

Легочная гипертензия у пациентов с интерстициальными изменениями легких в отдаленном периоде наблюдения после COVID-19

А.А.Прошкина¹ ✉, Н.А.Царева¹, Г.В.Неклюдова^{1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28, стр. 10

Резюме

COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) до сих пор остается значимой проблемой, поскольку пациенты после перенесенной острой коронавирусной инфекции продолжают сталкиваться с такими долгосрочными кардиопульмональными осложнениями, как интерстициальные изменения легких (ИИЛ) / легочной паренхимы (ЛП) и легочная гипертензия (ЛГ). **Целью** исследования являлось определение клинико-функциональных показателей для выявления ЛГ у пациентов с ИИЛ в отдаленном периоде наблюдения после острого течения COVID-19. **Материалы и методы.** В исследование включены перенесшие коронавирусную пневмонию пациенты ($n = 75$) с ИИЛ после данного события, госпитализированные в Университетскую клиническую больницу № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с марта 2022 по февраль 2024 г. через 17 (8; 24) мес. после перенесенного COVID-19. Состояние легких по результатам мультидисциплинарного консилиума расценивалось как ИИЛ, ассоциированные с перенесенной коронавирусной пневмонией. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 45$) — лица с ЛГ (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ≥ 35 мм рт. ст.), 2-я ($n = 30$) — пациенты без ЛГ (СДЛА < 35 мм рт. ст.). **Результаты.** По данным ЭхоКГ группы различались по показателям правых отделов сердца, степени поражения ЛП, установленной по результатам компьютерной томографии (КТ) в острый период COVID-19, причем в группе ЛГ преобладали пациенты, объем поражения ЛП у которых по данным КТ соответствовал 4-й стадии (КТ-4) ($p < 0,05$), однако различий по объему поражения по результатам КТ на момент наблюдения не выявлено. Более низкие значения диффузионной способности легких по монооксиду углерода (*Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide* — DL_{CO}) выявлены в группе ЛГ по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). По данным ROC-анализа продемонстрированы диагностические возможности DL_{CO} в выявлении ЛГ: чувствительность и специфичность метода составила 77,8 и 62,5 % соответственно при пороговом значении 70 %_{дож.} ($p = 0,006$). По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа определены значимые предикторы наличия ЛГ. Снижение DL_{CO} на 1 % ассоциировалось с увеличением шансов развития ЛГ (отношение шансов (ОШ) — 0,973; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,951–0,995; $p = 0,016$). Вероятность ЛГ при десатурации при нагрузке увеличивалась в 4,2 раза (ОШ — 4,229; 95%-ный ДИ — 1,570–11,394; $p = 0,004$). Увеличение оценки по шкале *Borg* на 1 балл после 6-минутного шагового теста ассоциировалось с ростом шансов ЛГ на 49 % (ОШ — 1,489; 95%-ный ДИ — 1,117–1,984; $p = 0,007$). Более высокая стадия поражения легких по КТ в острый период также была значимым предиктором ЛГ (ОШ — 1,619; 95%-ный ДИ — 1,045–2,509; $p = 0,031$). В многофакторной модели независимым предиктором ЛГ осталось снижение $DL_{CO} < 70$ % (скорректированное ОШ — 4,39; 95%-ный ДИ — 1,11–17,40; $p = 0,035$). **Заключение.** Для пациентов с ИИЛ, ассоциированными с перенесенной коронавирусной инфекцией, характерны снижение $DL_{CO} < 70$ % и нарушения толерантности к физической нагрузке. Выявленные пороговые значения функциональных параметров могут служить для скрининга ЛГ, что обосновывает необходимость динамического наблюдения за пациентами данной категории.

Ключевые слова: COVID-19, интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией, легочная гипертензия, интерстициальные заболевания легких.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская и финансовая поддержка работы отсутствовала.

