР ОГК в паренхиме легких. В Таблицах 3.14 и 3.15 представлены данные КТВР, выполненные в течение 12-месячного постковидного периода в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких.

Таблица 3.14 - Результаты рентгенологического обследования пациентов в постковидном периоде в зависимости от тяжести COVID-19 в анамнезе, n(%)

Рентгенологический признак	3 месяца n=48 n <sup>1</sup> =21 n <sup>2</sup> =27	6 месяцев n=34 n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =20	12 месяцев n=30 n <sup>1</sup> =6 n <sup>2</sup> =24
<b>Матовое стекло</b>			
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	12(57,1)	9(64,3)	2(33,3)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	25(92,6)	11(55,0)	13(54,1)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,73	1,00
<b>Паренхиматозные полосы</b>			
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	9(40,9)	7(50,0)	2(33,3)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	21(77,8)	15(75,0)	15(62,5)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,16	1,00
<b>Ретикулярные изменения</b>			
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	3(14,3)	1(7,1)	1(16,7)

Продолжение Таблицы 3.14

Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	17(63,0)	4(20,0)	8(33,3)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,38	0,64
<b>Расширенные просветы бронхов</b>			
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	4(19,0)	2(14,3)	1(16,7)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	15(55,6)	9(45,0)	3(12,5)
p <sup>1-2</sup>	0,01	0,08	1,00

Таблица 3.15 - Результаты рентгенологического обследования пациентов в постковидном периоде в зависимости от объема поражения легочной ткани, n(%)

Рентгенологический признак	3 месяца n=48 n <sup>1</sup> =21 n <sup>2</sup> =27	6 месяцев n=34 n <sup>1</sup> =16 n <sup>2</sup> =18	12 месяцев n=30 n <sup>1</sup> =10 n <sup>2</sup> =20
<b>Матовое стекло</b>			
КТ 1-2	16(76,2)	7(43,8)	2(20,0)
КТ 3-4	21(77,8)	13(72,2)	13(65,0)
p <sup>1-2</sup>	1,00	0,16	1,00
<b>Паренхиматозные полосы</b>			
КТ 1-2	15(68,2)	10(62,5)	2(20,0)
КТ 3-4	15(55,6)	12(66,7)	15(75,0)
p <sup>1-2</sup>	0,37	1,00	1,00
<b>Ретикулярные изменения</b>			
КТ 1-2	6(28,6)	4(25,0)	1(10,0)
КТ 3-4	14(51,9)	1(5,6)	8(40,0)
p <sup>1-2</sup>	0,10	0,16	0,20
<b>Расширенные просветы бронхов</b>			
КТ 1-2	6(28,6)	6(37,5)	1(10,0)
КТ 3-4	13(48,1)	5(27,8)	3(15,0)
p <sup>1-2</sup>	0,17	0,72	1,00

Проведенный анализ полученных результатов позволяет резюмировать, что спустя 12 месяцев наблюдения, изменения в легочной ткани регистрируются преимущественно у больных, перенесших COVID-19 с поражением легких в объеме КТ 3-4, по сравнению с объемом КТ 1-2 ( $p > 0,05$ ) и установлена тенденция к по-

степенному регрессу определяемых рентгенологических паттернов за время наблюдения (по сравнению 3-й и 12-й месяцы наблюдения).

Результаты, отраженные в данной главе, демонстрируют положительную динамику в виде постепенного регресса жалоб к 12-му месяцу наблюдения, улучшению параметров качества жизни и субъективной оценки состояния своего здоровья. Получена зависимость между тяжестью перенесенной COVID-19 и объемом поражения легких, а именно: пациенты, перенесшие тяжелое течение заболевания достоверно чаще имели поражение легких, соответствующее объему КТ 3-4, а больным среднетяжелого течения соответствовал объем КТ 1-2 ( $p < 0,01$ ). Исследование результатов 6-МШП демонстрирует снижение уровня  $SpO_2$  ниже границы физиологической нормы после ходьбы преимущественно у больных, перенесших COVID-19 тяжелого течения в анамнезе ( $p < 0,01$ ) до 6 месяца постковидного периода включительно.

При функциональном исследовании респираторной системы наибольшие нарушения определены в отношении диффузионной способности легких, в то время как спирометрические показатели находились в пределах нормальных значений, независимо от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и объема поражения легких. Установлено преобладание более низких показателей  $DL_{CO}$  у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 по сравнению со среднетяжелыми больными за весь период наблюдения ( $p < 0,01$ ). До 12 месяца наблюдения подтвержден статистически значимый прирост значений  $DL_{CO}$  у больных, как с различной степенью перенесенного заболевания, так и с различным объемом поражения легких ( $p < 0,01$ ). У больных, перенесших среднетяжелое течение COVID-1, через 18 месяцев зарегистрировано восстановление уровня  $DL_{CO}$  до значений  $\geq 80\%$  от долж., в то время как у тяжелобольных уровень  $DL_{CO}$  так и не достигает физиологической нормы. Оценка результатов КТВР ОГК демонстрирует положительный тренд уменьшения к 12-му месяцу определяемых патологических изменений в легочной ткани, независимо от тяжести перенесенного заболевания COVID-19 и объема поражения легких.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

### 4.1. Оценка уровня SpO<sub>2</sub><92% у больных на разных этапах

#### исследования

Медианные значения уровня SpO<sub>2</sub>, измеренного при 6-МШП и представленные в Таблицах 3.6 и 3.7, затрудняют понимание клинической значимости полученных результатов. Возникает необходимость выделения группы больных, имеющих значения SpO<sub>2</sub><92% в постковидном периоде для определения показаний к кислородной терапии. Пороговый уровень SpO<sub>2</sub> определен в значении 92% на основании алгоритма, разработанного для пациентов в остром периоде COVID-19 [2]. В Таблице 4.16 представлены данные частоты регистрации SpO<sub>2</sub><92% в зависимости от тяжести COVID-19 и объема поражения легких.

Таблица 4.16 – SpO<sub>2</sub><92% у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 и объемом поражения легких в постковидном периоде, n(%)

Показатели	Первичный осмотр n=89 n <sup>1</sup> =43 n <sup>2</sup> =46 n <sup>3</sup> =49 n <sup>4</sup> =40	3 месяца n=70 n <sup>1</sup> =34 n <sup>2</sup> =36 n <sup>3</sup> =33 n <sup>4</sup> =37	6 месяцев n=51 n <sup>1</sup> =20 n <sup>2</sup> =31 n <sup>3</sup> =23 n <sup>4</sup> =28	12 месяцев n=44 n <sup>1</sup> =14 n <sup>2</sup> =30 n <sup>3</sup> =18 n <sup>4</sup> =26
<b>SpO<sub>2</sub>&lt;92% до 6-МШП</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19 <sup>1</sup>	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Тяжелое течение COVID-19 <sup>2</sup>	3(6,5)	1(2,8)	0(0,0)	0(0,0)
p <sup>1-2</sup>	0,24	1,00	0(0,0)	0(0,0)
КТ 1-2 <sup>3</sup>	1(2,5)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
КТ 3-4 <sup>4</sup>	2(4,1)	1(2,7)	0(0,0)	0(0,0)
p <sup>3-4</sup>	1,00	1,00	0(0,0)	0(0,0)
<b>SpO<sub>2</sub>&lt;92% после 6-МШП</b>				
Среднетяжелое течение COVID-19	4(9,3)	1(2,9)	0(0,0)	0(0,0)
Тяжелое течение COVID-19	15(32,6)	6(17,1)	2(6,5)	1(3,3)
p <sup>1-2</sup>	<0,01	0,11	0,51	1,00

Продолжение Таблицы 4.16

КТ 1-2	6(15,0)	2(6,1)	0(0,0)	1(5,6)
КТ 3-4	13(26,5)	5(13,9)	2(7,1)	0(0,0)
$p^{3-4}$	0,19	0,43	0,49	0,41

Установлено превалирование доли больных с гипоксемией ( $SpO_2 < 92\%$ ) при первичном осмотре, перенесших тяжелое течение COVID-19 по результатам 6-МШП. Спустя 6 месяцев уровень  $SpO_2$  восстановился до оптимальных значений ( $SpO_2 \geq 92\%$ ), у одного больного снижение  $SpO_2$  сохранялось и через 12 месяцев.

Зависимости уровня  $SpO_2$  после 6-МШП, выполненной на 50 (36-68) день постковидного периода от необходимости госпитализации в ОРИТ и проведения ВПО даны на Рисунках 4.6 - 4.7 ( $p < 0,01$ ).

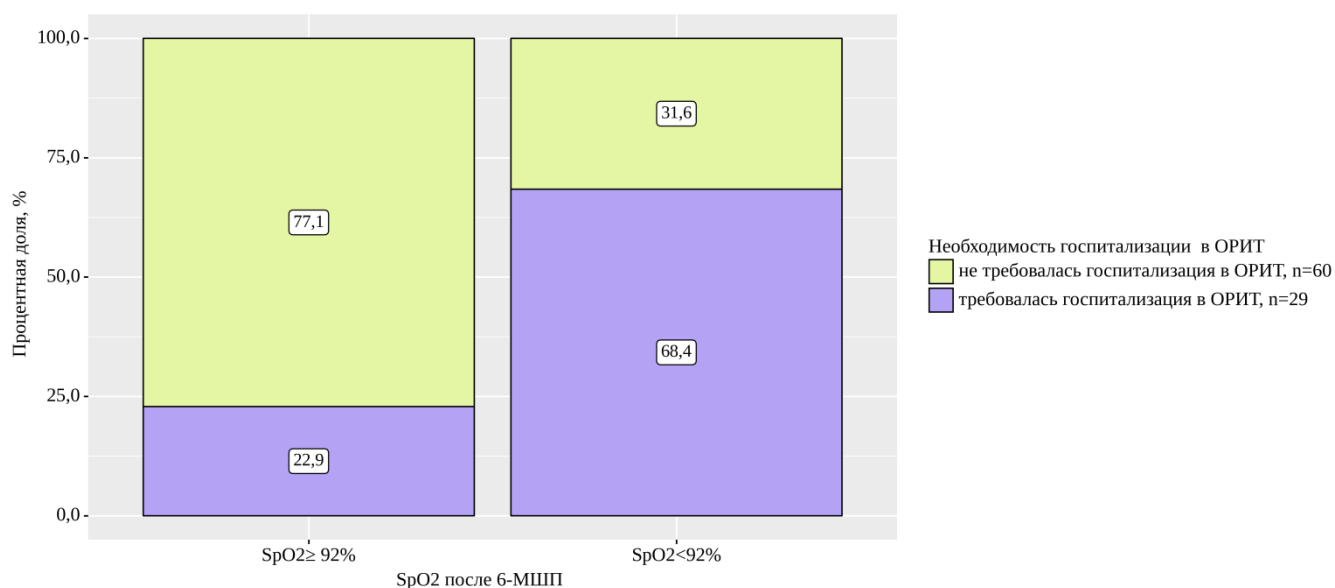


Рисунок 4.6 – Зависимость уровня  $SpO_2$  после 6-МШП при первичном осмотре (50(36-68) день постковидного периода) от необходимости госпитализации в ОРИТ, %

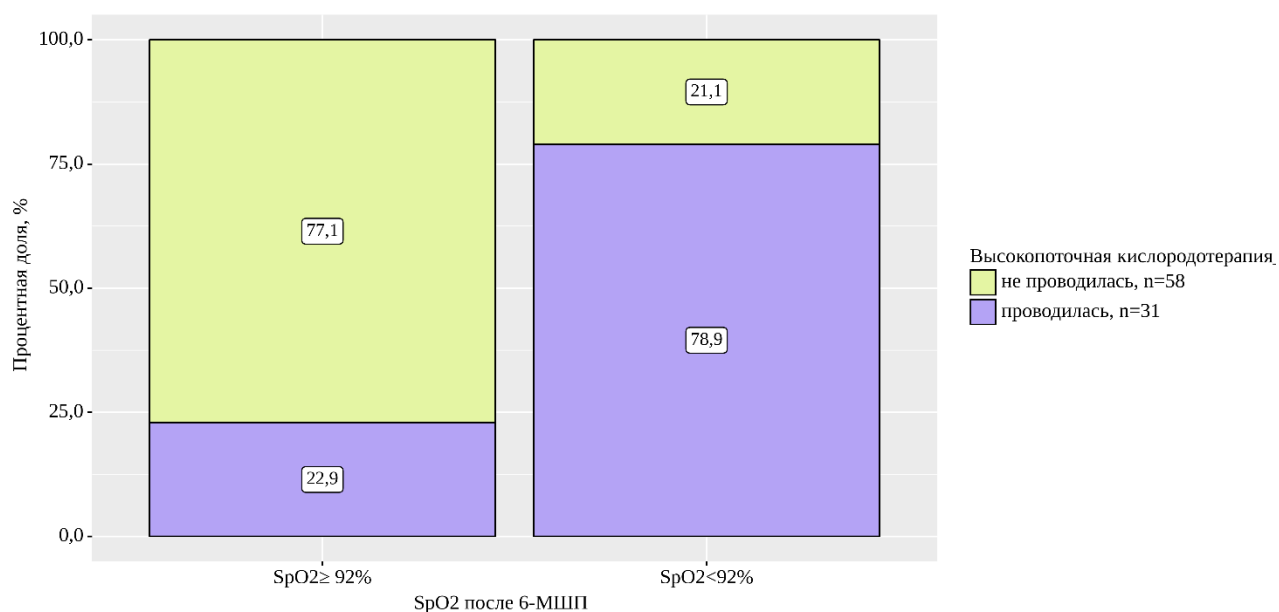


Рисунок 4.7 – Зависимость уровня SpO<sub>2</sub> после 6-МШП при первичном осмотре (50(36-68) день постковидного периода) в зависимости от необходимости проведения ВПО, %

Расчет значений уровня SpO<sub>2</sub> в зависимости от необходимости госпитализации в ОРИТ и проведения ВПО даны в Рисунках 4.8-4.9.

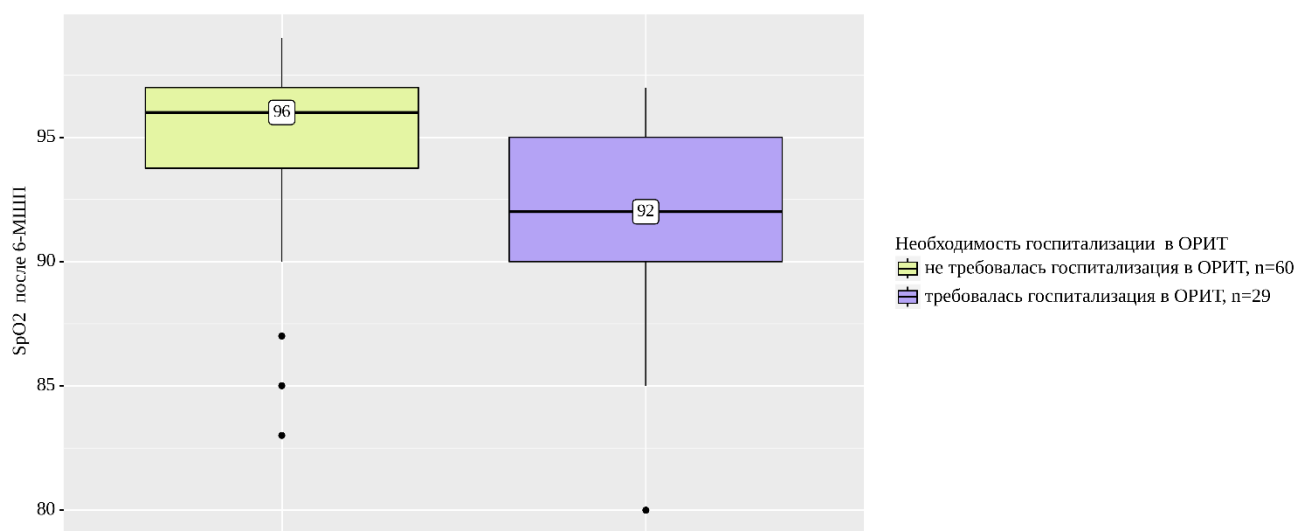


Рисунок 4.8 – Значения SpO<sub>2</sub> после 6-МШП при первичном осмотре (50(36-68) день постковидного периода) в зависимости от необходимости госпитализации в ОРИТ, %

Медианные значения уровня SpO<sub>2</sub> после 6-МШП (50 (36-68) день) для больных, потребовавших госпитализации в ОРИТ, составили 92(90-95)% против 96(94-97)% у больных, не госпитализированных в ОРИТ, соответственно (p<0,01).

