

Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19

О.И.Савушкина^{1,2} ✉, А.В.Черняк², Е.В.Крюков³, Н.А.Асеева¹, А.А.Зайцев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Москва, Госпитальная пл., 3

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме

Окончание острого периода COVID-19 не означает полного выздоровления. При наблюдении за пациентами в постковидный период показано, что у части из них сохраняется широкий спектр жалоб — одышка, усталость, утомляемость, мышечная слабость, нарушения сна, кашель, сердцебиение, что способствовало появлению нового термина «постковидная болезнь». С целью выявления причин жалоб у перенесших COVID-19 пациентов необходимо проводить функциональную диагностику системы дыхания. **Целью** исследования явилась оценка динамики функциональных показателей системы дыхания через 4 мес. после госпитализации по поводу COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование были включены пациенты ($n = 31$: 26 (84 %) — мужчины; средний возраст — 49 лет), перенесшие COVID-19. В рамках исследования проводились традиционные легочные функциональные тесты (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) и импульсная осциллометрия (ИОС). **Результаты.** Во время 1-го визита в среднем по группе показатели легочных функциональных тестов и ИОС составляли нормальные значения, кроме DL_{CO} , которая была снижена у 77 % пациентов в легкой (на границе с умеренной) степени. Во время 2-го визита (через 102 дня после 1-го) в среднем по группе нарушение DL_{CO} сохранялось у 58 %. При сравнительном анализе изучаемых показателей во время 1-го и 2-го визитов выявлено статистически значимое увеличение спокойной и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), общей емкости легких (ОЕЛ), DL_{CO} , а также снижение соотношений $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ и остаточного объема легких / ОЕЛ при повторном исследовании. **Заключение.** У пациентов, перенесших COVID-19, через 4 мес. после выписки из стационара отмечается статистически значимое улучшение вентиляционной функции и DL_{CO} . Целесообразно проводить оценку функциональных показателей системы дыхания в постковидный период с целью выявления и своевременной коррекции нарушений.

Ключевые слова: пост-COVID-19, спирометрия, диффузионная способность легких, импульсная осциллометрия, новая коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Добровольное информированное согласие. Данное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–587. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587

Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge

Olga I. Savushkina^{1,2} ✉, Alexander V. Cherniak², Evgeniy V. Kryukov³, Nataliya A. Aseeva¹, Andrey A. Zaytsev¹

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute", Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

³ Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "The S.M.Kirov Military Medical Academy", Ministry of Defense, Russian Federation: Russia: ul. Akademika Lebedeva 6, Saint-Petersburg, 194044, Russia

Abstract

The end of the acute period of COVID-19 does not mean complete recovery. Observation of patients in the post-COVID-19 period showed that a significant number of people experience shortness of breath, fatigue, muscle weakness, sleep disorders, cough, palpitations, so the term post-COVID-19 syndrome was coined. The examination to identify the causes of complaints of COVID-19 convalescents should include lung function assessment. **The aim** of the study was to assess the dynamics of lung function 4 months after hospitalization for COVID-19. **Methods.** 31 patients (26 males, the median age was 49 years) underwent traditional pulmonary function tests (PFTs) (spirometry, body plethysmography, test of diffusing lung capacity) and impulse oscillometry (IOS). **Results.** During the 1st visit, the average PFTs and IOS parameters were within the normal range in the whole group, apart from the diffusing lung capacity (DL_{CO}), which was reduced mildly (on the border with moderate) in 77% of patients. During the 2nd visit, which was conducted on average 102 days after the 1st one, 58% of patients demonstrated abnormal lung diffusion capacity. The second

assessment revealed a statistically significant increase in the slow and forced vital capacity (VC and FVC), the forced exhalation volume in 1 second (FEV₁), total lung capacity (TLC), DL_{CO}, and a decrease in the ratio of FEV₁/FVC and the residual lung volume to TLC ratio. **Conclusion.** Post-COVID-19 patients show a statistically significant improvement of their lung function 4 months after hospital discharge. A systematic follow-up is essential for such patients to detect lung function abnormalities and correct them.

Key words: lung function, post-COVID-19, spirometry, diffusion capacity, impulse oscillometry, new coronavirus infection.

Conflict of interest. The authors declared the absence of conflict of interests, which should be reported.