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

© Прошкина А.А. и соавт., 2026

Для цитирования: Прошкина А.А., Царева Н.А., Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Легочная гипертензия у пациентов с интерстициальными изменениями легких в отдаленном периоде наблюдения после COVID-19. *Пульмонология*. 2026; 36 (1): 52–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-52-64

Pulmonary hypertension in patients with post-COVID interstitial lung disease in the long-term follow-up period after acute COVID-19

Anna A. Proshkina¹ ✉, Natalia A. Tsareva¹, Galina V. Nekludova^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, build. 10, Moscow, 115682, Russia

Abstract

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) remains a significant challenge, as patients continue to experience long-term cardiopulmonary complications such as interstitial lung changes (ILCs)/pulmonary parenchyma (LP) and pulmonary hypertension (PH) after acute coronavirus infection. **The aim** of this study was to identify clinical and functional indicators for detecting pulmonary hypertension (PH) in patients with ILCs during the long-term follow-up after acute COVID-19. **Methods.** The study included patients ($n = 75$) with post-COVID-19 pneumonia who developed ILI after the event and were hospitalized at the University Clinical Hospital No.4 at Sechenov University (Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation), from March 2022 to February 2024, 17 (8; 24) months after COVID-19. A multidisciplinary team defined the lung condition as ILCs associated with past coronavirus pneumonia. Based on echocardiography (EchoCG) results, patients were divided into two groups: group 1 ($n = 45$) with PH (pulmonary artery systolic pressure (PAS) ≥ 35 mmHg) and without PH (PAS < 35 mmHg) ($n = 30$). **Results.** Based on EchoCG data, the groups differed in right heart parameters and in the extent of lung parenchyma (LP) damage, as determined by computed tomography (CT) scans during the acute phase of COVID-19. The majority of patients in the PH group had LP damage stage 4 (CT-4) ($p < 0.05$) according to CT scans; however, no differences in lesion extent were found based on CT scans at the time of follow-up. Lower values of the diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DL_{CO}) were found in the PH group compared to the control group ($p < 0.05$). ROC analysis demonstrated the diagnostic capabilities of DL_{CO} in detecting PH: the sensitivity and specificity of the method were 77.8% and 62.5%, respectively, at a threshold of 70% of the predicted value ($p = 0.006$). Based on the results of univariate logistic regression analysis, significant predictors of the presence of PH were identified. A 1% decrease in DL_{CO} was associated with an increased chance of developing PH (odds ratio (OR) – 0.973; 95% confidence interval (CI) – 0.951 – 0.995; $p = 0.016$). The probability of PH with desaturation during exercise increased 4.2-fold (OR – 4.229; 95% CI – 1.570 – 11.394; $p = 0.004$). An increase in the Borg scale score by 1 point after the 6-minute walk test (6-MWT) was associated with a 49% increase in the odds of PH (OR – 1.489; 95% CI – 1.117 – 1.984; $p = 0.007$). A higher stage of lung damage according to CT in the acute period was also a significant predictor (OR – 1.619; 95% CI – 1.045 – 2.509; $p = 0.031$). In the multivariate model, a DL_{CO} decrease of $< 70\%$ remained an independent predictor of PH (adjusted OR – 4.39; 95% CI – 1.11 – 17.40; $p = 0.035$). **Conclusion.** Patients with ILCs associated with previous coronavirus infection are characterized by a DL_{CO} decrease of $< 70\%$ and impaired exercise tolerance. The identified threshold values of functional parameters can be used for screening for PH, which justifies the need for dynamic monitoring of patients in this category.

Key words: COVID-19, interstitial lung changes associated with previous coronavirus infection, pulmonary hypertension, interstitial lung diseases.

Conflict of interest. The authors have not declared any conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship or financial support for this work.