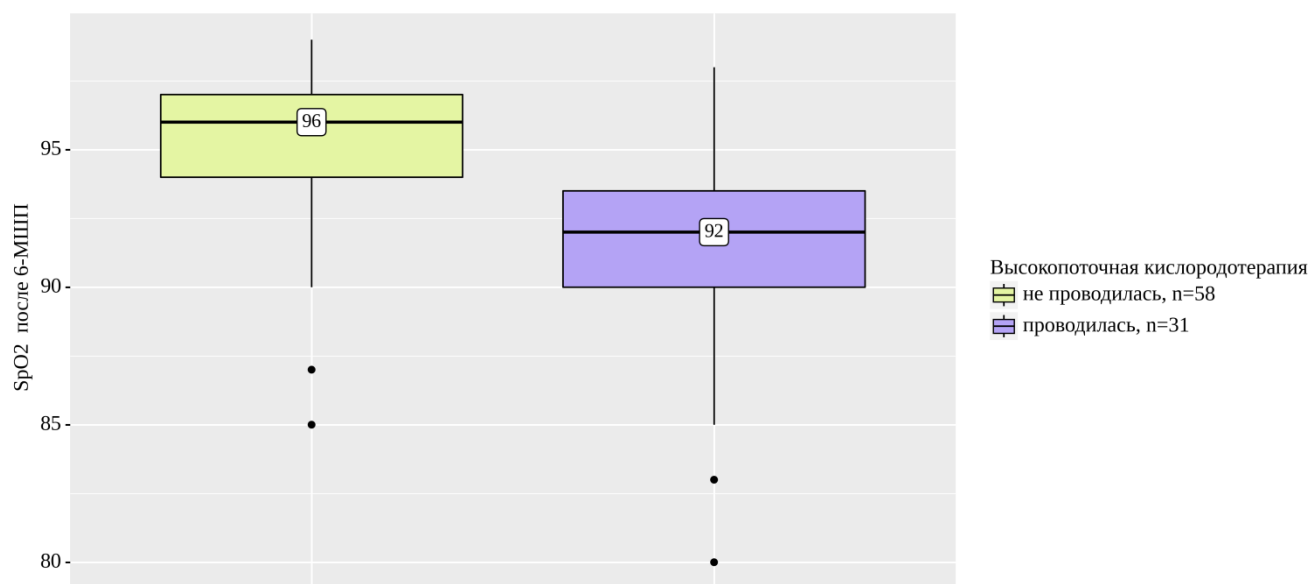


Рисунок 4.9 – Значения SpO<sub>2</sub> после 6-МШП при первичном осмотре (50 (36-68) день постковидного периода) в зависимости от необходимости проведения ВПО, %

Медианные значения уровня SpO<sub>2</sub> после 6-МШП (50 (36-68) день) у больных, потребовавших проведения ВПО, составили 92 (90-94) % против 96 (94-97) % у не нуждавшихся в проведении ВПО, соответственно (p<0,01).

#### 4.2 Факторы риска длительного нарушения диффузионной способности легких

Для определения факторов риска нарушения диффузионной способности легких проведен ретроспективный анализ некоторых показателей острого периода заболевания, уровня SpO<sub>2</sub> в постковидном периоде и значений DL<sub>co</sub> через 12 месяцев (Таблица 4.17).



Таблица 4.17 – Исследование особенностей острого периода COVID-19 при разном уровне DLco через 12 месяцев, n(%)

Показатели		DLco $\geq$ 60% через 12 месяцев	DLco<60% че- рез 12 месяцев	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
ИМТ на момент заболевания	$\geq 30,0$ кг/м <sup>2</sup>	17 (51,5)	7 (58,3)	0,76
	<30,0 кг/м <sup>2</sup>	16 (48,5)	5 (41,7)	0,79

Тяжелое течение COVID-19, а также связанные с ним такие факторы, как госпитализация в ОРИТ и дополнительная кислородная поддержка (ВПО) статистически значимо способствуют стойкому нарушению диффузионной способности легких спустя 12 месяцев от первых симптомов COVID-19. Объем поражения легких в остром периоде COVID-19 и ИМТ не оказывали влияния на снижение DLco<60% через год наблюдения ( $p>0,05$ ).

Аналогичный анализ через 18 месяцев не продемонстрировал значимые результаты в качестве определения факторов риска длительного нарушения DLco.

Кроме этого, в работе проведено изучение зависимостей между значениями DLco<60% и объемом поражения легких в остром периоде заболевания, выраженном в фактическом проценте (%), а не категориальной величине (КТ 1-2 и КТ 3-4). Результат отражен на Рисунке 4.10.

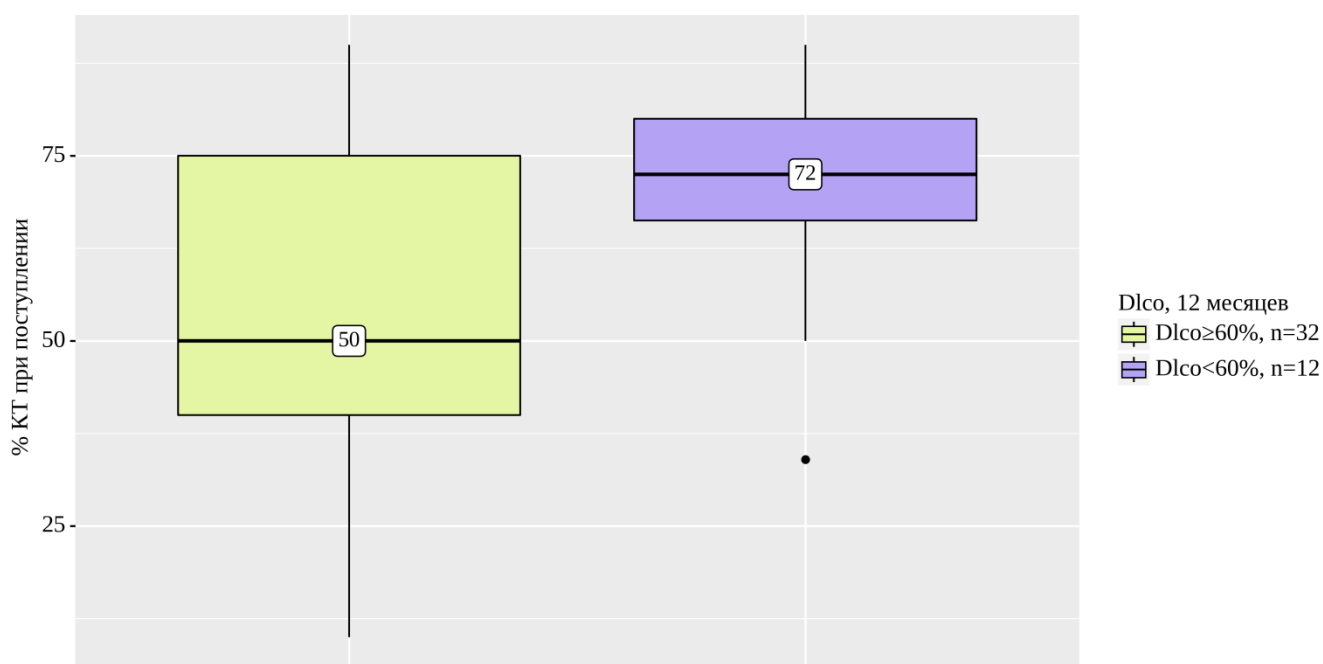


Рисунок 4.10 – Анализ зависимости уровня DLco, измеренного на 12 месяцев постковидного периода, от объема поражения легких в остром периоде COVID-19

Проведенный анализ показал, что у больных с DLco < 60% через 12 месяцев от первых симптомов заболевания, в остром периоде регистрировался в 1,4 раза больший объем поражения легких, вызванный инфекцией COVID-19, чем у больных с DLco ≥ 60% через аналогичный период времени (72% против 50%, p=0,05). Таким образом, полученную величину объема поражения легких, равную 72%, можно считать пороговым значением, при которой и выше которой, у пациента возрастает риск длительного нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде.

### 4.3. Исследование взаимосвязи нарушения диффузионной способности легких и изменений в легочной ткани при длительном наблюдении

Определены рентгенологические паттерны, регистрируемые по данным КТВР ОГК, ассоциированные с DLco < 60% через год от первых симптомов COVID-19 (Рисунки 4.11 и 4.12).

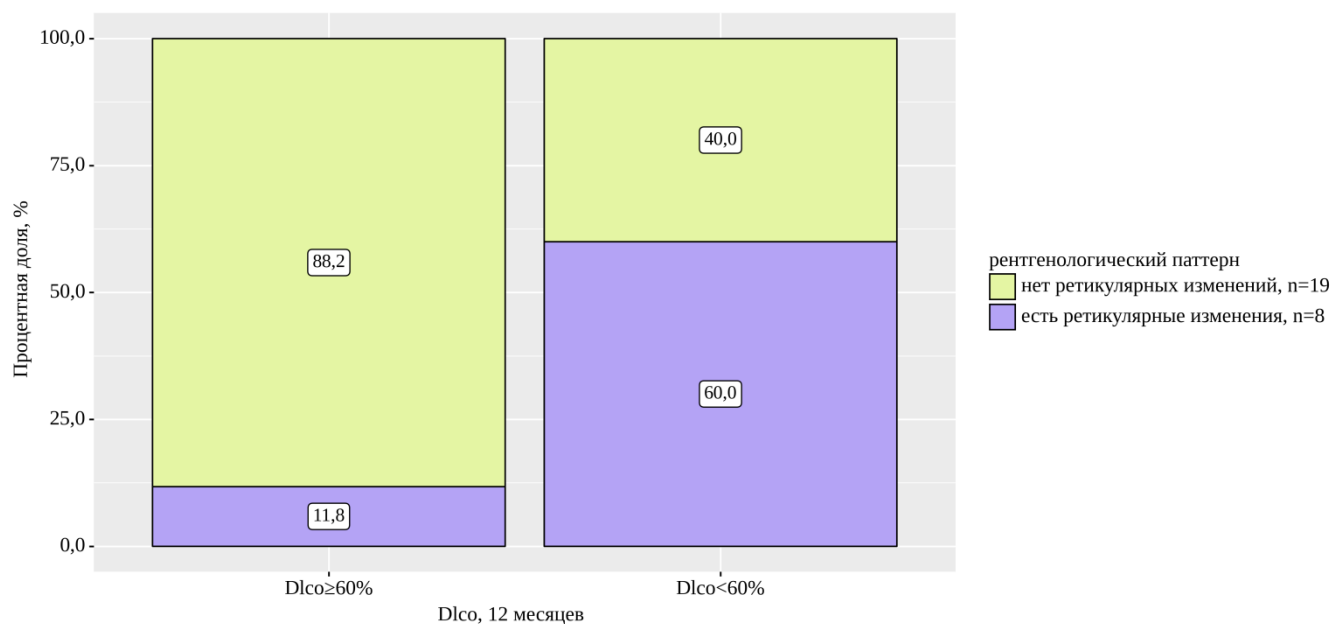


Рисунок 4.11 – Частота регистрации ретикулярных изменений в легочной ткани по данным КТВР у пациентов с различным уровнем DLco через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, %

Через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19 шансы наличия ретикулярных изменений в группе больных, имеющих снижение DLco < 60% выше в 11,3 раза по сравнению с группой больных с DLco ≥ 60%, (95% ДИ: 1,611 – 78,56), p=0,02.

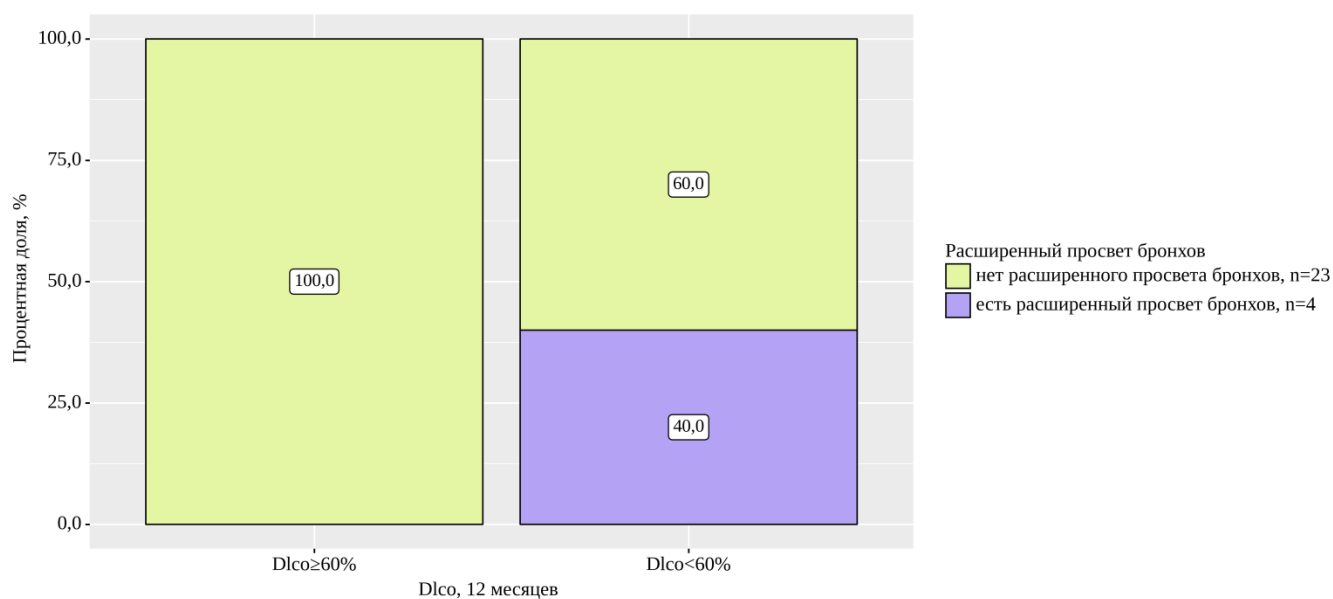


Рисунок 4.12 – Частота регистрации расширенных просветов бронхов в легочной ткани по данным КТВР у пациентов с различным уровнем DLco через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, %

По данным КТВР ОГК, регистрируемые через 12 месяцев расширенные просветы бронхов, в том числе, возможные тракционные бронхоэктазы, аналогично ретикулярным изменениям, чаще определялись у больных с DLco < 60% (ОШ = 24,2; 95% ДИ: 1,139 – 515,389), p=0,01.

#### 4.4 Комплексная оценка показателей диффузионной способности легких у больных, перенесших COVID-19

Для определения особенностей нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде проведена комплексная оценка значений DLco, VA и отношения DLco/VA в зависимости от тяжести перенесенного заболевания COVID-19. Результаты отражены в Таблице 4.18.

Таблица 4.18. Результаты комплексного исследования диффузионной способности легких у больных, перенесших COVID-19, Me(Q1-Q3)

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

Примечание. \*Через 18 месяцев обследованы только пациенты, имеющие уровень DLco < 80% на 4-м этапе наблюдения (12-й месяц от первых симптомов COVID-19)

Проведенный анализ демонстрирует снижение уровня VA и отношения DLco/VA до 6 месяца наблюдения включительно для больных, перенесших тяжелое течение COVID-19. Из этого следует, что сниженные показатели DLco в указанный период могут объясняться как снижением вентиляции, так и нарушением перфузии, состояние которой косвенно отражает показатель Kco (DLco/VA). С 12-го месяца наблюдения для данной категории больных определяется восстановление уровня Kco, в то время как VA остается сниженным вплоть до 18 месяца постковидного периода. Таким образом, можно предположить, что через 12 месяцев от острых симптомов COVID-19 и далее, длительно персистирующее нарушение диффузионной способности легких для больных, перенесших тяжелое течение

ние COVID-19, обусловлено, преимущественно, нарушением вентиляции, а в первые 6 месяцев - комбинацией нарушений: кровотока в системе легочных капилляров и вентиляции.

У больных, перенесших COVID-19 среднетяжелого течения, уровень DLco регистрируется более 70% за весь период наблюдения и восстанавливается до физиологической нормы к 18-му месяцу исследования, при отсутствии снижения уровня VA. Нарушение Kco определяется только на 3-м месяце постковидного периода и нормализуется к 6-му месяцу наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном прогнозе для функционального состояния респираторной системы для данной категории больных.

Стоит отметить, что уровень ФЖЕЛ, несмотря на снижение VA, находился в пределах нормальных значений за весь период наблюдения, независимо от тяжести COVID-19 в анамнезе, а значения ОЕЛ<80% зарегистрированы только на 3-м месяце исследования у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19, что подтверждает более серьезное нарушение вентиляционной функции у данной группы больных.

Оценка зависимости уровня DLco, измеренного на 3, 6 и 12 месяцы постковидного периоде, от количественных факторов (VA и DLco/VA), выполнена с помощью метода линейной регрессии. Результаты даны в Таблицах 4.19 – 4.21.

Таблица 4.19 – Оценка показателя DLco в зависимости от VA и DLco/VA через 3 месяца от первых симптомов COVID-19, n=70

Показатели	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t-критерий	р
Константа	-57,889	1,704	-33,966	< 0,01
VA, %	0,790	0,015	51,073	< 0,01
DLco/VA, %	0,738	0,018	42,160	< 0,01

Зависимость DLco от VA и отношения DLco/VA описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{DLco} = -57,889 + 0,790X_{VA} + 0,738X_{DLco/VA}$$

где  $Y$  – величина показателя DLco, %,  $X_{VA}$  – VA, %,  $X_{DLco/VA}$  – DLco/VA, %

При увеличении VA на 1% следует ожидать увеличение DLco на 0,790%, при увеличении показателя DLco/VA на 1% следует ожидать увеличение показателя DLco на 0,738%.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,994$ , что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ( $p < 0,01$ ) и объясняет 98,8% наблюдаемой дисперсии показателя DLco на 3-м месяце исследования. Следовательно, уровень DLco равнозначно зависит как от уровня VA, так и от уровня DLco/VA на 3-м месяце постковидного периода.

Таблица 4.20 – Оценка показателя DLco в зависимости от VA и DLco/VA через 6 месяцев от первых симптомов COVID-19, n=51

Показатель	Коэффициент B	Стандартная ошибка	t-критерий	p
Константа	-61,925	1,593	-38,872	< 0,01
DLco/VA, %	0,769	0,014	56,609	< 0,01
VA, %	0,805	0,014	57,087	< 0,01

Наблюдаемая зависимость DLco от показателя уровня DLco/VA и VA описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{DLco} = -61,925 + 0,769X_{DLco/VA} + 0,805X_{VA}$$

где  $Y$  – величина DLco, %,  $X_{DLco/VA}$  – DLco/VA, %,  $X_{VA}$  – VA, %

При увеличении показателя DLco/VA на 1% следует ожидать увеличение DLco, на 0,769%; при увеличении VA на 1% - увеличение DLco на 0,805%.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,997$ , что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ( $p < 0,01$ ) и объясняет 99,4% наблюдаемой дисперсии DLco, % на 6-м месяце постковидного периода.