Funding. The study was conducted without a sponsor.

Voluntary informed consent. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Written informed consent was obtained from each patient to participate in the study.

For citation: Savushkina O.I., Cherniak A.V., Kryukov E.V., Aseeva N.A., Zaytsev A.A. Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–587 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587

Тяжелый острый респираторный синдром (*severe acute respiratory syndrome* – SARS), ближневосточный респираторный синдром (*Middle East respiratory syndrome* – MERS) и SARS, обусловленный новой коронавирусной инфекцией (НКИ) (SARS-CoV-2), – это 3 самые большие вспышки НКИ в XXI столетии, которые стали причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома. Заболевание, обусловленное НКИ SARS-CoV-2, получило название COVID-19 (COroNaVirus Disease-2019).

Известно, что у ряда пациентов наряду с проблемами в острую стадию заболевания, SARS и MERS обусловлены длительно (> 3 мес.) сохраняющимися нарушениями, в большей степени выраженными со стороны бронхолегочной системы. Так, по данным метаанализа *H.Ahmed et al.* [1] показано, что через 6 мес. после госпитализации по поводу SARS и MERS патологические изменения функциональных показателей системы дыхания сохранялись у 24 % пациентов. Кроме того, отмечались снижение толерантности к физической нагрузке, а также психологические и социальные проблемы. Несмотря на положительную динамику выявленных функциональных изменений, нарушение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) сохранялось вплоть до 12 мес., а по данным *P.Zhang et al.* – до 2 лет [2]. Кроме того, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, через 6 мес. и 1 год после перенесенного SARS отклонения (уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения, «воздушные ловушки», тракционные бронхоэктазы) выявлены в 33 и 27,7 % случаев соответственно [3].

Справедливо полагать, что, поскольку вирус SARS-CoV-2 в высокой степени генетически гомологичен с SARS, отдаленные последствия после перенесенного COVID-19, обусловленного НКИ, будут схожими. Однако долгосрочный прогноз исхода COVID-19 в настоящее время остается малоизученным.

При наблюдении за пациентами в постковидный период показано, что у части из них длительное время сохраняется достаточно широкий спектр жалоб – одышка, усталость, утомляемость, мышечная слабость, нарушения сна, кашель, сердцебиение, что способствовало появлению нового термина «постковидная болезнь» (*long-term COVID-19*). *A.Nalbandian et al.* считают, что при ведении таких пациентов требуется мультидисциплинарный подход с целью выявления причин жалоб и составления индивидуальных программ медицинской реабилитации, в ко-

торые должны быть включены в т. ч. функциональные исследования системы дыхания [4].

Так, по результатам метаанализа *R.Torres-Castro et al.* [5] показано, что после перенесенного COVID-19 в раннюю фазу реконвалесценции (до 3 мес. от начала заболевания) распространенность снижения DL_{CO} составляет 39 %, рестриктивных нарушений вентилиции – 15 %, обструкции дыхательных путей (ДП) – 7 %. Таким образом, наиболее частым функциональным респираторным нарушением в раннем постковидном периоде является снижение DL_{CO}.

Следовательно, с целью своевременного выявления и коррекции функциональных нарушений со стороны бронхолегочной системы важной задачей в период реконвалесценции становится динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими интерстициальное повреждение легких, обусловленное SARS-CoV-2. Однако в доступной литературе о динамике показателей легочных функциональных тестов после перенесенного COVID-19 представлены единичные данные [6].

Таким образом, целью настоящего исследования явилась оценка динамики функциональных показателей системы дыхания у больных, перенесших COVID-19.

Материалы и методы

Выполнено проспективное продольное исследование, в которое были включены пациенты ($n = 31$: 26 (84 %) – мужчины; средний возраст – 49 лет), получавшие лечение в медицинских стационарах с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной НКИ (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – J98.4).

По данным КТ в острой фазе заболевания у обследованных пациентов выявлены интерстициальные изменения легочной ткани, характерные для SARS-CoV-2. Медиана (*Me*) максимальной площади поражения легких в острый период по данным КТ в целом по группе составила 67 % (КТ III). На момент выполнения функциональных исследований системы дыхания по данным КТ у пациентов сохранялись остаточные изменения в легких различной степени выраженности.