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

© Proshkina A.A. et al., 2026

For citation: Proshkina A.A., Tsareva N.A., Nekludova G.V., Avdeev S.N. Pulmonary hypertension in patients with post-COVID interstitial lung disease in the long-term follow-up period after acute COVID-19. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (1): 52–64 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-52-64

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) до сих пор остается значимой проблемой для медицинского сообщества, поскольку пациенты после перенесенной острой коронавирусной инфекции продолжают сталкиваться с такими долгосрочными кардиопульмональными осложнениями, как интерстициальные изменения легких (ИИЛ) / легочной паренхимы (ЛП) и легочная гипертензия (ЛГ) [1]. В случае более тяжелого течения острого периода COVID-19 отмечается более высокий риск долгосрочных легочных осложнений [2]. При этом легочный фиброз (ЛФ) является одним из наиболее опасных хронических легочных осложнений COVID-19, однако предпочтительно использовать термин «интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной пневмонией» (ИИЛ-COVID-19), который охватывает более широкий спектр развивающихся ИИЛ / ЛП, наблюдаемых у пациентов после COVID-19, и оставляет перспективу обратимости данных изменений открытой [3, 4].

Учитывая, что ЛФ после COVID-19 может привести к тяжелой хронической гипоксической дыхательной недостаточности, пациентам с необратимым ИИЛ-COVID-19 может потребоваться трансплантация легких [5]. К развитию ИИЛ-COVID-19 были отнесены многочисленные факторы риска, такие как

продолжительность пребывания в стационаре и отделении интенсивной терапии, использование высокопоточного назального кислорода, искусственная вентиляция легких, развитие острого респираторного дистресс-синдрома [6, 7].

Также ИИЛ-COVID-19 могут осложниться ЛГ [8], что было отмечено как основной фактор, определяющий более высокую смертность пациентов после перенесенной острой коронавирусной инфекции [9]. Тяжесть ЛФ не коррелирует с развитием ЛГ, в связи с этим были предложены многочисленные патофизиологические механизмы, приводящие к ремоделированию сосудов [8]. Однако распространенность ЛГ при ИИЛ-COVID-19 и взаимосвязь ИИЛ-COVID-19 с формированием ЛГ изучены не до конца.

Целью исследования явилось определение клинико-функциональных показателей для выявления ЛГ у пациентов с ИИЛ в отдаленном периоде наблюдения после COVID-19.

Материалы и методы

В наблюдательное исследование включены пациенты старше 18 лет ($n = 75$: 35 мужчин; 40 женщин; средний возраст – 64 (54; 71) года) с ИИЛ / ЛП, развившимися после перенесенной коронавирусной пневмонии, го-

спитализированные в отделение пульмонологии Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) с марта 2022 по февраль 2024 г., через 17 (8; 24) мес. после перенесенного COVID-19.

Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие.

Диагноз ИИЛ-COVID-19 устанавливался в рамках мультидисциплинарного консилиума при сопоставлении анамнестических и клиничко-рентгенологических показателей.

Критерии исключения из исследования:

- ИИЛ, обусловленные причинами, не связанными с COVID-19 (идиопатический ЛФ, гиперчувствительный пневмонит, интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), ассоциированные с аутоиммунным компонентом, саркоидоз и другие, более редкие формы ИЗЛ).

В зависимости от результатов трансторакальной доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) пациенты были распределены на 2 группы:

- 1-я ($n = 45$) — лица с ЛГ (систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) ≥ 35 мм рт. ст.);
- 2-я ($n = 30$) — пациенты без ЛГ (СДЛА < 35 мм рт. ст.).

У всех больных оценивались следующие показатели:

- демографические данные;
- индекс массы тела (ИМТ);
- симптомы заболевания;
- анамнестические показатели по объему поражения ЛП по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) на момент COVID-19;
- объективные и лабораторные (общий анализ крови (количество эритроцитов, гемоглобин, количество лейкоцитов) данные;
- биохимический анализ крови (С-реактивный белок, мочевая кислота).

При помощи инструментальных исследований (КТ ОГК, оценка функции внешнего дыхания (ФВД), ЭхоКГ) оценивались степень дыхательной недостаточности и толерантность к физической нагрузке (ТФН), определялись сопутствующие заболевания с индексом коморбидности Чарлсона.

Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост} \text{ (кг / м}^2\text{)}.$$

Для оценки выраженности симптомов использовался модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (*modified Medical Research Council questionnaire* — mMRC).