Таблица 4.21 – Оценка показателя DLco в зависимости от VA и DLco/VA через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, n=44

Показатель	Коэффициент B	Стандартная ошибка	t-критерий	p
Константа	-67,108	2,491	-26,940	< 0,01*
DLco/VA, %	0,784	0,019	41,787	< 0,01*
VA, %	0,853	0,019	45,510	< 0,01*

Наблюдаемая зависимость уровня DLco от DLco/VA и VA описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{DLco} = -67,108 + 0,784X_{DLco/VA} + 0,853X_{VA}$$

где Y – величина показателя DLco, %,  $X_{DLco/VA}$  – DLco/VA, %,  $X_{VA}$  – VA, %

При увеличении показателя DLco/VA на 1% следует ожидать увеличение DLco, % на 0,784%; при увеличении VA на 1% следует ожидать увеличение DLco на 0,853%.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,993$ , что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ( $p < 0,01$ ) и объясняет 98,6% наблюдаемой дисперсии DLco на 12-м месяце постковидного периода.

Результаты, представленные в Таблицах 4.19-4.21 подтверждают значимое влияние уровней VA и DLco/VA на значение DLco в постковидном периоде. Однако, стоит отметить, что с 12 месяца наблюдения определяется наибольшее влияние уровня VA на значение DLco, по сравнению с более ранними периодами (3-й и 6-й месяцы), что совпадает с результатами, отраженными в Таблице 4.18.

Через 18 месяцев проведена оценка зависимости уровня DLco от значений VA и DLco/VA с помощью метода линейной регрессии, n=24 (Таблица 4.22).

Таблица 4.22 – Оценка уровня DLco в зависимости от значений VA и DLco/VA через 18 месяцев от первых симптомов COVID-19



Показатель	Коэффициент В	Стандартная ошибка	t-критерий	Р
Константа	-61,010	2,353	-25,930	< 0,01
DLco/VA, %	0,690	0,018	38,883	< 0,01
VA, %	0,880	0,022	40,807	< 0,01

Наблюдаемая зависимость уровня DLco от VA и DLco/VA описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{DLco} = -61,010 + 0,690X_{DLco/VA} + 0,880X_{VA}$$

где Y – величина показателя DLco, %,  $X_{DLco/VA}$  – DLco/VA, %,  $X_{VA}$  – VA, %

При увеличении показателя DLco/VA на 1% следует ожидать увеличение DLco на 0,69%, при увеличении VA на 1% следует ожидать увеличение DLco на 0,88%.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,997$ , что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ( $p < 0,01$ ) и объясняет 99,5% наблюдаемой дисперсии показателя DLco в 18 месяцев постковидного периода.

Как видно из представленных данных, значимость VA к 18-му месяцу на регистрируемый уровень DLco продолжает увеличиваться по сравнению с показателем DLco/VA, что соотносится с ранее полученными данными и не противоречит результатам, отраженным в Таблицах 4.19-4.21.

#### **4.5 Исследование зависимостей между уровнем альвеолярного объема и данных компьютерной томографии в постковидном периоде**

Учитывая выявленную значимость VA на функциональное состояние респираторной системы, изучены взаимосвязи его уровня и данных КТВР ОГК через 3,6 и 12 месяцев постковидного периода.

Через 3 месяца исследуемая связь определена для таких рентгенологических паттернов, как: матовое стекло, ретикулярные изменения, расширенные просветы бронхов и паренхиматозные полосы.

При исследовании зависимости уровня VA от наличия матового стекла через 3 месяца от первых симптомов COVID-19, выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ). Медианные значения VA составили 88 (85-92) % и 71 (63-79) % для больных без матового стекла в легочной ткани и с таковыми, соответственно. Данные отражены на Рисунке 4.13.

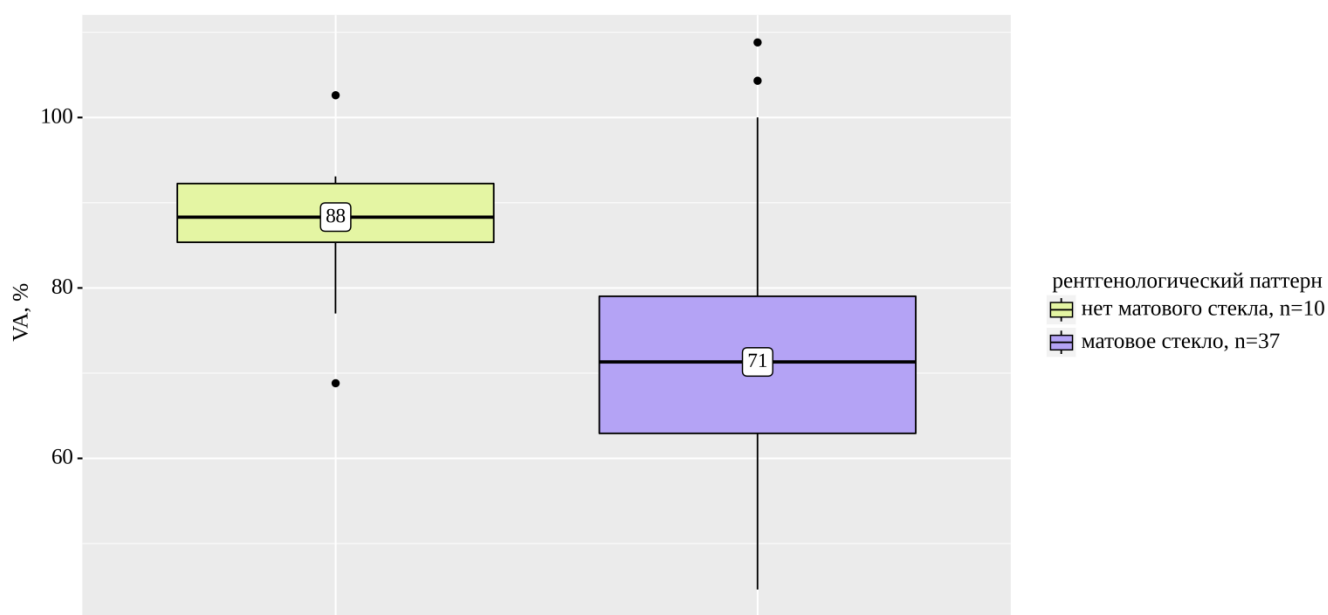


Рисунок 4.13 – Зависимости уровня VA от наличия или отсутствия матового стекла в легочной ткани через 3 месяца от первых симптомов COVID-19, %

Зависимости уровня VA от наличия или отсутствия ретикулярных изменений в легочной ткани изображены на Рисунке 4.14. Медианные значения VA составили 81 (73-91) % и 66 (61-74) % для больных без ретикулярных изменений и у больных, имеющих данный рентгенологический паттерн, соответственно ( $p < 0,01$ ).

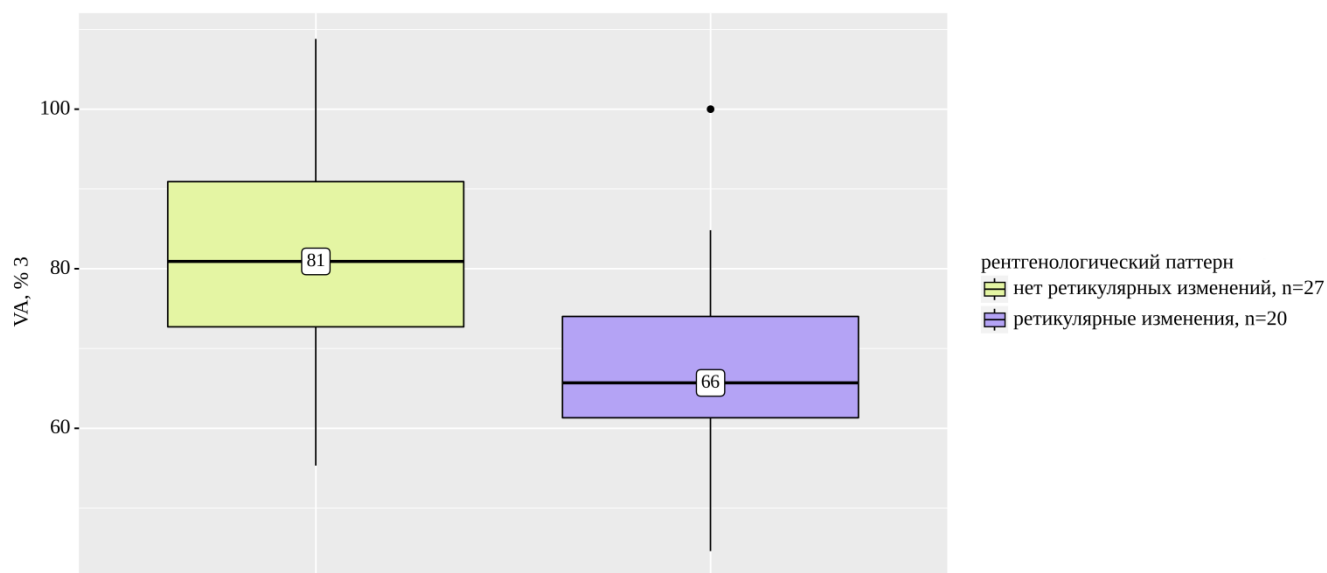


Рисунок 4.14 – Зависимости уровня VA от наличия или отсутствия ретикулярных изменений у больных через 3 месяца от первых симптомов COVID-19, %

При оценке вероятности развития ретикулярных изменений от уровня VA, с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (Рисунок 4.15).

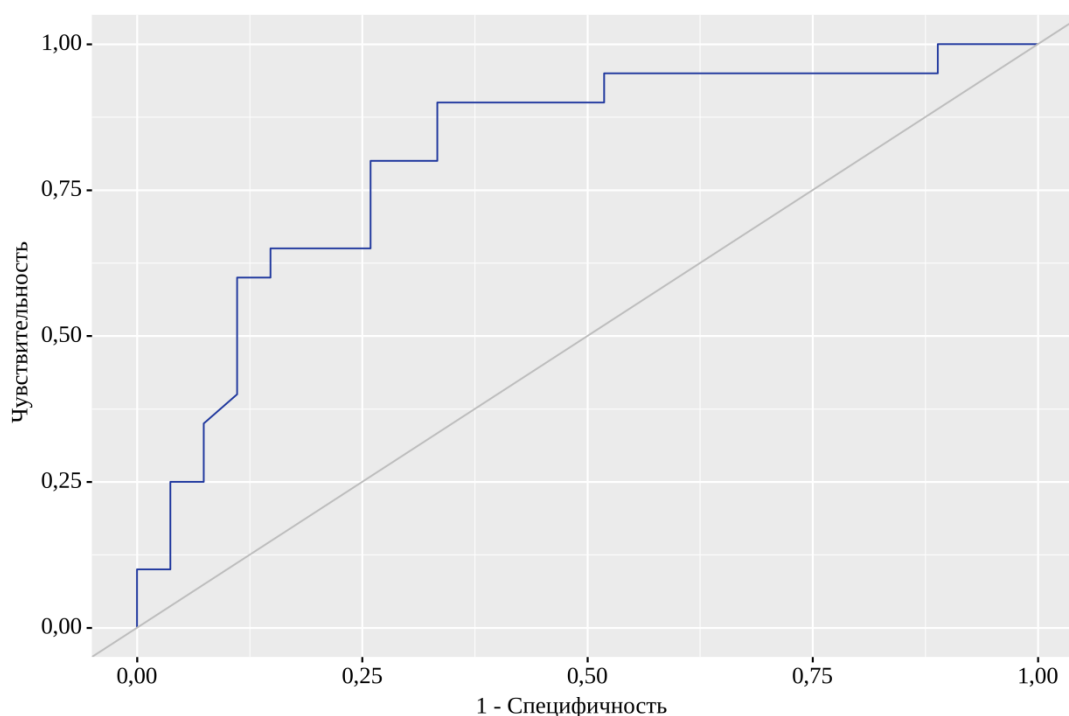


Рисунок 4.15 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ретикулярных изменений в легочной ткани от уровня VA через 3 месяца от первых симптомов заболевания

Площадь под ROC-кривой составила  $0,810 \pm 0,062$  с 95% ДИ:  $0,688 - 0,932$ . Полученная модель статистически значима ( $p < 0,01$ ). Пороговое значение VA в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 77%. Ретикулярные изменения прогнозировались при значении VA ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 90,0% и 66,7%, соответственно.

Зависимость уровня VA от наличия/отсутствия расширенных просветов бронхов по данным ВРКТ через 3 месяца от первых симптомов COVID-19 отражена на Рисунке 4.16. Медианные значения составили 80 (73-91) % и 65 (60-74) % для больных с наличием расширенных просветов бронхов и без таковых, соответственно ( $p < 0,01$ ).

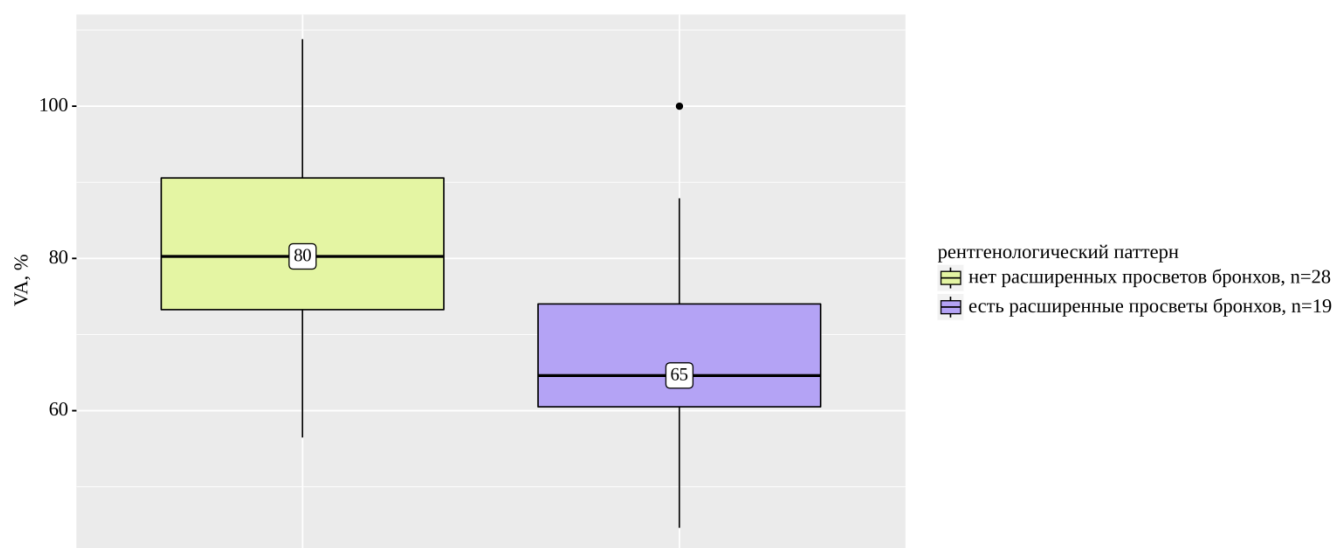


Рисунок 4.16 – Зависимость уровня VA от наличия или отсутствия расширенных просветов бронхов у больных через 3 месяца от первых симптомов COVID-19, %

При оценке вероятности наличия расширенных просветов бронхов от уровня VA с помощью ROC-анализа получена следующая кривая (Рисунок 4.17).

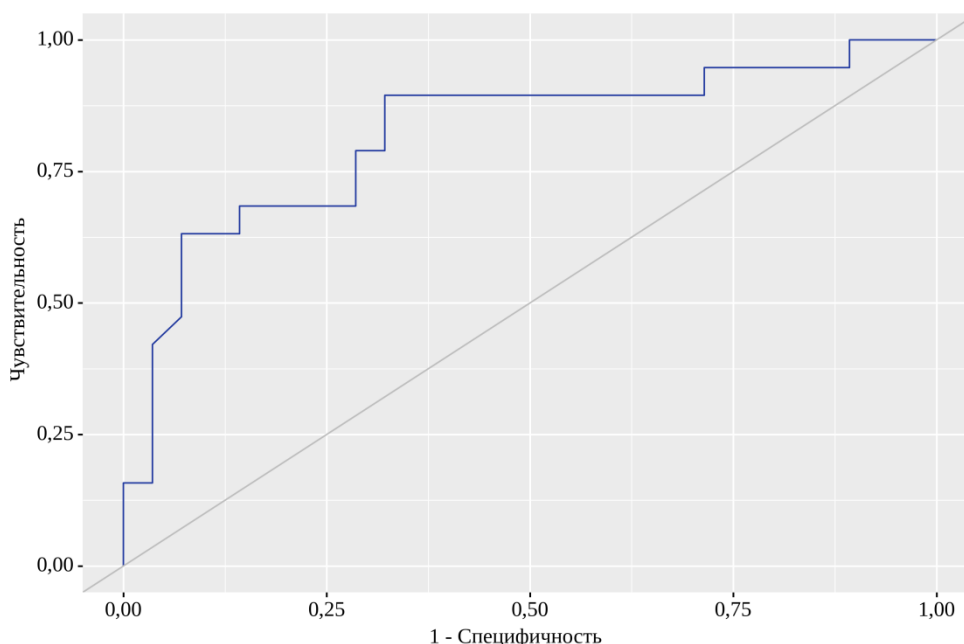


Рисунок 4.17 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия расширенных просветов бронхов в легочной ткани от уровня VA, у больных через 3 месяца от первых симптомов COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,820 \pm 0,061$  с 95% ДИ: 0,702 – 0,939. Полученная модель статистически значима ( $p < 0,01$ ).

Пороговое значение VA в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 76,2%. Расширенные просветы бронхов прогнозировалось при значении VA ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 89,5% и 67,9%, соответственно.