Функциональные исследования системы дыхания проводились в среднем на 44-й день от начала заболевания (1-й визит) и через 102 дня (2-й визит) после 1-го визита. Выполнялись форсированная спи-

рометрия, бодиплетизмография, измерение DL_{CO} , импульсная осцилометрия (ИОС) на оборудовании *Master Screen Body / Diff* (Viasys Healthcare / Erich Jager, Vyair Medical / Erich Jager, Германия).

Все исследования выполнены с учетом отечественных и международных стандартов [7–11], в т. ч. в соответствии с рекомендациями Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 [12].

DL_{CO} оценивалась по монооксиду углерода (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания посредством анализатора быстрого реагирования.

Проанализированы следующие показатели:

- **форсированной спирометрии** – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, объемная скорость на кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);
- **бодиплетизмографии** – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в спокойном состоянии, общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), ООЛ / ОЕЛ, внутригрудной объем газа (ВГО), емкость вдоха ($E_{вд.}$), общее бронхиальное сопротивление ($Raw_{общ.}$);
- **диффузионного теста** – трансфер-фактор СО (DL_{CO}), скорректированный с учетом концентрации гемоглобина, и его отношение к альвеолярному объему (VA) – DL_{CO} / VA .
- **ИОС** – резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 (R5) и 20 (R20) Гц; реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц (X5), а именно – его отклонение от должного значения $\Delta X5 = X5_{долж.} - X5_{факт.}$; частотная зависимость R – относительная ($R5-R20$) / R5 и абсолютная ($R5-R20$); резонансная частота (f_{res}); площадь реактанса (A_x).

Анализируемые данные представлены в виде $\%_{долж.}$, которые рассчитывались по формулам Европейского сообщества стали и угля (*European Coal and Steel Community* – ECCS, 1993) [13] с учетом пола, возраста и роста пациента.

Статистический анализ проводился с помощью программы *Statistica 10.0* (StatSoft Inc., США). Для оценки нормальности распределения переменных применен W-тест Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены в виде *Me* и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$), номинативные переменные (*n* или %). Сравнение количественных показателей, полученных во время 1-го и 2-го визитов, проводилось с применением непараметрического Т-критерия Уилкоксона для зависимых выборок, качественных – точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, а также значения показателей легочных функциональных тестов представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1
Характеристика пациентов ($n = 31$)

Table 1
Patient characteristics ($n = 31$)

Характеристика	Показатель
Пол, <i>n</i> :	
• мужской	26
• женский	5
Возраст, годы	49 (41–55)
Рост, см	174 (167–181)
Индекс массы тела, кг / m^2	28 (26–32)
Статус курения, <i>n</i> :	
• не курит	21
• экс-курильщик	10
КТ _{макс.} , %	67 (53–80)
Степень поражения легких по данным КТ, <i>n</i> (%)	
• I, II	6 (19)
• III, IV	25 (81)
Пребывание в ОРИТ, <i>n</i>	14
Продолжительность, сутки:	
• госпитализации	15 (11–23)
• лечения в ОРИТ	8 (5–10)
Сопутствующие заболевания, <i>n</i>	16 (52)

Примечание: КТ – компьютерная томография; КТ_{макс.} – максимальная площадь поражения ткани легких в острый период заболевания по данным компьютерной томографии; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; данные представлены как медиана (нижний / верхний квартили) или *n* (%).

Note: the data are presented as median (lower/upper quartiles) or *n* (%).

По результатам анализа полученных данных (см. табл. 1) показано, что большинство обследованных составляли некурящие мужчины. Соотношение числа некурящих / бросивших курить на момент проведения исследований составило 68 / 32 % больных соответственно.

В среднем у обследованных отмечена избыточная масса тела (*Me* показателя индекса массы тела – 28 кг / m^2).

У 16 (52 %) пациентов отмечены сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь ($n = 5$), гипертоническая болезнь и сахарный диабет (СД) 2-го типа ($n = 4$), СД 1-го типа ($n = 2$), варикозная болезнь ($n = 1$), псориаз ($n = 1$), язвенная болезнь желудка ($n = 1$), анемия ($n = 1$), саркоидоз органов дыхания ($n = 1$)).

У 81 % пациентов в острый период заболевания площадь поражения легочной ткани составила > 50 %, *Me* продолжительности госпитализации – 15 суток.