КТ ОГК легких проводилась при поступлении на спиральном компьютерном томографе *Aquillion*

TSX-101A (Toshiba Medical Medical Systems, Япония, толщина среза — 1 мм, pitch — 1,5). Стадирование по данным КТ ОГК в острую фазу COVID-19 проводилось в зависимости от объема поражения ЛП:

- КТ-1 (объем поражения ЛП < 25 %);
- КТ-2 (объем поражения ЛП 25–50 %);
- КТ-3 (объем поражения ЛП 51–75 %);
- КТ-4 (объем поражения ЛП > 75 %).

На момент наблюдения объем поражения ЛП по КТ ОГК оценивался в процентах без стадирования.

Комплексная оценка ФВД включала спирометрию с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ; бодиплетизмографию с измерением функциональной остаточной емкости легких и определением общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких; проводился диффузионный тест методом одиночного вдоха с задержкой дыхания. Все измерения выполнялись на диагностической системе *Quark PFT (Cosmed S.R.L., Италия)*.

ЭхоКГ проводилась на аппарате *Philips EPIQ-7* с применением стандартных доступов, изучались стандартные параметры гемодинамики для комплексной оценки морфофункциональных изменений правых и левых отделов сердца. Определение максимального СДЛА проводилось с помощью непрерывной волновой доплерографии. Систолический градиент давления между правым желудочком (ПЖ) и правым предсердием (ПП) рассчитывался по уравнению Бернулли с использованием пиковой скорости потока трикуспидальной регургитации. Сумма транстрикуспидального градиента давления и давления в ПП принималась равной СДЛА (в отсутствие стеноза клапана легочной артерии). Также при ЭхоКГ стандартным способом измерялись такие параметры, как амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и площадь ПП ($S_{\text{пп}}$).

Для оценки выраженности гипоксемии и ТФН использовались пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом и определение тяжести одышки по шкале *Borg* до и после проведения 6-минутного шагового теста (6-МШТ). Пульсоксиметрия (насыщение гемоглобина крови кислородом — SpO_2) проводилась с помощью пульсоксиметра *Onyx 9500 (Nonin Medical Inc., США)*. Десатурация при выполнении 6-МШТ определялась по снижению уровня $\text{SpO}_2 > 4$ % от исходного значения (до начала 6-МШТ) или по значению $\text{SpO}_2 < 90$ %.

Для расчета индекса коморбидности Чарлсона суммировались баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям с добавлением 1 балла на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т. е. 50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т. д.).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ *IBM SPSS Statistics Version 22* (лицензия 20160413-1). При проверке данных на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро–Уилка) показано, что распределение рассматриваемых показателей

отлично от нормального. Дескриптивная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом. Сравнение 2 выборок по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Сравнение 2 групп по качественным номинальным показателям проводилось с помощью точного критерия Фишера и χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился при помощи метода Спирмена. Диагностическая ценность параметров с определением чувствительности и специфичности для выявления ЛГ оценивалась при помощи ROC-анализа. Расчет отношения шансов (ОШ) осуществлялся с помощью однофакторных логистического и линейного регрессионного анализа. В связи с ограниченным объемом выборки для многофакторного логистического регрессионного анализа непрерывные переменные были преобразованы в бинарные на основе клинически значимых пороговых значений. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования статистически значимых различий между группами сравнения по основным демографическим показателям, включая пол, возраст, ИМТ, срок наблюдения после перенесенного COVID-19, не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1). Группы также были сопоставимы по уровню коморбидности, включая сердечно-сосудистые заболевания, хроническую сердечную недостаточность, сахарный диабет, ожирение. Единственным значимым различием в анамнезе стал статус курения ($p = 0,034$).