Установлена также зависимость между уровнем VA и наличием/отсутствием такого рентгенологического паттерна как паренхиматозные полосы через 3 месяца от первых симптомов заболевания. Медианные значения составили 82 (72-91) % и 73 (63-81) % для больных с наличием паренхиматозных полос и без таковых, соответственно ( $p = 0,03$ ).

Через 6 месяцев от первых симптомов COVID-19 зависимости между уровнем VA и исследуемыми рентгенологическими паттернами не установлено ( $p > 0,05$ ).

Спустя 12 месяцев выявлена зависимость между уровнем VA и ретикулярными изменениями в паренхиме легких (Рисунок 4.18). Медианные значения составили 81 (73-88) % и 71 (64-74) % для больных с ретикулярными изменениями в паренхиме легких и без таковых, соответственно ( $p=0,01$ ).

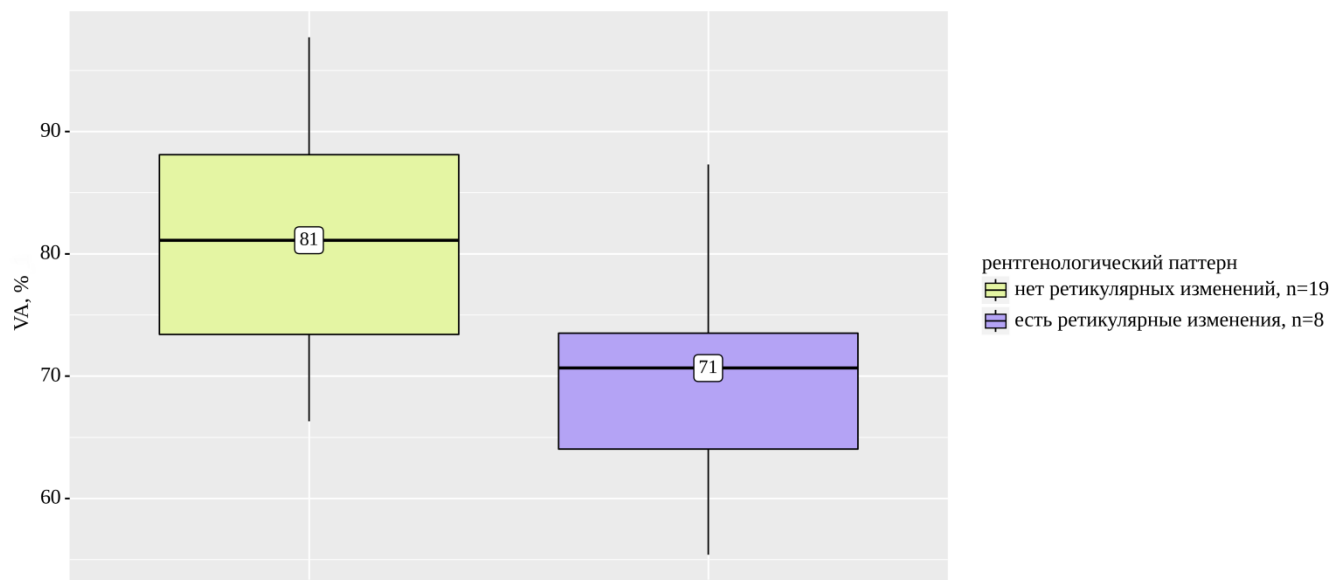


Рисунок 4.18 – Зависимости уровня VA от ретикулярных изменений через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19, %

При оценке вероятности наличия ретикулярных изменений от уровня VA с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 4.19).

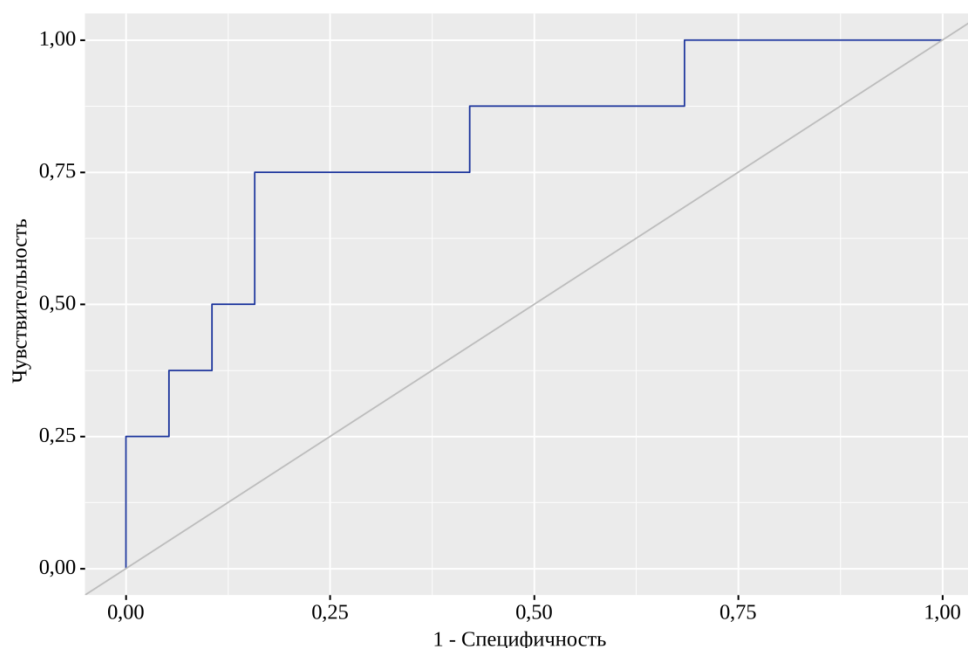


Рисунок 4.19 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ретикулярных изменений в легочной ткани от уровня VA у больных через 12 месяцев от первых симптомов COVID-19

Площадь под ROC-кривой составила  $0,803 \pm 0,086$  с 95% ДИ: 0,634 – 0,971. Полученная модель статистически значима ( $p = 0,01$ ).

Пороговое значение VA в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 72,7%. Ретикулярные изменения прогнозировалось при значении VA ниже данной величины. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 84,2%, соответственно.

При аналогичном исследовании других рентгенологических паттернов, определяемых через 12 месяцев в постковидном периоде (матовое стекло, паренхиматозные полосы, расширенные просветы бронхов) зависимости их с уровнем VA не получено.

Учитывая ранее полученную связь уровня  $DL_{CO} < 60\%$  через 12 месяцев с наличием ретикулярных изменений в этот же период исследования, полученные результаты подтверждают значимость указанного рентгенологического паттерна для функционального состояния респираторной системы в отдаленном периоде от первых симптомов COVID-19.

Через 18 месяцев проведена оценка зависимости уровня DLco от значений VA и DLco/VA с помощью метода линейной регрессии, n=24 (Таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Оценка уровня DLco в зависимости от значений VA и DLco/VA через 18 месяцев от первых симптомов COVID-19, n=24

Показатель	Коэффициент B	Стандартная ошибка	t-критерий	p
Константа	-61,010	2,353	-25,930	< 0,01
DLco/VA, %	0,690	0,018	38,883	< 0,01
VA, %	0,880	0,022	40,807	< 0,01

Наблюдаемая зависимость уровня DLco от VA и DLco/VA описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{DLco} = -61,010 + 0,690X_{DLco/VA} + 0,880X_{VA}$$

где Y – величина показателя DLco, %,  $X_{DLco/VA}$  – DLco/VA, %,  $X_{VA}$  – VA, %

При увеличении показателя DLco/VA на 1% следует ожидать увеличение DLco на 0,69%, при увеличении VA на 1% следует ожидать увеличение DLco на 0,88%.

Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции  $r_{xy} = 0,997$ , что соответствует весьма высокой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель статистически значима ( $p < 0,01$ ) и объясняет 99,5% наблюдаемой дисперсии показателя DLco в 18 месяцев постковидного периода.

Как видно из представленных данных, к 18-му месяцу наблюдения возрастает значимость уровня VA на регистрируемый уровень DLco по сравнению с показателем DLco/VA, что не противоречит результатам, отраженных ранее.

#### **4.6 Определение фенотипов нарушения диффузионной способности легких в постковидном периоде**

На основании анализа взаимосвязей уровней DLco, DLco/VA и VA в динамике определены фенотипы нарушения диффузионной способности легких (Таблица 4.24).



Таблица 4.24 – Фенотипы нарушения диффузионной способности легких

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

Выделение фенотипа с преимущественным нарушением перфузии совпадает с результатами когортного исследования, посвященного изучению объемов легочных сосудов различного диаметра в остром периоде COVID-19 и уровнем DLco, измеренного впервые 2-3 месяца после завершения стационарного лечения. Установлено, что аномалии сосудистых объемов (увеличение объема сосудов 5-10 мм и более 10 мм в диаметре и снижение объема сосудов менее 5 мм в диаметре), независимо связано с DLco<80% и обусловлено, вероятно, перераспределением кровотока, а также эндотелиальной дисфункцией [117].

Аналогично, в другом исследовании, изучающем причины снижения диффузионной способности легких, получено подтверждение возможности выделения фенотипа с преимущественно вентиляционным механизмом нарушения [25]. В работе проведен сравнительный анализ уровней DLco, DLno, DLco/VA и DLno/VA у больных в период от с 10-го по 266-й день от момента получения отрицательного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и различной тяжестью перенесенной инфекции COVID-19 [25]. Авторами установлено, что снижение уровня DLno регистрировалось у 57% больных, в то время как падение DLco – только у 20%, при этом отношения DLco/VA и DLno/VA находились в пределах

нормальных значений, либо незначительно снижены [25]. Отмечена обратная корреляционная связь с наличием изменений в легочной ткани по типу матового стекла и сниженными уровнями DLco и DLno [25]. Таким, образом, исследователями формулируется вывод о том, что при восстановлении газообменной функции после инфекции COVID-19, нарушения диффузионной способности легких обусловлены, преимущественно, потерей альвеолярных единиц при относительно сохраненном объеме капилляров [25].

Аналогичный подход к анализу показателей, оцениваемых при изучении диффузионной способности легких, отражен в различных источниках, посвященных изучаемой теме, в том числе в рекомендациях по интерпретации значений компонентов DLco [104, 69, 72, 24].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример №1

Пациент Т., 50 лет, впервые консультирован пульмонологом в клиничко-диагностическом отделении УНИИФ – филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России 27.08.2021 г.

**Жалобы при первичном осмотре:** на одышку при незначительной физической нагрузке, общую слабость.

**Анамнез заболевания.** Заболел остро, 23.06.2021 г. подъем температуры тела до 38,5 °С с ознобом. Амбулаторно осмотрен терапевтом, назначена антибактериальная терапия (азитромицин 500 мг 1 раз в сутки, внутрь, 7 дней). Через 7 дней у пациента сохранялись жалобы на подъем температуры тела до фебрильных цифр и присоединились жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, сонливость. 30.06.2021 г. проведено обследование слизистой носоглотки методом ПЦР, 01.07.2021 г. обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2. По данным КТВР ОГК от 01.07.2021 г.: Признаки двустороннего поражения легких по типу матового уплотнения и зон консолидации. Вероятность вирусного поражения легких: высокая. Объем поражения легких: 40% (КТ-2), Рисунок 1 (а, б). Больной госпитализирован 01.07.2021 г. в инфекционное отделение по месту жительства с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован (ПЦР от 01.07.2021 г.), тяжелое течение, с двусторонним поражением легких (КТ-2), дыхательная недостаточность (ДН) II степени. В связи с нарастанием одышки, 09.07.2021 г. повторно выполнена КТВР ОГК: Двустороннее поражение легких вирусной этиологии, отрицательная динамика по сравнению с 01.07.2021 г. Объем поражения легких: 65% (КТ-3). В отделении проведена терапия системными глюкокортикостероидами, а также курс противовирусной, антикоагулянтной и дезинтоксикационной терапии с положительным клиническим эффектом. Стационарное лечение завершено 17.07.2021 г. Рекомендован амбулаторный прием антикоагулянтов и системных глюкокортикоидов (метилпреднизолон 16 мг в сутки с постепенным снижением дозы по ½ таблетки 1 раз в 5 дней до полной отмены).

Направлен на консультацию в УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

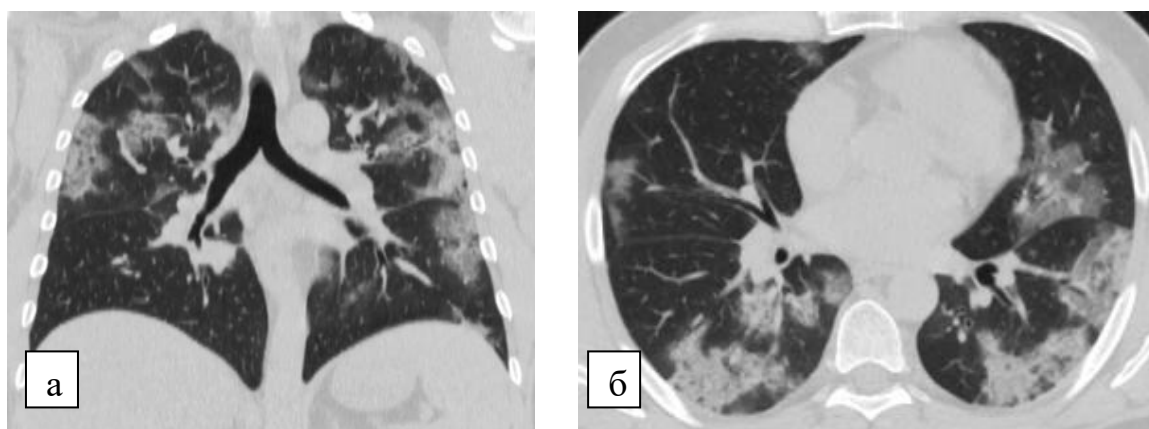


Рисунок 1 – ВРКТ ОГК от 01.07.2021 г., а – коронарная проекция, б – аксиальная проекция

**Данные объективного осмотра 27.08.2021 г.:** Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, ослаблено в подлопаточных областях с обеих сторон, ЧД 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> при дыхании окружающим воздухом 93%. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 75 в минуту, АД 131/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул и диурез в пределах физиологической нормы.

Больному проведен тест с 6-МШП, результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Результаты теста 6-МШП

Параметры	SpO <sub>2</sub> %	ЧСС	ЧД	Одышка по шкале Борга, балл
В покое	93	75	18	4
После ходьбы	91	110	22	6

Пройденная дистанция составила 410 метров.

Через 3,6,12 и 18 месяцев от первых симптомов заболевания пациенту проведено функциональное исследование респираторной системы. Данные спирометрии, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких отражены в Таблице 2.

Таблица 2 – Динамика функционального исследования респираторной системы через 3,6,12 и 18 месяцев

<b>Параметры</b>	<b>3 месяца</b>	<b>6 месяцев</b>	<b>12 месяцев</b>	<b>18 месяцев</b>
ОФВ1, % от долж.	87,7	80,7	97,8	110,8
ФЖЕЛ, % от долж.	82,3	81,5	98,2	112,1
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от долж.	102,8	101,0	107,5	106,7
ОЕЛ, % от долж.	77,2	87,74	82,0	85,0
ООЛ, % от долж.	44,3	64,4	86,3	96,0
DLco, % от долж.	49,7	59,14	60,1	60,7
DLco/VA, % от долж.	67,3	77,49	84,57	92,4
VA, % от долж.	73,9	77,5	69,9	65,7

Через 3 месяца от первых симптомов COVID-19 больному выполнена КТВР ОГК (Рисунок 2) и магнитно-резонансная томография (МРТ) ОГК с внутривенным контрастированием для оценки перфузии легочной ткани (Рисунок 3).

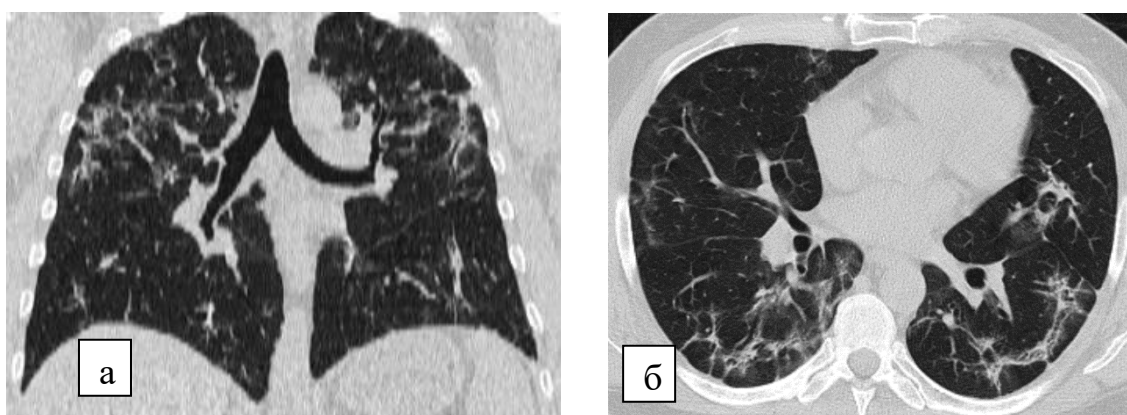


Рисунок 2 – КТВР ОГК через 3 месяца от первых симптомов COVID-19,

а – коронарная проекция, б – аксиальная проекция

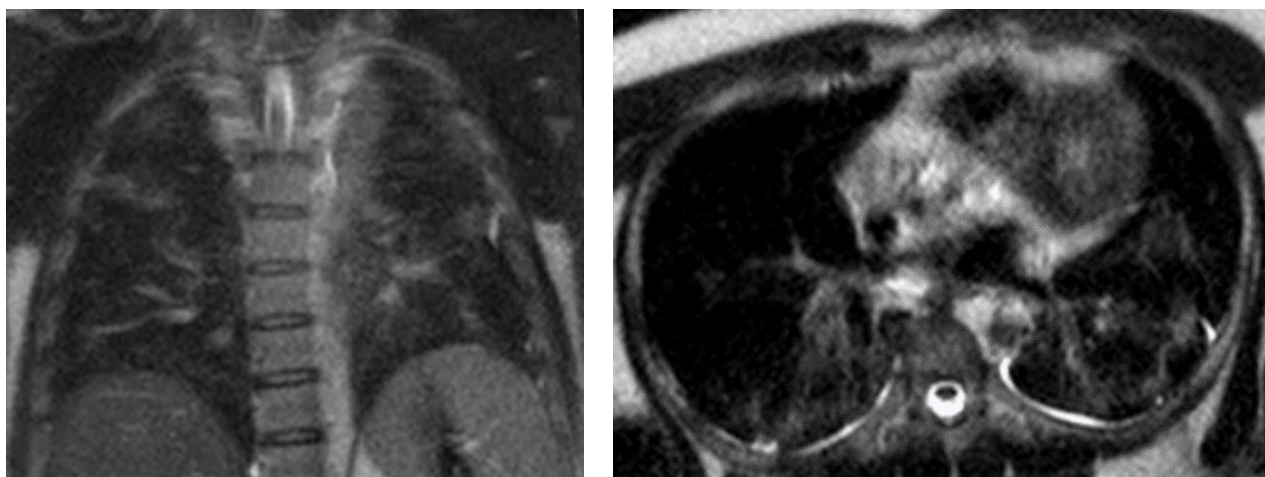


Рисунок 3 – МРТ ОГК от 21.10.2021 г., а – коронарная проекция,  
б – аксиальная проекция

На представленных данных МРТ в паренхиме легких визуализируются двусторонние патологические изменения, преимущественно расположенные в базальных отделах. На полученных динамических изображениях с контрастированием отмечается уменьшение лёгочного кровотока в сегментах обоих лёгких вокруг вышеуказанных патологических участков за счёт увеличенного времени выведения контраста по сравнению с неизменными участками лёгочной ткани (Рисунок 4,5).