В отделении реанимации и интенсивной терапии лечение, *Me* продолжительности которого составила 8 суток, получали 14 (45 %) пациентов, из них 2 пациентам проводилась искусственная вентиляция легких в среднем в течение 4,5 суток.

По результатам анализа данных функциональных исследований системы дыхания показано, что в среднем по группе при проведении исследований во время

Таблица 2
Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста, импульсной осциллометрии
Table 2
Results of spirometry, body plethysmography, diffusion test, impulse oscillometry

Показатель	1-й визит	2-й визит	p
	n = 31	n = 31	
ЖЕЛ, % _{долж.}	88 (68–105)	105 (95–118)	< 0,001
ЖЕЛ < 80 % _{долж.} n	12	2	0,002
ФЖЕЛ, % _{долж.}	89 (71–102)	108 (96–121)	< 0,001
ОФВ ₁ , % _{долж.}	92 (73–100)	108 (99–125)	< 0,001
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	82 (79–87)	83 (79–85)	NS
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	84 (80–87)	83 (80–87)	0,004
СОС _{25–75} , % _{долж.}	95 (77–103)	110 (92–126)	0,01
ОЕЛ, % _{долж.}	84 (69–96)	103 (88–109)	< 0,001
ОЕЛ < 80 % _{долж.} n (%)	13 (42)	4 (13)	0,008
ВГО, % _{долж.}	84 (66–99)	89 (75–97)	NS
Е _{ад} , % _{долж.}	88 (67–106)	117 (103–125)	< 0,001
ООП, % _{долж.}	85 (69–95)	89 (76–98)	NS
ООП < 80 % _{долж.} n (%)	11 (35)	8 (26)	NS
ООП / ОЕЛ, % _{долж.}	95 (86–103)	85 (76–93)	< 0,001
Raw _{общ.} , кПа × с / л	0,24 (0,20–0,27)	0,24 (0,19–0,27)	NS
DL _{СО} , % _{долж.}	60 (46–76)	77 (68–90)	< 0,001
DL _{СО} < 80 % _{долж.} n (%)	24 (77)	18 (58)	NS
DL _{СО} / VA, % _{долж.}	87 (73–99)	91 (84–99)	0,002
VA, % _{долж.}	77 (59–88)	91 (80–98)	< 0,001
Z5, % _{долж.}	96 (86–117)	103 (83–117)	NS
R5, % _{долж.}	96 (83–110)	102 (88–123)	NS
R20, % _{долж.}	100 (85–104)	100 (88–113)	NS
(R5–R20) / R5, %	14 (9–21)	9 (3,6–16)	NS
(R5–R20), кПа × с / л	0,04 (0,03–0,06)	0,03 (0,01–0,05)	NS
ΔX5, кПа × с / л	0,07 (0,05–0,09)	0,07 (0,05–0,09)	NS
f _{рез} , Гц	11 (8–13)	9 (8,6–13)	NS
A _х , кПа / л	0,17 (0,08–0,39)	0,13 (0,11–0,34)	NS

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; Е_{ад} – емкость вдоха; ООП – остаточный объем легких; Raw_{общ.} – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{СО} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; VA – альвеолярный объем; R5, R20 – резистивное сопротивление (резистанс) при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; X5 – реактивное сопротивление (реактанс) при частоте осцилляций 5 Гц; f_{рез} – резонансная частота; A_х – площадь реактанса; данные представлены как медиана (нижний / верхний квартили) или n (%); NS – статистических различий между 1-м и 2-м визитами не выявлено.

Note: the data are presented as median (lower/upper quartiles) or n (%); NS – no statistical differences were found between the 1st and 2nd visits.

1-го визита (в среднем на 44-й день от начала заболевания) показатели традиционных легочных функциональных тестов, а также ИОС составили пределы нормальных значений, за исключением нарушения у 24 (77 %) пациентов DL_{СО} легкой (на границе с умеренной) степени выраженности. У 13 (42 %) больных выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (ОЕЛ < 80 %_{долж.} при ОФВ₁ / ЖЕЛ > 70 %), у 1 – обструкция ДП (ОЕЛ > 80 %_{долж.} при ОФВ₁ / ЖЕЛ < 70 %), у 11 (35 %) – снижение ООЛ.