Группы различались по морфофункциональным параметрам сердца: у пациентов с ЛГ отмечались признаки ремоделирования правых отделов сердца, проявляющиеся увеличением $S_{\text{пн}}$ (17 (14; 19) см^2 vs 13 (12; 15) см^2 ; $p = 0,003$) и снижением индекса TAPSE / СДЛА (0,551 (0,497; 0,614) мм / мм рт. ст. vs 0,800 (0,739; 0,919) мм / мм рт. ст.; $p < 0,001$), что отражает повышенную нагрузку на ПЖ. При этом систолическая функция ПЖ, оцениваемая по TAPSE, а также фракция выброса левого желудочка не различались между группами (табл. 2).

При анализе данных КТ ОГК в острый период COVID-19 у лиц, у которых в последующем сформировалась ЛГ, выявлено статистически более тяжелое исходное поражение легких ($p = 0,026$), а также преобладание доли лиц с тотальным (КТ-4) поражением ЛП (44,4 % vs 26,7 % — в группе без ЛГ). Однако на момент наблюдения достоверных различий между группами по объему постковидных ИИЛ / ЛП не выявлено (см. табл. 2).

По результатам корреляционного анализа показана слабая положительная связь между объемом поражения ЛП в острый период COVID-19 и выраженностью ИИЛ / ЛП на момент наблюдения ($r = 0,378$; $p = 0,004$), а также между исходной тяжестью поражения по данным КТ ОГК и уровнем СДЛА в отдаленном периоде ($r = 0,264$; $p = 0,032$).

По данным спирометрии (ФВД) регистрировался рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений, различий между группами по объемным показателям не выявлено. Ключевое различие наблюдалось в виде значимого снижения DL_{CO} в группе ЛГ по сравнению с группой контроля (60 % (35; 70) vs 79 % (55; 92);

Таблица 1
Демографические показатели и коморбидность в группах сравнения; Me (Q1; Q3)

Table 1
Demographic indicators and comorbidity in the study groups; Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа без ЛГ (n = 30)	Группа с ЛГ (n = 45)	p
Мужчины, n (%)	14 (46,7)	21 (46,7)	1,000
Возраст, годы	58 (48; 70)	65 (54,5; 74)	0,096
ИМТ, кг / м ²	31,56 (27,62; 37,49)	29,59 (25,97; 31,89)	0,185
ΔT , мес.	16,5 (10,5; 24)	17 (7; 24)	0,615
Анамнез курения, n (%):			
• курит в настоящее время	0 (0)	1 (2,2)	0,034
• никогда не курил	22 (73,3)	29 (64,4)	
• курил ранее, сейчас не курит	5 (16,7)	15 (33,3)	
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	3 (2; 5)	4 (3; 5)	0,274
Коморбидность, n (%):			
• ССЗ	25 (83,3)	40 (88,9)	0,508
• ХСН	6 (20)	11 (24,4)	0,652
• сахарный диабет	9 (30)	7 (15,6)	0,135
• ожирение	17 (58,6)	20 (46,5)	0,313
• ГЭРБ	5 (16,7)	10 (22,2)	0,556

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ΔT – время в месяцах, прошедшее между коронавирусной пневмонией и точкой наблюдения; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Note: ΔT – time in months between the coronavirus pneumonia and the observation point.

Таблица 2
Показатели эхокардиографии, имидж-диагностика и показатели физической толерантности в группах сравнения; Me (Q1; Q3)

Table 2
Echocardiography indicators, image diagnostics, and physical tolerance indicators in the study groups; Me (Q1; Q3)