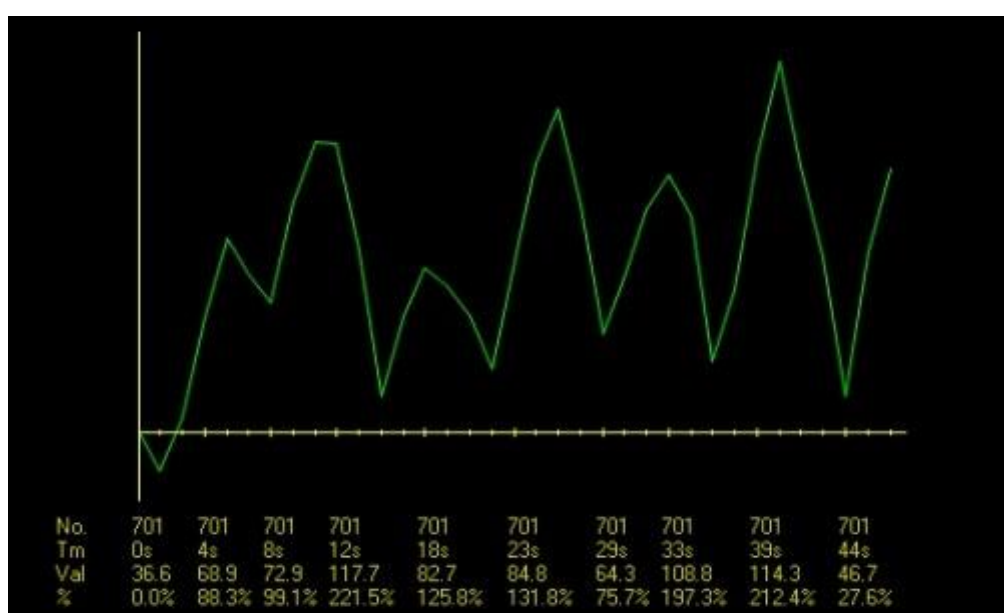


Рисунок 4 – График МР-перфузии в неизменном участке легкого

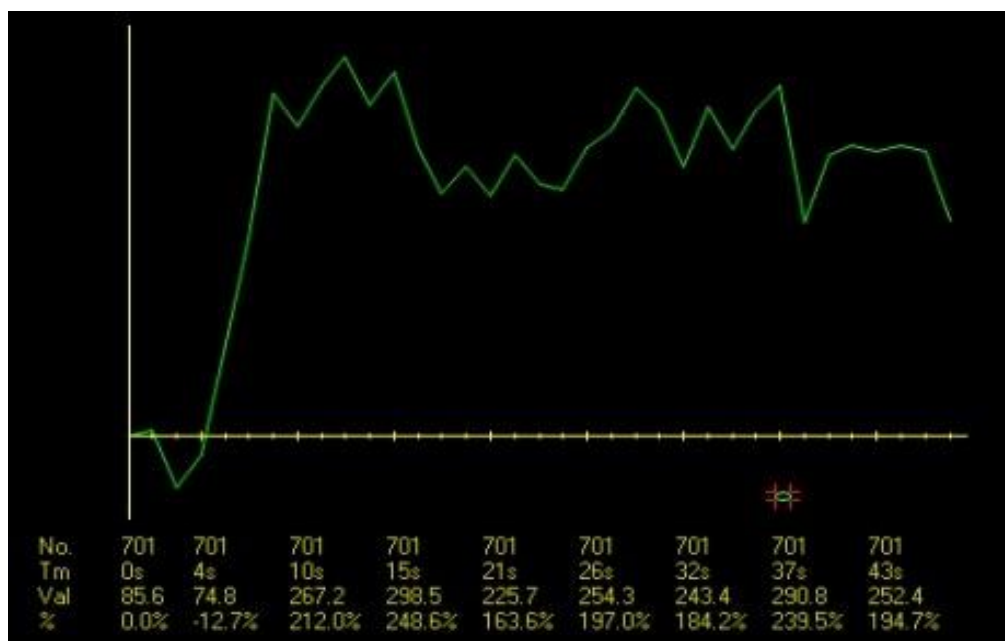


Рисунок 5 – График МР-перфузии в измененном участке легкого

Через 12 месяцев, 03.07.2022 г., данные КТВР ОГК продемонстрировали продолжающуюся регрессию патологических изменений в легочной ткани (Рисунок 6).

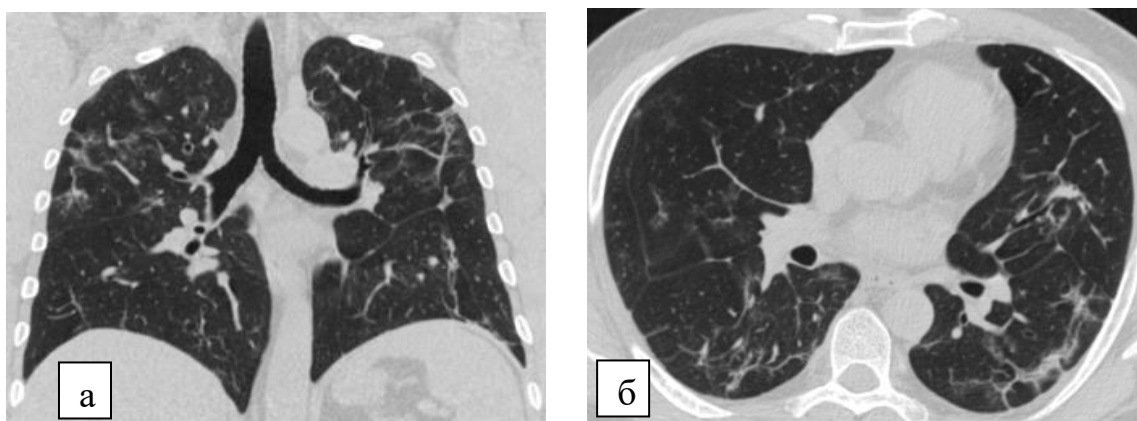


Рисунок 6 – КТВР ОГК через 6 месяцев от первых симптомов COVID-19, а – коронарная проекция, б – аксиальная проекция

В представленном клиническом примере отражена последовательная динамика смены соотношения уровней VA и Kco при сохраняющемся сниженном по-

казателе DLco, а также продемонстрирована постепенная регрессия патологических изменений в легочной ткани.

### Клинический пример №2

Пациентка М., 1971 г.р., впервые консультирована пульмонологом в клинико-диагностическом отделении УНИИФ – филиале ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России 24.08.2021 г.

**Жалобы при первичном осмотре:** на одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость.

**Анамнез заболевания.** Заболела остро, 03.07.2021 г. подъем температуры тела до 38,8 °С, тошнота, однократно – рвота. Консультирована терапевтом по месту жительства, назначена антибактериальная терапия (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, внутрь) с 03.07.2021 г., без положительного клинического эффекта в течение трех дней. 06.07.2021 г. получен результат ПЦР-исследования слизистой носоглотки (обнаружена РНК SARS-CoV-2). В связи с появлением жалоб на одышку, 07.07.2021 г. пациентка госпитализирована в инфекционное отделение терапевтического стационара по месту жительства. По данным КТВР ОГК от 07.07.2021 г. зафиксированы двусторонние патологические изменения по типу матового уплотнения (Рисунок 7). Объем поражения легких составил 25% (КТ-1).

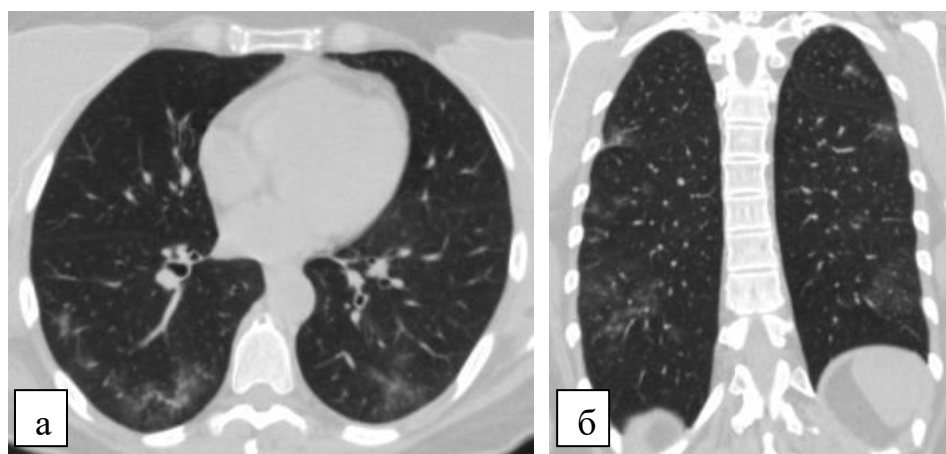


Рисунок 7 – КТВР ОГК от 07.07.2021 г., а – коронарная проекция,  
б – аксиальная проекция



Больной установлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован (ПЦР от 06.07.2021 г.), средней степени тяжести, с двусторонним поражением легких (КТ-1), ДН 0 степени. В отделении проведен курс противовирусной, антикоагулянтной, дезинтоксикационной терапии, а также курс лечения глюкокортикоидами системного действия. Стационарное лечение завершено 13.07.2021 г. Пациентка выписана с достигнутой положительной клинической и лабораторной динамикой и направлена на консультацию в УНИИФ – филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.

**Данные объективного осмотра 28.07.2021 г.:** Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится одинаково во всех отделах, ЧД 18 в минуту, SpO<sub>2</sub> при дыхании окружающим воздухом 95%. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 71 в минуту, АД 127/80 мм.рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Стул и диурез в пределах физиологической нормы.

Больной проведен тест с 6-МШП, результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Результаты теста 6-МШП

Параметры	SpO <sub>2</sub> %	ЧСС	ЧД	Одышка по шкале Борга, балл
В покое	95	71	18	3
После ходьбы	95	92	19	4

Пройденная дистанция составила 408 метров.

Через 3,6 и 12 месяцев от первых симптомов COVID-19 пациентке проведено функциональное исследование респираторной системы. Данные спирометрии, бодиплетизмографии и исследования диффузионной способности легких отражены в Таблице 4.

Таблица 4 – Динамика функционального исследования респираторной системы через 3,6 и 12 месяцев

Параметры	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
ОФВ1, % от долж.	107,9	109,0	120,8
ФЖЕЛ, % от долж.	106,7	114,7	126,7
ОФВ1/ФЖЕЛ, % от долж.	101,1	95,6	95,3
ОЕЛ, % от долж.	109,4	109,8	113,0
ООЛ, % от долж.	113	112	110,1
DLco, % от долж.	66,2	77,4	80,4
DLco/VA, % от долж.	63,5	81,1	91,2
VA, % от долж.	104,3	95,4	88,2

Через 3 месяца от первых симптомов заболевания проведена КТВР ОГК для оценки динамики патологических изменений в легочной ткани (Рисунок 8).

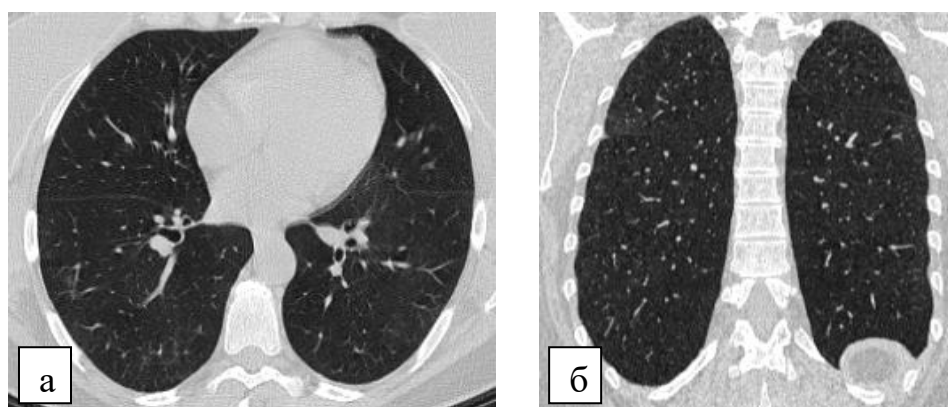


Рисунок 8 – КТВР ОГК от 08.10.2021 г.

По данным лучевого исследования зафиксированная полная регрессия ранее определяемых изменений в легочной ткани, вызванных COVID-19. Дальнейший рентгенологический контроль пациентке не рекомендовался.

Данный клинический пример отражает течение постковидного у периода больного со среднетяжелой степенью COVID-19 в анамнезе и наглядно демонстрирует динамику функциональных параметров, временное соотношение показателей, составляющих уровень DLco, а также состояние легочной паренхимы по данным КТВР ОГК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Несмотря на имеющийся мировой опыт, продолжают проводиться исследования, посвященные изучению распространенности последствий COVID-19 для респираторной системы с целью определения стратегии ведения постковидного периода [83].

В настоящей работе больные распределены на группы в зависимости от тяжести перенесенного заболевания COVID-19 и объема поражения легких в остром периоде инфекции. Сравнительная характеристика пациентов различных групп демонстрирует отсутствие статистически значимых различий по демографическим показателям, данным коморбидной патологии, а также отношению к курению. Достоверные различия получены в отношении анамнестических сведений о перенесенном заболевании, а именно: необходимости госпитализации в ОРИТ и проведении ВПО. Пациенты, перенесшие COVID-19 тяжелого течения и больные с поражением легких в объеме КТ 3-4, закономерно чаще госпитализировались в ОРИТ и нуждались в ВПО по сравнению с больными среднетяжелого течения заболевания ( $p < 0,01$ ) и объемом поражения КТ 1-2 ( $p < 0,01$ ). По данным исследования, посвященного клинической характеристике больных COVID-19, пациенты с тяжелым течением чаще госпитализировались в ОРИТ по сравнению с больными среднетяжелого течения (37,86% против 18,18%,  $p = 0,002$ ) [112]. В публикации других авторов частота госпитализации в ОРИТ для среднетяжелой и тяжелой инфекции COVID-19 составила 19% и 27%, соответственно [33]. Находит отражение в работах других исследователей и тот факт, что потребность в дополнительной кислородной поддержке различна и зависит от тяжести течения COVID-19 [136]. По данным исследования, выполненного в Китае, больным с легким, средним, тяжелым и критическим течениями COVID-19 дополнительная кислородная поддержка проводилась в 30%, 79%, 100% и 100% случаях, соответственно [136]. Таким образом, выявленные зависимости тяжести COVID-19 и необходимости госпитализации в ОРИТ или проведении дополнительной кислородной поддержке совпадают с данными других исследователей.

Помимо внимания, уделяемого тяжести COVID-19 в остром периоде, возникает вопрос о значимости влияния объема поражения легких на дальнейшее течение постковидного периода. Расчет объемов поражения легких, соответствующих принятой классификации КТ от 1 до 4, составил 40 (25-50) % и 75 (62-75) % для больных с КТ 1-2 и КТ 3-4, соответственно. Выявлена зависимость между тяжестью перенесенной COVID-19 и объемом поражения легких в остром периоде заболевания. Пациенты, перенесшие тяжелое течение заболевания чаще имели поражение легких, соответствующее объему КТ 3-4, а пациентам со среднетяжелым течением соответствовал объем КТ 1-2 ( $p < 0,01$ ). Полученные данные согласуются с работой, посвященной изучению распространенности поражения легких при COVID-19 с помощью искусственной нейронной сети [33]. По данным авторов, % поражения легочной ткани при легком, среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 составил  $17 \pm 3\%$ ,  $27 \pm 4\%$  и  $55 \pm 13\%$  ( $p < 0,001$ ) [33].