У 7 (23 %) пациентов выявлены патологические изменения параметров ИОС (изолированное увеличение A_х (n = 4); увеличение A_х, R5–R20 и ΔX5 (n = 1); A_х и R5–R20 (n = 1); A_х и ΔX5 (n = 1)).

При 2-м визите показатели традиционных легочных функциональных тестов, а также ИОС сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением нарушения DL_{СО} легкой степени выраженности у 18 (58 %) пациентов. У 4 (13 %) больных сохранялся рестриктивный тип вентиляционных нарушений, у 2 выявлена обструкция ДП, в 8 (26 %) случаях – снижение ООЛ.

Кроме того, у 8 (26 %) пациентов выявлены патологические изменения параметров ИОС – увеличение A_х, которое у 3 пациентов сопровождалось увеличением R5–R20.

При сравнительном анализе изучаемых показателей, полученных при 1-м и 2-м визитах, выявлены

статистически значимые различия в сторону увеличения таких показателей, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75 %}, ОЕЛ, DL_{CO}, DL_{CO}/VA, VA, а также снижение соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ за счет восстановления объема легких без изменения проходимости ДП и соотношения ООЛ/ОЕЛ при повторном исследовании.

Обсуждение

Пандемия НКИ стала мощным вызовом для систем здравоохранения всех стран. Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 оказываются нижние ДП и интерстициальная ткань легких, что у ряда пациентов является причиной развития SARS и необходимости экстренной госпитализации.

Однако окончание острого периода COVID-19, как оказалось, не означает полного выздоровления. При анализе патоморфологических изменений, обусловленных SARS-CoV-2, прежде всего в легочной ткани, высказаны опасения относительно того, что после перенесенной НКИ функциональные нарушения бронхолегочной системы будут сохраняться в течение длительного времени, являясь причиной снижения физической активности и качества жизни пациентов, как это наблюдалось при SARS и MERS.

Что касается функционального состояния системы дыхания в ранний период выздоровления после COVID-19, то здесь следует отметить, что к настоящему времени в литературе представлено достаточно данных, многие из которых были включены в метаанализ, результаты которого приведены в начале данной статьи [5]. По собственным наблюдениям, на 48-й день от появления первых симптомов COVID-19 нарушение DL_{CO} выявлено в 52 % случаев, рестриктивные вентиляционные нарушения – в 11,4 %, обструкция ДП – в 4,5 % случаев [14], что согласуется с результатами упомянутого метаанализа [5].

Однако при проведении собственного исследования влияния медицинской реабилитации на функциональное состояние бронхолегочной системы отмечено, что на 51-й день от начала заболевания перед началом реабилитационных вмешательств нарушение DL_{CO} выявлялось в 74 % случаев, тогда как вентиляционные нарушения по рестриктивному типу – в 26 % случаев, по обструктивному – в 16 % [15]. Увеличение частоты выявленных нарушений, по-видимому, обусловлено тем, что на медицинскую реабилитацию в первую очередь направлялись пациенты с более тяжелым течением COVID-19, в т. ч. лица с сопутствующими заболеваниями.

Отмечено также, что на 1-м визите (на 44-й день от начала COVID-19) частота нарушений DL_{CO} составляла 77 %, вентиляционных нарушений рестриктивного типа – 42 %, выявлены также 1 случай обструкции ДП. Увеличение частоты наблюдаемых изменений по сравнению с 1-м исследованием обусловлено тем, что пациенты с более тяжелым течением заболевания более привержены наблюдению в динамике, они охотнее соглашались на повторные обследования. Вместе с тем выявленная динамика отклонения функ-

циональных показателей системы дыхания от нормы в сторону улучшения обнадеживает.

Вопрос о причинах столь длительно сохраняющегося снижения DL_{CO} после перенесенного COVID-19 вызывает беспокойство по поводу возможного прогрессирования фиброза легких. С другой стороны, J.Frija-Masson et al. представлена гипотеза о том, что изолированное снижение DL_{CO} при отсутствии изменений в легких по данным КТ может быть обусловлено нарушением легочной микроциркуляции [16].