При оценке динамики предъявляемых жалоб, а также показателей качества жизни в постковидном периоде определена положительная тенденция в виде постепенного регресса регистрируемых жалоб, а также повышения качества жизни в течение годового наблюдения, независимо от тяжести перенесенного заболевания и объема поражения легких. У 75,0% больных к 12-му месяцу наблюдения регистрируется хотя бы один симптом, связанный с перенесенной инфекцией COVID-19. Утомляемость/слабость (47,7%) и одышка (61,4%) – наиболее часто регистрируемые жалобы через 12 месяцев, преимущественно у больных, перенесших тяжелое течение заболевания и у больных с поражением легких КТ 3-4. Медианные значения mMRC соответствовали 1-му баллу для всех групп наблюдения в течение 12 месяцев. Согласно литературным данным, распространенность сохраняющихся симптомов в постковидном периоде достаточно высока [88, 120]. Спустя 12 месяцев постковидного периода, только 22,9% из 96-ти больных не предъявляли жалобы [120]. Одышка (37,5%), усталость или слабость (53,1%) – наиболее распространенные жалобы, зарегистрированные в данном исследовании, что находит отражение и в настоящей работе [120].

Высокая распространенность обсуждаемых жалоб не исключает возможность их взаимосвязи из-за предположительно общих патогенетических механизмов. Рассматривая причины низкой толерантности к физическим нагрузкам в постковидном периоде, следует учитывать такие факторы, как миопатия критических состояний, развитие ОРДС и синдром поствирусной усталости [99]. Жалобы на кашель определены на 1-м этапе у 41,6% больных в целом, с последующим уменьшением распространенности до 15,9% на 4-м этапе исследования, независимо от тяжести COVID-19 и объема поражения легких. Такая частота в раннем постковидном периоде может объясняться способностью респираторных вирусов, в частности SARS-CoV-2, приводить к активации иммунологических механизмов и морфологическим изменениям, приводящих к ремоделированию дыхательных путей, а также нейротропизмом к блуждающему нерву [98, 65, 113].

Уровень качества жизни, исследуемый по опроснику EQ-5D-3L, улучшался в течение времени у обследуемых больных, независимо от тяжести COVID-19 и объема поражения легких в анамнезе. Субъективная оценка состояния своего здоровья по 100-балльной шкале также увеличилась к 12-му месяцу наблюдения, хотя медианные значения не превысили 80 баллов среди сравниваемых групп больных. О падении уровня качества жизни, после острого периода COVID-19, сообщается в публикациях разных авторов [34, 105]. Систематический обзор 35 исследований свидетельствует о сохраняющихся нарушениях качества жизни до 6 месяцев постковидного периода [44]. В нескольких включенных в анализ исследований у пациентов регистрировалась мышечная слабость в виде уменьшения силы захвата и снижения силы дыхательных мышц [44].

У части пациентов отсутствует возвращение к тому уровню жизни, который они имели до инфицирования SARS-CoV-2 [129]. Установлено падение качества жизни на 8% после инфекции COVID-19 при ретроспективном анкетировании пациентов с использованием опросника Health-related quality of life (HRQoL) [129].

Тест с 6-МШП является простым, воспроизводимым и доступным методом как для врачей как стационарной, так и амбулаторной служб, с помощью которого возможно определить уровень толерантности к физической нагрузке, десатура-

цию и динамику одышки после ходьбы. Проведение данного теста в динамике позволяет исключить или подтвердить прогрессирование функциональных нарушений или, наоборот, зафиксировать восстановление исследуемых параметров. В постковидном периоде часть больных нуждалась в дополнительной кислородной поддержке после завершения острого периода COVID-19 [131]. В проспективном наблюдательном исследовании 93 больных, перенесших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, определено, что пациенты  $\geq 60$  лет чаще подвергались риску дополнительной кислородотерапии при достижении ПЦР-негативных исследований, по сравнению с пациентами в возрасте  $< 50$  лет [115]. Наличие трех и более сопутствующих заболеваний ассоциировалось с повышенными рисками госпитализации в ОРИТ ( $p=0,02$ ), длительной кислородотерапией ( $p<0,006$ ) и летальностью ( $p=0,02$ ) [115]. В проведенной работе при осмотре больных на 1-м этапе (50 (36-68) день от острых симптомов COVID-19) подтверждена информативность и клиническая значимость 6-МШП. Хотя установлены статистически значимые различия величины SpO<sub>2</sub> на всех этапах исследования между группами больных, перенесших различное течение заболевания, медианные значения данного показателя регистрировались в пределах физиологической нормы. В тоже время, детальный анализ SpO<sub>2</sub> показал следующее. Уровень SpO<sub>2</sub> $< 92\%$  после 6-МШП определен преимущественно у больных, перенесших тяжелое течение заболевания и у больных, имеющих поражение легких КТ 3-4, но статистически значимые различия получены только при сравнительном анализе по тяжести COVID-19 во время первичного осмотра ( $p<0,01$ ). Выявление группы больных со значимым снижением уровня SpO<sub>2</sub> на этапе осмотра и завершения лечения острого периода заболевания, позволяет не упустить необходимость назначения кислородотерапии у данной категории больных.

Выявлена зависимость между необходимостью госпитализации в ОРИТ, проведением ВПО и снижением уровня SpO<sub>2</sub> после 6-МШП при первичном осмотре ( $p<0,01$ ). Полученные результаты демонстрируют важность учета особенностей острого периода COVID-19 для дальнейшего прогнозирования функциональных респираторных нарушений при осмотре больных в постковидном периоде.

Данные спирометрического исследования демонстрируют единичные обструктивные нарушения в постковидном периоде, независимо от тяжести перенесенной инфекции COVID-19 и объема поражения легочной ткани. Диагностическим критерием обструктивных нарушений вентиляции в результатах спирометрического исследования является снижение соотношения ОФВ1/ЖЕЛ и/или ОФВ1/ФЖЕЛ [13]. Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7 к 12-му месяцу исследования диагностировано только у одного больного. Снижение ОФВ1 < 80% от должных значений регистрировалось преимущественно через 3 и 6 месяцев от первых симптомов заболевания у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19, по сравнению со среднетяжелыми больными и независимо от объема поражения легких. К 12-му месяцу наблюдения ОФВ1 < 80% определено у 20% больных, перенесших тяжелое течение заболевания и у 7,1% больных среднетяжелого течения ( $p > 0,05$ ). В тоже время, отношение ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7 к 12-му месяцу исследования диагностировано только у одного больного. В исследовании, проведенном на 104 (89-126) день от первых симптомов COVID-19, представлены данные функционального обследования 100 пациентов, завершивших стационарное лечение по поводу COVID-19, 47% из которых перенесли заболевание в тяжелой форме [27]. ОФВ1 < 80% зарегистрировано у 6% больных, ФЖЕЛ < 80% - у 8%, а отношение ОФВ1/ФЖЕЛ у всех обследованных больных регистрировалось  $\geq 0,7$  [27]. При сравнительном анализе 186 пациентов, разделенных в зависимости от наличия одышки в постковидном периоде, получены статистически значимые различия по уровню ОФВ1, ФЖЕЛ и Dlco между группами [38]. У пациентов, предъявляющих жалобы на одышку через 30-90 дней от первых симптомов COVID-19, регистрировались более низкие показатели ОФВ1 ( $84 \pm 18\%$  против  $90 \pm 18\%$ ,  $p = 0,04$ ), ФЖЕЛ ( $80 \pm 18\%$  против  $85 \pm 18\%$ ,  $p = 0,03$ ), Dlco ( $92 \pm 28\%$  против  $104 \pm 25\%$ ,  $p = 0,01$ ), а также уровень SpO<sub>2</sub> после 6-МШП ( $94 \pm 4\%$  против  $96 \pm 2\%$ ,  $p = \text{NS}$ ), по сравнению с пациентами без одышки [38]. В результатах данного исследования обращает внимание то, что у пациентов с одышкой и без, средние значения исследуемых показателей находились в пределах нормальных значений [38]. Отдельного расчета доли больных с исследуемыми показателями < 80% не проводилось [38]. Эти

данные совпадают с результатами, полученными в настоящей работе. Медианные значения расчетных показателей (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, ОЕЛ), представленные в Таблицах 3.8-3.11, находятся в пределах физиологической нормы. В тоже время, детальный анализ доли больных с показателями <80% от должных значений, позволил выявить распространенность функциональных расстройств (Таблица 3.12).

Рестриктивный тип вентиляционных нарушений возникает при развитии патологического процесса, препятствующего наполнению легких воздухом [124]. Помимо спирометрии, рекомендуется проведение бодиплетизмографии для определения ОЕЛ и ее структуры [6].

В проведенном исследовании большая информативность выявления рестриктивных нарушений получена при использовании метода бодиплетизмографии по сравнению со спирометрией. На 2-м этапе исследования (3 месяц) ОЕЛ < 80% определялось у подавляющего большинства пациентов (61,1%) перенесших тяжелое течение COVID-19 и у 54,1% больных с поражением легких в объеме КТ 3-4, в то время как значения ФЖЕЛ < 80% зарегистрированы только в 16,7% и 10,8% случаев у соответствующих категорий больных. Через 12 месяцев наблюдения уровень ФЖЕЛ < 80% сохранялся у 33,3% и 7,1% больных, перенесших COVID-19 в тяжелого и среднетяжелого течения, соответственно и 30,8% и 16,7% у больных с поражением легких в объеме КТ 3-4 и 1-2, соответственно ( $p > 0,05$ ). Снижение ОЕЛ (<80% от должных значений) через 12 месяцев постковидного периоде определено в 13,3% и 7,1% у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 в анамнезе и 11,5% и 11,1% при объеме поражения легких КТ 3-4 и КТ 1-2 соответственно. К 5-му этапу исследования (18 месяцев) установлена положительная динамика восстановления уровня ОЕЛ. Выявленная через 3 месяца от первых симптомов закономерность большей частоты регистрации случаев снижения ФЖЕЛ и ОЕЛ у больных с тяжелым заболеванием COVID-19 и объемом поражения КТ 3-4 по сравнению со среднетяжелыми больными и поражением легких в объеме КТ 1-2, сохраняется в течение 18 месяцев наблюдения в постковидном периоде. Стоит отметить, что увеличение ООЛ на всех этапах исследования не зарегистрировано, независимо от тяжести COVID-19 и объема поражения легких.



Влияние тяжести на значения показателей ФЖЕЛ и ОЕЛ в постковидном периоде отражено в результатах нескольких исследованиях [139, 140]. В годовом наблюдении за 120-ю пациентами, перенесшими заболевание различной тяжести, выявлена тенденция регистрации у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19, меньшие уровни показателей функционального исследования респираторной системы по сравнению с нетяжелыми больными [139].

Снижение диффузионной способности легких является самым распространенным функциональным нарушением, установленным в настоящем исследовании и регистрируется вплоть до 18 месяцев наблюдения, независимо от тяжести COVID-19 и объема поражения легких. В тоже время определяется тенденция влияния тяжести COVID-19 и особенностей острого периода заболевания на частоту нарушения диффузионной способности легких. Полученный результат находит отражение и в результатах других работ [120, 125, 4]. В частности, через 12 месяцев, выявлены корреляционные связи между тяжестью COVID-19, ИМТ, коморбидной патологией и дальнейшим функциональным состоянием респираторной системы в постковидном периоде [125]. Установлено, что чем более интенсивной требовалась респираторная поддержка, тем выше ИМТ регистрировался у больных на период острого периода заболевания, в частности, ИМТ=26,72 (23,88–31,30) кг/м<sup>2</sup> соответствовал больным, не нуждавшимся в респираторной поддержке, а ИМТ=29,35 (27,56–35,51) кг/м<sup>2</sup> - больным, нуждавшимся в проведении ЭКМО [125]. Снижение уровня DL<sub>со</sub> через 12 месяцев установлено у 60,6% из 180 обследованных больных [125]. В другой работе наличие избыточной массы являлось фактором, требующего более раннего назначения сГКС в остром периоде COVID-19, что также подтверждает значимое влияние состояние макроорганизма на течение заболевания [47].

В настоящей работе исследовалось влияние ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> на тяжесть заболевания и отделенные функциональные последствия для респираторной системы, однако зависимостей между исследуемыми параметрами не установлено. Проведен сравнительный анализ распространенности значимого снижения DL<sub>со</sub> (<60% от должных значений) среди больных с различной тяжестью COVID-19 и

объемом поражения легких. Через 3 и 6 месяцев от первых симптомов заболевания  $DL_{CO} < 60\%$  зарегистрировано преимущественно у больных, перенесших заболевание тяжелого течения ( $p < 0,01$ ) и составило 69,4% и 67,7%, соответственно. При оценке влияния различного объема поражения легких на нарушение диффузионной способности легких определена большая доля больных с объемом поражения КТ 3-4 среди случаев диагностированного уровня  $DL_{CO} < 60\%$ , по сравнению с объемом КТ 1-2, однако статистически значимых различий не установлено за весь период наблюдения. Согласно данным мета-анализов, распространенность  $DL_{CO} < 80\%$  в постковидном периоде составила 39% и 47% для каждого из исследований, а вероятность снижения  $DL_{CO} < 80\%$  у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19, возрастает практически в два раза по сравнению с пациентами, перенесших нетяжелое течение заболевания (ОШ 1,82, 95% ДИ 1,32– 2.50) [86]. Продемонстрированные результаты согласуются с данными настоящей работы, свидетельствующие о значимом влиянии тяжести COVID-19 на уровень  $DL_{CO}$  в постковидном периоде.

Сравнительный анализ влияния различных факторов на уровень  $DL_{CO}$  ( $\geq 60\%$  и  $< 60\%$ ) определил, что тяжелое течение COVID-19, госпитализация в ОРИТ с проведением ВПО – факторы, влияющие на уровень  $DL_{CO} < 60\%$  через 12 месяцев наблюдения. По данным других исследований, подтверждается роль дополнительной кислородной поддержки, пребывание в ОРИТ, а также развитие ОРДС в формировании функциональных респираторных нарушений [47, 36]. В другой работе, среди пациентов, получавших кислородную поддержку, падение  $DL_{CO} < 80\%$  зарегистрировано у 65% больных, ОЕЛ - у 39% и ООЛ - у 62%, спустя 2 года наблюдения [68].

Через 12 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19, зарегистрирована положительная динамика роста уровня  $DL_{CO}$ , независимо от тяжести перенесенного заболевания и объема поражения легких ( $p < 0,01$ ), однако значения так и не достигли физиологической нормы. Стоит отметить, что больший рост уровня  $DL_{CO}$  к 12-му месяцу наблюдения зафиксирован в группе больных с  $DL_{CO} < 60\%$ , выявленный при первом функциональном исследовании (3 месяц от первых симпто-

мов COVID-19), что можно объяснить, возможно, различной скоростью репаративных процессов. Постепенное восстановление уровня DLco отражено также в других работах [49, 29].

Данные КТ-картины демонстрируют постепенный регресс патологических изменений к 12-му месяцу наблюдения, независимо от тяжести и объема поражения легких.

Спустя год патологические изменения в легочной ткани зарегистрированы у 96,7% больных, среди них 79,3% представлены больными, перенесшими тяжелое течение заболевания, 65,5% - с поражением легких в объеме КТ 3-4. Преимущественно определяемые паттерны через 12 месяцев – матовое стекло и паренхиматозные полосы через 12 месяцев, что согласуется с данными литературы [46, 132, 17]. Наличие ретикулярных изменений и расширенных просветы бронхов оказывало влияние на уровень DLco через 12 месяцев наблюдения. В тоже время проведенный анализ зависимостей данных КТВР и уровня VA, показал, что через 3 месяца от первых симптомов COVID-19 уровень VA коррелировал с такими рентгенологическими паттернами, как матовое уплотнение, ретикулярные изменения и расширенные просветы бронхов ( $p < 0,01$ ). Через 12 месяцев аналогичная зависимость определена только для ретикулярных изменений ( $p = 0,01$ ). Этот результат повышает важность полученной ранее связи между уровнем DLco < 60% через 12 месяцев и наличием ретикулярных изменений и расширенных просветов бронхов. Учитывая описываемые в литературе данные об обратимости так называемых «тракционных бронхоэктазов» у больных, перенесших COVID-19 и отсутствие влияния данного паттерна на уровень VA по результатам настоящей работы, следует, что особое прогностическое значение имеют ретикулярные изменения в постковидном периоде. По данным мета-анализа, спустя 1 год наблюдения, распространенность ретикулярных изменений составляет, в целом, 10,5 (4,1-24,3) %, что несколько ниже, по сравнению с настоящей работой (30,0%), но объясняется включенными нетяжелыми формами COVID-19 в мета-анализ [28].

На основании динамики показателей газообменной функции, отраженных в протоколе исследования, выделены три основных фенотипа нарушения диффузи-

онной способности легких, отражающий преобладающий механизм патологии (вентиляция, перфузия или их сочетание). Каждому из выделенных фенотипов определены соответствующие функциональные, временные и рентгенологические данные и установлена преобладающая тяжесть COVID-19 (Таблица 4.25).

Таблица 4.25 – 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

Прогностические параметры	Преимущественно перфузионный фенотип нарушения диффузионной способности легких	Сочетанный перфузионно-вентиляционный фенотип нарушения диффузионной способности легких	Преимущественно вентиляционный фенотип нарушения диффузионной способности легких
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 $\geq$ 80%

\*\*Через 18 месяцев DLco<80%

\*\*\*Частота регистрации паттерна  $\geq$ 50%

Представленные фенотипы отражают особенности течения постковидного синдрома у больных, перенесших среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19, в различное время постковидного периода.

Внимание к сочетанию показателей DLco и DLco/VA при оценке диффузионной способности легких у больных, перенесших COVID-19, отражено в восьмимесячном исследовании [138]. Авторами проведен анализ данных функционального и лабораторного исследования, а также данных КТВР ОГК у трех групп больных на 245 день от начала заболевания, разделенных на основании уровней DLco и DLco/VA [138]. Установлено, что в 100% случаев больные, имели DLco<80% и DLco/VA≥80%, тяжелое течение COVID-19 в анамнезе [139]. Данная категория больных характеризовалась большими изменениями в легочной ткани в постковидном периоде, а также сниженными показателями резервного объема и ОЕЛ, что согласуется с нашими данными о значимом влиянии уровня VA на значения DLco [138]. Данные лабораторного обследования свидетельствовали о самых высоких уровнях воспалительных цитокинов у этой группы больных, по сравнению с другими (группа с DLco≥80% и группа с DLco<80% и DLco/VA<80%) [138]. Использование понятия «механизм» нарушения диффузионной способности легких в определении сложных патогенетических процессов, лежащих в основе патологии легочного кровотока и изменений со стороны альвеолярных пространств, находит отражение в публикации других авторов [11].

Аналогично разработанному алгоритму терапевтических стратегий в период продолжающегося COVID-19 (от 4 до 12 недель от острых симптомов заболевания), возможно формирование алгоритма и в периоде, соответствующего постковидному [5].

На основании данных, отраженных в Таблицах 4.24 и 4.25, разработан алгоритм наблюдения пациентов в постковидном периоде (Приложение Г).

Использование алгоритма наблюдения больных в постковидном периоде учитывает использование наиболее информативных для оценки состояния респираторной системы методов обследований: 6-МШП, исследование диффузионной способности легких, КТВР ОГК. Несмотря на высокую информативность спирометрического исследования у больных с респираторной патологией, в постковидном периоде данный метод не в полной мере отражал истинное функциональное

состояние легких. Этим обусловлено отсутствие данного исследования в разработанном алгоритме.

Таким образом, фенотипирование нарушений диффузионной способности легких в постковидном периоде, определение соответствующих функциональных, рентгенологических данных и разработка на основании полученных результатов 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 ( $\geq 80\%$ ), 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 SpO<sub>2</sub>  $< 92\%$  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 полосы 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  $\geq 60\%$  (72 и 50% соответственно).

7. Установлено, что через 12 месяцев при  $DL_{CO} < 60\%$  ретикулярные изменения и расширенные просветы бронхов визуализируются чаще, чем при  $DL_{CO} \geq 60\%$  ( $p=0,02$  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

1. 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.
2. Динамическому наблюдению подлежат пациенты, у которых регистрируется одно или несколько показателей в постковидном периоде, а именно:  $SpO_2 < 92\%$  при 6-МШП,  $DL_{CO} < 80\%$  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  $DL_{CO}$  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  $DL_{CO}$  - через 12 и 18 месяцев.
5. При отсутствии возможности исследования диффузионной способности легких и/или КТВР ОГК, рекомендуется ориентироваться на показатели  $DL_{CO}$  и КТ-паттерны, установленные для каждого из фенотипов нарушения диффузионной способности легких.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АД – артериальное давление

ВПО – высокопоточная кислородотерапия

ВЭБ – вирус Эпштейн – Барр

ДН – дыхательная недостаточность

КТВР ОГК – компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточная емкость легких

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1 – объем формированного выдоха за первую секунду

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТОРС – Тяжелый острый респираторный синдром

УНИИФ – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких

ЦМВ – цитомегаловирус

ЧД – частота дыхания

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

Dlco – диффузионная способность легких, измеренная по монооксиду углерода

GDF-15 – фактор дифференцировки роста-15

IL-6 – интерлейкин – 6

Kco – коэффициент переноса монооксида углерода

MERS – Ближневосточный респираторный синдром

SARS-CoV-2 – коронавирус второго типа

SatO2 – насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови

SpO<sub>2</sub> – насыщение кислородом гемоглобина капиллярной крови, измеренное методом пульсоксиметрии

TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$

VA – альвеолярный объем

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдуллаева, Г. Б. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких / Г. Б. Абдуллаева, С. Н. Авдеев, Е. В. Фоминых [и др.] // Пульмонология. — 2023. — № 33(4). — С. 461-471.
2. Авдеев, С. Н. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе / С. Н. Авдеев, Н. А. Царева, З. М. Мержоева [и др.] // Пульмонология. — 2020. — № 30(2). — С. 151-163.
3. Базаров, Д. В. Стеноз трахеи и релаксация диафрагмы постковидной этиологии / Д. В. Базаров, А. Ю. Григорчук, Г. А. Казарян, К. О. [и др.] // Пульмонология. — 2023. — № 33(3). — С. 414-419.
4. Визель, А. А. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения / А.А. Визель, Д. И. Абдулганиева, В. Д. Федотов // Практическая пульмонология. — 2021. — № 2. — С. 1-11.
5. Зайцев, А. А. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации / А. А. Зайцев, И. В. Лещенко // Consilium medicum. — 2022. — № 24(3). — С. 209-212.
6. Каменева, М. Ю. Актуальные рекомендации по проведению легочных функциональных тестов в период пандемии COVID-19 / М. Ю. Каменева, О. И. Савушкина, А. В. Черняк // Медицинский алфавит. — 2020. — № 14. — С. 5-8.
7. Каменева, М. Ю. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество» Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики» Общероссийская общественная организация «Российское научно-медицинское общество терапевтов» / М. Ю. Каменева, А. В.

- Черняк, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. — 2023. — № 33(3). — С. 307-340.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023) — URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 11.02.2024).
  9. Михайлова, А. С. Постковидный синдром: патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции / А. С. Михайлова, А. С. Белевский // Практическая пульмонология. — 2021. — № 3. — С. 3-10.
  10. Морозов, С. П. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт / Морозов С. П., Проценко Д. Н., Сметанина С. [и др.] — 2-е. — Москва: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 2021 — 108 с.
  11. Неклюдова, Г. В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких / Г. В. Неклюдова, А. В. Черняк // Медицинский алфавит. — 2020. — № 25. — С. 22-25.
  12. Царева, Н. А. Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19 / Н. А. Царева // Пульмонология. — 2023. — № 33(4). — С. 525-532.
  13. Чучалин, А. Г. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. [Текст] / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. — 2014. — № 6. — С. 11-24.
  14. Abbott, Z. Fatigue in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 2019 / Z. Abbott, W. Summers, W. Niehaus // Phys Med Rehabil Clin N Am. — 2023. — Vol. 34, N3. — P. 607-621.
  15. Ahmed, D.S. Coping with stress: The Mitokine GDF-15 as a Biomarker of COVID-19 Severity / D.S. Ahmed., S. Isnard, C. Berini [et al.] // Front Immunol. — 2022. — Vol. 13.

16. Akiyama, Y. Risk factors associated with asymptomatic hypoxemia among COVID-19 patients: a retrospective study using the nationwide Japanese registry, COVIREGI-JP / Y. Akiyama., S. Morioka, Y. Asai [et al.] // J Infect Public Health. — 2022. — Vol. 15, N3. — P. 312-314.
17. Alilou, S. Radiological Findings as Predictors of COVID-19 Lung Sequelae: A Systematic Review and Meta-analysis / S. Alilou, M. Zangiabadian, A. Pouramini [et al.] // Acad Radiol. — 2023. — Vol. 30, N12. — P. 3076-3085.
18. Alrosan, S. A Bilateral Diaphragmatic Paralysis Post-COVID-19 Infection: A Case Report and a Review of the Literature / S. Alrosan, V.M. Lem, M. Abu-Jeyyab // Cureus — 2023. — Vol.15, N3. — P 1-6.
19. Antonelli, M. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2 / M. Antonelli, J.C. Pujol, T.D. Spector // Lancet. — 2022. — Vol.399, N10343. — P. 2263–2264.
20. Antoniou, K.M. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up / K.M. Antoniou., E. Vasarmidi, A.M. Russell [et al.] // Eur. Respir. J. — 2022. — Vol. 60, N2.
21. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // Am. J. Respir. Crit. Care Med. // 2002 — Vol.166, N1. — P. 111-117.
22. Aung, A.K. Pseudobronchiectasis after pertussis and mycoplasma infection / A. K. Aung, P.J. Thompson, B.M. Teh [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol.186, N3. — P.292-294.
23. Balbi, M. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients / M. Balbi, C. Conti, G. Imeri [et al.] // Eur J Radiol. — 2021. — Vol. 138 — P. 1-8.
24. Baldin, M. Capacidad de difusión de monóxido de carbono, pautas para su interpretación [Diffusing capacity for carbon monoxide, guidelines for interpretation] / M. Baldini, M. N. Chiapella, A. Fernandez [et al.] // A Medicina (B Aires). — 2020. — Vol. 80, N 4. — P.359-370.

25. Barisione, G. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19 / G. Barisione, V. Brusasco // *Physiol Rep.* — 2021. — Vol. 9, N 4. — P. 1-10.
26. Björzell, T. Risk factors for impaired respiratory function post COVID-19: A prospective cohort study of nonhospitalized and hospitalized patients / T. Björzell, J. Sundh, A. Lange [et al.] // *J Intern Med.* — 2023. — Vol. 293, N 5. — P. 600-614.
27. Blanco, J. R. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge / J. R. Blanco, M. J. Cobos-Ceballos, F. Navarro [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* — 2021. — Vol. 27, N 6. — P. 892-896.
28. Bocchino, M. Chest CT Lung Abnormalities 1 Year after COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Bocchino, G. Rea, L. Capitelli [et al.] // *Radiology.* — 2023. — Vol. 308, N1. — P. 1-12.
29. Boehm, A. A spark of hope: histopathological and functional recovery after critical COVID-19 / A. Boehm, A.K. Luger, K. Schmitz [et al.] // *Infection.* — 2022. — Vol. 50, N.1. — P. 263-267.
30. Boussuges, A. Diaphragm dysfunction after severe COVID-19: An ultrasound study / A. Boussuges, P. Habert, G. Chaumet [et al.] // *Front Med (Lausanne).* — 2022. — Vol.24, N.9. — 949281.
31. Brogna, C. Could SARS-CoV-2 have bacteriophage behavior or induce the activity of other bacteriophages? / C. Brogna, B. Brogna, D. R. Bisaccia [et al.] // *Vaccines (Basel).* — 2022. — Vol. 10. —:P. 708.
32. Brouqui, P. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome / P. Brouqui , S. Amrane, M. Million [et al.] // *Int J Infect Dis.* — 2021. — Vol. 102. — P. 233–238.
33. Carvalho, A. R. S. COVID-19 Chest Computed Tomography to Stratify Severity and Disease Extension by Artificial Neural Network Computer-Aided Diagnosis / A. R. S. Carvalho, A. Guimarães, G. M. Werberich [et al.] // *Front Med (Lausanne).* — 2020. — Vol. 7. — P. 577609.

34. Cavaliere, C. Health, Well-Being, and Health-Related Quality of Life Following COVID-19 / C. Cavaliere, J. Damiao, M. Pizzi [et al.] // OTJR (Thorofare N J). — 2023. — Vol. 43, N 2. — P.188-193.
35. Chen, C. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Chen, S. R. Hauptert, L. Zimmermann [et al.] // J Infect Dis. — Vol. 226, N 9, — P. 1593-1607.
36. Chommeloux, J. One-Year Mental and Physical Health Assessment in Survivors after Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome / J. Chommeloux, S. Valentin, H. Winiszewski [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. — Vol. 207, N2. — P. 150-159.
37. Corsi, A. Structural and Functional Pulmonary Assessment in Severe COVID-19 Survivors at 12 Months after Discharge / A. Corsi, A. Caroli, P. A. Bonaffini [et al.] // Tomography. — 2022. — Vol. 8, N5. — P. 2588-2603
38. Cortés-Telles, A. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnea / A. Cortés-Telles, S. López-Romero, E. Figueroa-Hurtado [et al.] // Respir Physiol Neurobiol. — 2021. — Vol. 288. — P. 103644.
39. Craddock, V. Persistent circulation of soluble and extracellular vesicle-linked Spike protein in individuals with postacute sequelae of COVID-19 / V. Craddock, A. Mahajan, L. Spikes // J. Med. Virol. — 2023. Vol. 95, N2. — e28568.
40. Crooks, C.J. Pulse oximeter measurements vary across ethnic groups: an observational study in patients with COVID-19 / C. J. Crooks, J. West, J. R. Morling [et al.] // Eur Respir J. — 2022. — Vol. 59, N4. — P. 2103246.
41. Cruz Hernandez, J.C. Neutrophil adhesion in brain capillaries reduces cortical blood flow and impairs memory function in Alzheimer's disease mouse models / J. C. Cruz Hernández, O. Bracko, C. J. Kersbergen [et al.] // Nat. Neurosci. — 2019. — Vol. 22. — P. 413–420.
42. Dai, M. Temporal changes of CT findings between non-severe and severe cases of COVID-19 pneumonia: a multi-center, retrospective, longitudinal Study / M.



- Dai, X. Liu, X. Zhu [et al.] // *Int J Med Sci.* — 2020. — Vol. 17, N 17. — P. 2653-2662.
43. Davis, H.E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2023. — Vol. 21. — P.133–146.
44. de Oliveira Almeida, K. A systematic review on physical function, activities of daily living and health-related quality of life in COVID-19 survivors / K. de Oliveira Almeida, I. G. Nogueira Alves, R. S. de Queiroz [et al.] // *Chronic Illn.* — 2023. — Vol. 19, N 2. — P. 279-303.
45. Dusart, C. Pulmonary Functional Outcomes at 3 Months in Critical COVID-19 Survivors Hospitalized during the First, Second, and Third Pandemic Waves / C. Dusart, J. Smet, A. Chirumberro [et al.] // *J Clin Med.* — 2023. — Vol. 12, N11. — P. 3712.
46. Ebner, L. Imaging in the aftermath of COVID-19: what to expect / L. Ebner M., Funke-Chambour, C. von Garnier [et al.] // *Eur Radiol.* — 2021. — Vol. 31. — P. 4390–4392.
47. Ekbom, E. EImpaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge / E. Ekbom, R. Frithiof, Ö. I. Emilsson [et al.] // *Respir Med.* — Vol. 182. — P. 106394.
48. Fawzy, A. Racial and ethnic discrepancy in pulse oximetry and delayed identification of treatment eligibility among patients with COVID-19 / A. Fawzy, T. D. Wu K., K. Wang [et al.] // *JAMA Intern Med.* — 2022. — Vol. 182, N 7. — P. 730–738.
49. Fortini, A. One-year evolution of DLCO changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome / A. Fortini, A. Rosso, P. Cecchini [et al.] // *Infection.* — 2022. — Vol. 50, N 2. — P. 513-517.
50. Frija-Masson, J. Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: The post Covid M3 study / J. Frija-Masson, M. P. Debray, S. Boussouar [et al.] // *Respir Med.* — 2021. — Vol. 184. — P. 106435.

51. García-Vicente, P. Chronic cough in post-COVID syndrome: Laryngeal electromyography findings in vagus nerve neuropathy / P. García-Vicente, A. Rodríguez-Valiente, C. Górriz Gil [et al.] // *PLoS One*. — 2023. — Vol. 18, N 3. — P. e0283758.
52. Gavrilova, N. New clinical phenotype of the post-covid syndrome: fibromyalgia and joint hypermobility condition / N. Gavrilova, L. Soprun, M. Lukashenko [et al.] // *Pathophysiology*. — 2022. — Vol. 29. — P. 24–29.
53. Goh, D. Case report: persistence of residual antigen and RNA of the SARS-CoV-2 virus in tissues of two patients with long COVID / D. Goh, J. S. T. Lim, S. B. Fernández [et al.] // *Front Immunol*. — 2022. — Vol. 13. — 1036894.
54. González, J. CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort / J. González, I. D. Benítez, P. Carmona [et al.] // *Chest*. — 2021. — Vol. 160, N 1. — P. 187-198.
55. Graham, B.L. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2019. — Vol. 200, N 8. — P. e70–88.
56. Groff, D. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review / D. Groff, A. Sun, A. E. Ssentongo [et al.] // *JAMA Netw Open*. — Vol. 4, N 10. — P. e2128568.
57. Guo, T. Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Meta-Analysis / T. Guo, F. Jiang, Y. Liu [et al.] // *Front Mol Biosci*. — 2021. — Vol. 8. — P. 750558.
58. Guziejko, K. Assessment of Pulmonary Function Tests in COVID-19 Convalescents Six Months after Infection / K. Guziejko, A. Moniuszko-Malinowska, P. Czupryna [et al.] // *J Clin Med*. — 2022. — Vol. 11, N 23. — P. 7052.
59. Halawa, S. Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: a global perspective / S. Halawa, S. S. Pullamsetti, C. R. M. Bangham [et al.] // *Nat. Rev. Cardiol*. — 2022. — Vol. 19, N 5. — P. 314–331.

60. Halpin, S.J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.] // *J Med Virol.* — Vol. 93, N 2. — P. 1013-1022.
61. Han, Q. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms / Q. Han, B. Zheng, L. Daines [et al.] // *Pathogens.* — 2022. — Vol. 11, N 2. — P. 269.
62. Han, X. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia / X. Han, Y. Fan, O. Alwalid [et al.] // *Radiology.* — 2021. — Vol. 299, N 1. — P. E177-E186.
63. Hansell, D.M. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging / D. M. Hansell, A. A. Bankier, H. MacMahon [et al.] // *Radiology.* — 2008. — Vol. 246, N 3. — P. 697-722.
64. Harris, A.G. Effects of leukocyte activation on capillary hemodynamics in skeletal muscle / A. G. Harris, T. C. Skalak // *Am. J. Phys.* — 1993. — Vol. 264. — P. H909–H916.
65. Holt, P.G. Viral infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment / P. G. Holt, P. D. Sly // *J Nat Med.* — 2012. — Vol. 18, N 5. — P. 726–735.
66. Hu, Q. Reversible Bronchiectasis in COVID-19 Survivors With Acute Respiratory Distress Syndrome: Pseudobronchiectasis / Q. Hu, Y. Liu, C. Chen [et al.] // *Front Med (Lausanne).* — 2021. — Vol. 8. — P. 739857.
67. Huang, L. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, Q. Yao, X. Gu [et al.] // *Lancet.* — 2021. — Vol. 398, N 10302. — P. 747-758.
68. Huang, L. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, X. Li, X. Gu [et al.] // *Lancet Respir Med.* — 2022. — Vol. 10, N 9. — P. 863-876.
69. Hughes, J.M. Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components / J. M. Hughes, N. B. Pride // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2012. — Vol. 186, N 2. — P. 132-139.