В настоящее время появляется все больше доказательств нарушения легочной гемодинамики в патогенезе COVID-19. Так, B.V.Patel et al. [17] показан преимущественно респираторный путь проникновения вируса SARS-CoV-2 посредством связывания с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, при этом значительная экспрессия этих рецепторов в эндотелии легочных сосудов обуславливают тяжелое повреждение эндотелиальных мембран легочных капилляров, следствием чего являются ангиопатия, тромбоз и нарушение перфузии легких. При гистологическом анализе легочных сосудов пациентов, умерших от COVID-19, проведенном M.Ackermann et al. [18], выявлен тромбоз легочных сосудов, сопровождающийся микроангиопатией. Кроме того, M.Lins et al. [19] в результате специальной обработки трехмерных КТ-изображений легких и их сосудистого дерева у больных COVID-19 выявлено значительное уменьшение объема крови, содержащейся в сосудах легких, площадь поперечного сечения которых составляет < 5 мм², и увеличение объема крови в сосудах легких площадью поперечного сечения 5–10 и > 10 мм² по сравнению с данными, полученными у здоровых добровольцев; при этом сделан вывод о нарушении легочной гемодинамики, обусловленном SARS-CoV-2.

Таким образом, ведущим механизмом снижения DL_{CO} в постковидный период оказывается нарушение микроциркуляции в малом круге кровообращения, предиктором которого, по мнению Y.M.Zhao et al. [20], является высокий уровень D-димера в острый период заболевания.

Также стоит обратить внимание на снижение ООЛ. По мнению М.Ю.Каменевоу и соавт. [21], снижение ООЛ при сохранении ЖЕЛ и ОЕЛ в пределах нормальных значений является «неклассическим» рестриктивным паттерном вентиляционных нарушений и обусловлено увеличением эластической отдачи легких. Следовательно, при наблюдении за пациентами в постковидном периоде целесообразно также оценивать динамику ООЛ и в случае его снижения включать в программу медицинской реабилитации процедуры, направленные на улучшение эластических свойств легочной ткани.

У некоторых пациентов, перенесших НКИ в тяжелой форме, при динамическом наблюдении выявлялись или стали более выраженными патологические отклонения таких показателей ИОС, как R5–R20, который является признаком дисфункции мелких ДП [22], и A_х, который характеризует ригидность периферических отделов легких [23], несмотря на по-

ложительную динамику показателей традиционных легочных функциональных исследований, в некоторых случаях — даже при их нормализации.

Кроме того, в работе *Е.В. Крюкова и соавт.* [24] при исследовании неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании также сделан вывод о том, что в патологический процесс в легких после перенесенного COVID-19 вовлекаются, наряду с интерстицием, дистальные отделы ДП.

Полученные данные согласуются с выводами, сделанными *S.A. Guler et al.* [25]. При обследовании через 4 мес. пациентов ($n = 113$) после перенесенной НКИ сделано заключение, что выявленные функциональные и рентгенологические отклонения, возможно, обусловлены патологическими изменениями мелких ДП и ткани легких.

Таким образом, при составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации таких пациентов следует учитывать, что влиянию SARS-CoV-2 подвержены легочный интерстиций и микроциркуляторное русло малого круга кровообращения, а в случае тяжелого течения COVID-19 выявляется дисфункция мелких ДП.

Заключение

У пациентов, перенесших COVID-19, через 4 мес. после выписки из медицинского стационара отмечается значительное улучшение вентиляционной функции и DL_{CO} . С целью диагностики выраженности сохраняющихся нарушений и своевременной их коррекции целесообразно проводить функциональные исследования системы дыхания после перенесенной НКИ.

Литература

- Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
- Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
- Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
- Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.2003481-2020.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24.
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Российское респираторное общество. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. от 19.05.2020. Доступно на: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/6/Suppl_16/5.full.pdf
- Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Малашенко М.М. и др. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2020; (78): 84–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91.
- Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
- Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (5): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.202004.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Lins M., Vandevenne J., Thillai M. et al. Assessment of small pulmonary blood vessels in COVID-19 patients using HRCT. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (10): 1449–1455. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.019.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100463.
- Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений. *Пульмонология.* 2015; 25 (3): 363–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363-367.
- Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.W. et al. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (6): 664–671. DOI: 10.1016/j.anai.2017.04.009.
- Lipworth B.J., Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
- Крюков Е.В., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. *Пульмонология.* 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36.
- Guler S.A., Ebner L., Aubru-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.