70. Inui, S. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19) / S. Inui, A. Fujikawa, M. Jitsu [et al.] // *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. — 2020. — Vol. 2, N 2. — P. e200110.
71. Islam, M. A. An agent-based modeling approach for lung fibrosis in response to COVID-19 / M. A. Islam, M. Getz, P. Macklin [et al.] // *bioRxiv [Preprint]*. — 2023. — doi: 10.1101/2022.10.03.510677
72. Izadi, S. Association between DLCO index and the severity of heart failure: a cross-sectional study / S. Izadi, S. Esmaili, S. Emami [et al.] // *Acta Cardiol*. 2023. — Vol. 78, N 2. — P. 250-255.
73. Jennings, G. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome / G. Jennings, A. Monaghan, F. Xue [et al.] // *J Clin Med*. — 2021. — Vol. 10, N 24. — P. 5913.
74. Johnson, M.J. Breathlessness Research Interest Group (BRIG). Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis / M. J. Johnson, L. Close, S. C. Gillon [et al.] // *Eur. Respir. J*. — 2016. — Vol. 47, N 6. — P. 1861-1864.
75. Kairaitis, K. Ventilation is not depressed in patients with hypoxemia and acute COVID-19 infection / K. Kairaitis, P. Harbut P, G. Hedenstierna [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. — 2022. — Vol. 205, N 9. — P. 1119–1120.
76. Karampitsakos, T. Post-COVID-19 interstitial lung disease: Insights from a machine learning radiographic model / T. Karampitsakos, V. Sotiropoulou, M. Katsaras [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2023. — Vol. 9. — P. 1083264.
77. Lai, C. C. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection / C. C. Lai, C. K. Hsu, M. Y. Yen [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect*. — 2023. — Vol. 56, N 1. — P. 1-9.
78. Laveneziana, P. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors / P. Laveneziana, L. Sesé, T. Gille // *Breathe (Sheff)*. — 2021. — Vol. 17, N 3. — P. 210065.

79. Lawrence, R. Pulmonary function abnormality in patients recovered from Covid 19 pneumonia, in a tertiary care hospital in India / R. Lawrence, R. B. Singh, A. K. Prakash // *Lung India*. — 2023. — Vol. 40, N 3. — P. 248-252.
80. Lee, J. H. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. H. Lee, J. J Yim, J. Park // *Respir Res*. — 2022. — Vol. 23, N 1. — P. 233.
81. Lee, K. S. Residual Lung Lesions at 1-year CT after COVID-19 / K.S. Lee, Y. M. Wi // *Radiology*. 2022. — Vol. 302, N3. — P. 720 – 721.
82. Lemmers, D. H. L. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? / D. H. L. Lemmers, M. Abu Hilal, C. Bnà [et al.] // *ERJ Open Res*. 2020. — Vol. 6, N 4. — P. 00385.
83. Lenoir, A. Pulmonary Recovery 12 Months after Non-Severe and Severe COVID-19: The Prospective Swiss COVID-19 Lung Study / A. Lenoir, A. Christe, L. Ebner [et al.] // *Respiration*. — 2023. — Vol. 102, N2. — P. 120-133.
84. Liao, T. Long-Term Effects of COVID-19 on Health Care Workers 1-Year Post-Discharge in Wuhan / T. Liao, D. Meng, L. Xiong [et al.] // *Infect Dis Ther*. 2022. — Vol. 11, N1. — P. 145-163.
85. Liu, C. COVID-19 and sarcopenia-related traits: a bidirectional Mendelian randomization study / C. Liu, N. Liu, Y. Zeng [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. — Vol.14. — P. 1162936.
86. Long, Q. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Long, J. Li, X. Hu [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2021. — Vol. 8. — P. 702635.
87. Luger, A. K. Chest CT of Lung Injury 1 Year after COVID-19 Pneumonia: The CovILD Study / A. K. Luger, T. Sonnweber, L. Gruber [et al.] // *Radiology*. — 2022. — Vol. 304, N2. — P. 462 – 470.
88. Ma, Y. Long-Term Consequences of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Ma, J. Deng, Q. Liu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. — 2023. — Vol. 20, N 2. — P. 1613.

89. Ma, Y. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Ma, J. Deng, Q Liu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. — Vol. 19, N 11. P. 6865.
90. Magdy D.M., Metwally A., Tawab D.A. et al. Long-term COVID-19 effects on pulmonary function, exercise capacity, and health status / D.M. Magdy, A. Metwally, D. A. Tawab [et al.] // *Ann. Thorac. Med.* — 2022. — Vol. 17, N 1. — P 28-36.
91. Mahler, D.A. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea / Mahler D.A., Wells C.K. // *Chest*. — 1988. — Vol. 93, N 3. — P. 580-586.
92. Malik, P. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis / P. Malik, K. Patel, C. Pinto [et al.] // *J Med Virol*. — 2022. — Vol. 94, N 1. — P. 253-262.
93. Mandal, S. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 / S. Mandal, J. Barnett, S. E. Brill [et al.] // *Thorax*. — Vol. 76, N 4. — P. 396-398.
94. Mir, T. H. Post COVID-19 AA amyloidosis of the kidneys with rapidly progressive renal failure / T. H. Mir, P. A. Zargar, A. Sharma [et al.] // *Prion*. — 2023. — Vol. 17, N 1. — P. 111-115.
95. Mohamed, I. Pulmonary circulation abnormalities in post-acute COVID-19 syndrome: dual-energy CT angiographic findings in 79 patients / I. Mohamed, V. de Broucker, A. Duhamel [et al.] // *Eur Radiol*. — 2023. — Vol. 33, N 7. — P. 4700-4712.
96. Nalbandian, A. Post-COVID-19 Condition / A. Nalbandian, A. D. Desai, E. Y. Wan // *Annu Rev Med*. — 2023. — Vol. 74. — P. 55-64.
97. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nat Med*. — 2021. — Vol. 27, N 4. — P. 601-615.
98. Novak, N. Viruses and asthma: the role of common respiratory viruses in asthma and its potential meaning for SARS-CoV-2 / N. Novak, B. Cabanillas // *J Immunol*. — 2020. — Vol. 161, N 2. — P. 83–93.

99. Núñez-Seisdedos, M.N. Inspiratory muscle strength and function in mechanically ventilated COVID-19 survivors 3 and 6 months after intensive care unit discharge / M. N. Núñez-Seisdedos, D. Valcárcel-Linares, M. T. Gómez-González [et al.] // *ERJ Open Res.* — Vol. 9, N 1. — P. 00329-2022.
100. Omelyanovskiy, V. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual. Life Res* / V. Omelyanovskiy, N. Musina, S. Ratushnyak [et al.] // 2021. — Vol. 30, N 7. — P. 1997-2007.
101. Pan, F. Chest CT Patterns from Diagnosis to 1 Year of Follow-up in Patients with COVID-19 / F. Pan, L. Yang, B. Liang [et al.] // *Radiology.* 2022. — Vol. 302, N3. — P. 709 – 719.
102. Pan, Y. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China / Y. Pan, H. Guan, S. Zhou [et al.] // *Eur Radiol.* — 2020. — Vol. 30. — P. 3306–3309.
103. Parotto, M. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations / M. Parotto, M. Gyöngyösi, K. Howe // *Lancet Respir Med.* — 2023. — Vol. 11, N8. — P. 739-754.
104. Pastre, J. Different KCO and VA combinations exist for the same DLCO value in patients with diffuse parenchymal lung diseases / J. Pastre, L. Plantier, C. Planes [et al.] // *BMC Pulm Med.* — 2015. — Vol. 15. — P. 100.
105. Paterson, C. What are the long-term holistic health consequences of COVID-19 among survivors? An umbrella systematic review / C. Paterson, D. Davis, M. Roche [et al.] // *J Med Virol.* — 2022. — Vol. 94, N 12. — P. 5653-5668.
106. Pinzon, R.T. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis / R. T. Pinzon, V. O. Wijaya, A. A. Jody // *J Infect Public Health.* — 2022. — Vol. 15, N8. P. 856-869.
107. Pogatchnik, B. P. Radiology–pathology correlation demonstrating organizing pneumonia in a patient who recovered from COVID-19 / B. P. Pogatchnik, K. E. Swenson, H. Sharifi H [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* — 2020. — Vol. 202. — P. 598–599.

108. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. (Дата обращения: 16.04.2023).
109. Proal, A. D. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms / A. D. Proal, M. B. VanElzakker // *Front. Microbiol.* — 2021. — Vol. 12. — P. 689169.
110. Quanjer, P. H. Lung volumes and forced venti-latory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society / P. H. Quanjer, G. J. Tammeling, J. E. Cotes [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 1993. — Vol. 6, N 16. — P. 5–40.
111. Raghu, G. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors / G. Raghu, K. C. Wilson // *Lancet Respir. Med.* — 2020. — Vol. 8, N 9. — P. 839-842.
112. Rahmani, H. Comparing outcomes of hospitalized patients with moderate and severe COVID-19 following treatment with hydroxychloroquine plus atazanavir/ritonavir / H. Rahmani, E. Davoudi-Monfared, A. Nourian [et al.] // *Daru.* — 2020. — Vol. 28, N 2. — P. 625-634.
113. Rai, D. K. Approach to post COVID-19 persistent cough: A narrative review / D. K. Rai, P. Sharma, S. Karmakar [et al.] // *Lung India.* — 2023. — Vol. 40, N 2. — P. 149-154.
114. Ravaglia, C. Clinical, radiological and pathological findings in patients with persistent lung disease following SARS-CoV-2 infection / C. Ravaglia, C. Doglioni, M. Chilosi [et al.] // *Eur Respir J.* — 2021. — Vol. 60, N 4. — P. 2102411.
115. Ray, A. Prolonged Oxygen Therapy Post COVID-19 Infection: Factors Leading to the Risk of Poor Outcome / A. Ray, R. Chaudhry, S. Rai [et al.] // *Cureus.* — 2021. — Vol. 13, N 2. — P. e13357.
116. Ribeiro Carvalho, C. R. HCFMUSP Covid-19 Study Group. Long-term respiratory follow-up of ICU hospitalized COVID-19 patients: Prospective cohort



- study / C. R. Ribeiro Carvalho, C. A. Lamas, R. C. Chate [et al.] // *PLoS One*. — 2023. — Vol. 18, N 1. — P. e0280567.
117. Salerno, D. Temple University Covid-19 Research Group. Association of abnormal pulmonary vasculature on CT scan for COVID-19 infection with decreased diffusion capacity in follow up: A retrospective cohort study / D. Salerno, I. Oriaku, M. Darnell [et al.] // *PLoS One*. — 2021. — Vol. 16, N 10. — P. e0257892.
118. Scharf, R. E. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview / R. E. Scharf, J. M. Anaya // *Viruses*. — 2023. — Vol. 15, N 3. — P. 675.
119. Screatton, N. Commentary: Pulmonary vasculopathy in post-acute-COVID-19 syndrome-insights from dual-energy CT angiography / N. Screatton // *Eur Radiol*. — 2023. — Vol. 33, N 7. — P. 4698-4699.
120. Seeßle, J. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study / J. Seeßle, T. Waterboer, T. Hippchen [et al.] // *Clin Infect Dis*. — 2022. — Vol. 74, N 7. — P. 1191-1198.
121. Soares, M.N. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19 / M. N. Soares, M. Eggelbusch, E. Naddaf [et al.] // *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022. — Vol. 13, N 1. — P. 11-22.
122. Solomon, J. J. CT of Post-Acute Lung Complications of COVID-19 / J. J. Solomon, B. Heyman, J. P. Ko [et al.] // *Radiology*. — 2021. — Vol. 301, N 2. — P. E383-E395.
123. Song, W. J. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses / W. J. Song, C. K. M. Hui, J. H. Hull [et al.] // *Lancet Respir Med*. — 2021. — Vol. 9, N 5. — P. 533-544.
124. Sperling, S. Twelve-month follow-up after hospitalization for SARS-COV-2: physiology improves, symptoms remain / S. Sperling, S. Leth, A. Fløe [et al.] // *Infect Dis Now*. — 2023. — Vol. 24. — P. 104686.
125. Steinbeis, F. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms

- after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months / F. Steinbeis, C. Thibeault, F. Doelling [et al.] // *Respir Med.* — 2022. — Vol. 191. — P. 106709.
126. Swenson, K. E. Pathophysiology of Hypoxemia in COVID-19 Lung Disease / K. E. Swenson, C. C. Hardin [et al.] // *Clin Chest Med.* — 2023. — Vol. 44, N 2. — P. 239-248.
127. Torres-Castro, R. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy [et al.] // *Pulmonology.* — 2021. — Vol. 27, N 4. — P. 328-337.
128. Turner, S. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation / S. Turner, M. A. Khan, D. Putrino [et al.] // *Trends Endocrinol Metab.* — 2023. — Vol. 34, N 6. — P. 321-344.
129. Violato, M. The COVID-19 pandemic and health-related quality of life across 13 high- and low-middle-income countries: A cross-sectional analysis / M. Violato, J. Pollard, A. Lloyd [et al.] // *PLoS Med.* — 2023. — Vol. 20, N 4. — P. e1004146.
130. Wang, Y. Clinical study of pulmonary CT lesions and associated bronchiectasis in 115 convalescent patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) in China / Y. Wang, K. Mao, Z. Li [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2021. — Vol. 99, N 3. — P. 328-331.
131. Ward, T. J. Outcomes from a virtual ward delivering oxygen at home for patients recovering from COVID-19: a real world observational study / Ward TJ, Mavilakandy A, Danna J. [et al.] // *Clin Med (Lond).* — 2022. — Vol. 22, N 3. — P. 197-202.
132. Watanabe, A. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / A. Watanabe, M. So, M. Iwagami [et al.] // *Respirology.* — 2022. — Vol. 27, N 8. — P. 605-616.

133. Wells, A.U. Residual Lung Disease at Six-month Follow-up CT after COVID-19: Clinical Significance Is a Key Issues / A.U. Wells, A. Devaraj [et al.] // *Radiology*. — 2021. — Vol. 301, N 2. — P. E406-E408.
134. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic/Situation dashboard. URL: [https://www.who.int/Coronavirus disease \(COVID-19\) Situation dashboard](https://www.who.int/Coronavirus disease (COVID-19) Situation dashboard). (Accessed: Sep, 10, 2023).
135. Wu, X. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study / X. Wu, X. Liu, Y. Zhou [et al.] // *Lancet Respir Med*. — 2021. — Vol. 9. — P. 747–754.
136. Yan, X. Clinical Characteristics and Prognosis of 218 Patients With COVID-19: A Retrospective Study Based on Clinical Classification / Yan X, Han X, Peng D [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2020. — Vol. 7. — P. 485.
137. Yang, T. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis / T. Yang, M. Z. Yan, X. Li [et al.] // *Infection*. — Vol. 50, N 5. — P. 1067-1109.
138. Zhang, S. Eight months follow-up study on pulmonary function, lung radiographic, and related physiological characteristics in COVID-19 survivors / S. Zhang, W. Bai, J. Yue [et al.] // *Sci Rep*. — 2021. — Vol. 11, N 1. — P. 13854.
139. Zhou, F. Assessment of Sequelae of COVID-19 Nearly 1 Year After Diagnosis / F. Zhou, M. Tao, L. Shang [et al.] // *Front Med (Lausanne)* // — 2021. — Vol. 8. — P. 717194.
140. Zhou, M. Comparison of Residual Pulmonary Abnormalities 3 Months After Discharge in Patients Who Recovered From COVID-19 of Different Severity / M. Zhou, J. Xu, T. Liao [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2021. — Vol. 8. — P. 682087.
141. Zhou, Y. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19 / Y. Zhou, T. Han, J. Chen [et al.] // *Clin. Transl. Sci*. — 2020. — Vol. 13. — P. 1077–1086.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC)

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 метров или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Модифицированная шкала одышки Борга (Borg's scale)

Балл	Описание одышки
10	Максимальная
9	Очень-очень тяжелая
8	Очень тяжелая
7	Очень-очень сильная
6	Тяжелая

5	Очень сильная
4	Сильная
3	Умеренная
2	Легкая
1	Очень легкая
0,5	Очень-очень легкая
0	Одышка отсутствует

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Европейский опросник качества жизни (European Quality of Life Questionnaire, EQ – 5D – 3L, русская версия)

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

#### ПОДВИЖНОСТЬ

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

#### УХОД ЗА СОБОЙ

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

#### ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

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

- Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной

деятельности

Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности

Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

### БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

Я не испытываю боли или дискомфорта

Я испытываю умеренную боль или дискомфорт

Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

### ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

Я не испытываю тревоги или депрессии

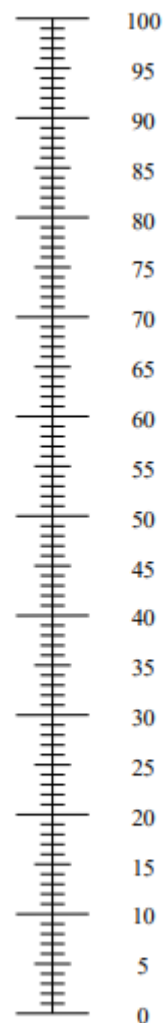
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию

Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- 0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

Наилучшее  
состояние здоровья,  
которое можно себе  
представить



Наихудшее  
состояние здоровья,  
которое можно себе  
представить

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО  
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

### Алгоритм наблюдения пациентов в постковидном периоде