Поступила: 18.07.21
Принята к печати: 08.09.21

References

- Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU: A systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
- Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 8. DOI: 10.1038/s41413-020-0084-5.
- Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010; 15 (3): 543–550. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
- Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27 (4): 328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
- Sonnweber T., Sahanic S., Pizzini A. et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
- Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Chikina S.Yu. et al. [Federal guidelines of Russian Respiratory Society on spirometry]. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 11–24. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24 (in Russian).
- Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
- Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
- Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 31: 72–105. DOI: 10.1183/1025448x.00031005.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- Russian Respiratory Society. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1. May 19, 2020]. Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rro_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf (in Russian).
- Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E. et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 1993; 6 (Suppl. 16): 5–40. Available at: https://erj.ersjournals.com/content/erj/6/Suppl_16/5.full.pdf
- Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy al'favit.* 2020; (25): 7–12. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12 (in Russian).
- Kryukov E.V., Savushkina O.I., Malashenko M.M. et al. [Influence of complex medical rehabilitation on pulmonary function and quality of life in patients after COVID-19]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2020; (78): 84–91. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-78-84-91 (in Russian).
- Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
- Patel B.V., Arachchillage D.J., Ridge C.A. et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: physiologic, imaging, and hematologic observations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (5): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.202004.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Lins M., Vandevenne J., Thillai M. et al. Assessment of small pulmonary blood vessels in COVID-19 patients using HRCT. *Acad. Radiol.* 2020; 27 (10): 1449–1455. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.019.
- Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
- Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. [Unresolved issues of diagnosis of restrictive ventilation disorders]. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (3): 363–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363-367 (in Russian).
- Galant S.P., Komarow H.D., Shin H.W. et al. The case for impulse oscillometry in the management of asthma in children and adults. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118 (6): 664–671. DOI: 10.1016/j.anai.2017.04.009.
- Lipworth B.J., Jabbar S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir. Med.* 2018; 139: 106–109. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.05.004.
- Kryukov E.V., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.Ts. [Diagnosing ventilation inhomogeneity after COVID-19 by multiple-breath nitrogen washout test]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (1): 30–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-30-36 (in Russian).
- Guler S.A., Ebner L., Aubru-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.

Received: July 18, 2021

Accepted for publication: September 08, 2021

Информация об авторах / Author Information

Савушкина Ольга Игоревна — к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 263-28-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-код: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Ольга И. Савушкина, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute", Federal Medical and Biological Agency; tel.: (499) 263-28-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru (SPIN-code: 2988-8700; Author ID: 964904; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7486-4990>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 395-63-93 e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Research Methods, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute", Federal Medical and Biological Agency; tel.: (495) 395-63-93 e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-code: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Крюков Евгений Владимирович — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, начальник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации»; тел.: (812) 667-71-18; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-код: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "The S.M.Kirov Military Medical Academy", Ministry of Defense, Russian Federation; tel.: (812) 667-71-18; e-mail: evgeniy.md@mail.ru (SPIN-code: 3900-3441; Author ID: 879052; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>)

Асеева Наталья Александровна — врач отделения исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-38-61; e-mail: ulaly@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8132>)
Nataliya A. Aseeva, Physician, Department of Respiratory Function Research, Center for Functional Diagnostic Research, Main Military Clinical Hospital

named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-38-61; e-mail: ulaly@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3882-8132>)

Зайцев Андрей Алексеевич — д.м.н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-29-00; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaytsev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation; tel.: (499) 263-29-00; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-code: 6549-5154; Author ID: 217005; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Участие авторов

Савушкина О.И. — разработка дизайна исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста

Черняк А.В. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка, анализ и интерпретация результатов, редактирование текста

Крюков Е.В. — концепция статьи, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи

Асеева Н.А. — набор клинического материала

Зайцев А.А. — редактирование текста

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Savushkina O.I. — development of the research design, collection of the clinical material, analysis and interpretation of the results, writing and editing of text

Cherniak A.V. — research design development, statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text editing

Kryukov E.V. — the concept of the article, editing of the text, approval of the final version of the text of the manuscript

Aseeva N.A. — collection of the clinical material

Zaytsev A.A. — text editing

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, are responsible for the integrity of all parts of the article.