Показатель	Группа без ЛГ (n = 30)	Группа с ЛГ (n = 45)	p
Показатели ЭхоКГ			
СДЛА, мм рт. ст.	29 (26; 31,25)	41 (38; 48)	< 0,001
TAPSE, мм	23 (23; 25,5)	23 (22; 25)	0,724
S _{пп} , см ²	13 (12; 15)	17 (14; 19)	0,003
TAPSE / СДЛА, мм / мм рт. ст.	0,800 (0,739; 0,919)	0,551 (0,497; 0,614)	< 0,001
ФВ, %	62 (61; 64)	62 (61; 63)	0,351
Имидж-диагностика			
Стадия поражения ЛП при COVID-19 по данным КТ ОГК, n (%):			
• КТ-1 (< 25 % объема ЛП)	1 (3,3)	1 (2,8)	0,026
• КТ-2 (25–50 % объема ЛП)	5 (16,7)	10 (27,8)	
• КТ-3 (51–75 % объема ЛП)	10 (33,3)	9 (25)	
• КТ-4 (> 75 % объема ЛП)	8 (26,7)	16 (44,4)	
КТ ОГК на момент наблюдения (объем поражения ЛП), %	21,5 (8,75; 36,25)	20 (12; 57,5)	0,295
Показатели ТФН, баллы:			
• mMRC	2 (2; 3)	3 (2; 3)	0,049
По шкале Borg, баллы:			
• до 6-МШТ	1 (0; 2)	2 (0; 3)	0,182
• после 6-МШТ	3 (2; 5)	5 (4; 7)	0,003
SpO ₂ в покое, %	96 (93; 97)	94 (92; 96)	0,018
Десатурация после 6-МШТ, n (%)	9 (30)	29 (64,4)	0,003
Пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ, м	360 (255; 410)	308,5 (200; 377,5)	0,139

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; S_{пп} – площадь правого предсердия; ФВ – фракция выброса левого желудочка по Симпсону; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; ЛП – легочная паренхима; ТФН – толерантность к физической нагрузке; mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SaO₂ – сатурация крови кислородом.

$p = 0,006$) (рис. 1). Также показана слабая положительная корреляционная связь между ФЖЕЛ и временем (месяцы), прошедшем между коронавирусной пневмонией и точкой наблюдения (ΔT) ($r = 0,240$; $p = 0,041$), а между DL_{CO} и ΔT достоверной взаимосвязи не выявлено ($p = 0,590$).

Клинически значимые различия были выявлены при оценке симптомов и ТФН. У пациентов группы ЛГ продемонстрированы большая выраженность одышки по mMRC ($p = 0,049$), более значимое увеличение ощущения одышки по шкале Borg после 6-МШТ ($p = 0,003$), а также достоверно более частые случаи десатурации при нагрузке (64,4 % vs 30,0 %; $p = 0,003$). Также у пациентов данной группы отмечалась более низкая сатурация в покое ($p = 0,018$). Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, статистически значимо не различалась между группами ($p = 0,139$) (см. табл. 2).

По данным ROC-анализа продемонстрировано, что DL_{CO} обладает диагностической ценностью для выявления ЛГ у пациентов с ИИЛ-COVID-19 (площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени (*Area Under the Curve* – AUC) – 0,709; 95%-ный ДИ –

0,571–0,847; $p = 0,006$). При пороговом значении DL_{CO} < 70 %_{долж.} чувствительность теста составила 77,8 %, специфичность – 62,5 % (рис. 2). Также диагностическая значимость была показана для выраженности одышки по шкале Borg после 6-МШТ (AUC – 0,727; 95%-ный ДИ – 0,595–0,860; $p = 0,003$) при пороговом значении 4 балла – чувствительность и специфичность теста составили 81,3 и 57,7 % соответственно (рис. 3).

По результатам однофакторного регрессионного анализа продемонстрированы значимые предикторы как для выявления ЛГ, так и для определения уровня СДЛА (табл. 3).

По результатам анализа логистической регрессии установлены следующие статистически значимые предикторы выявления ЛГ (рис. 4):

- DL_{CO}: уменьшение на 1 %_{долж.} ассоциировано с увеличением шансов ЛГ на 2,7 % (ОШ – 0,973; 95%-ный ДИ – 0,951–0,995; $p = 0,016$);
- десатурация при 6-МШТ ассоциирована с увеличением шансов ЛГ в 4,2 раза (ОШ – 4,229; 95%-ный ДИ – 1,570–11,394; $p = 0,004$);
- оценка по шкале Borg после 6-МШТ: увеличение на 1 балл ассоциировано с увеличением шансов ЛГ

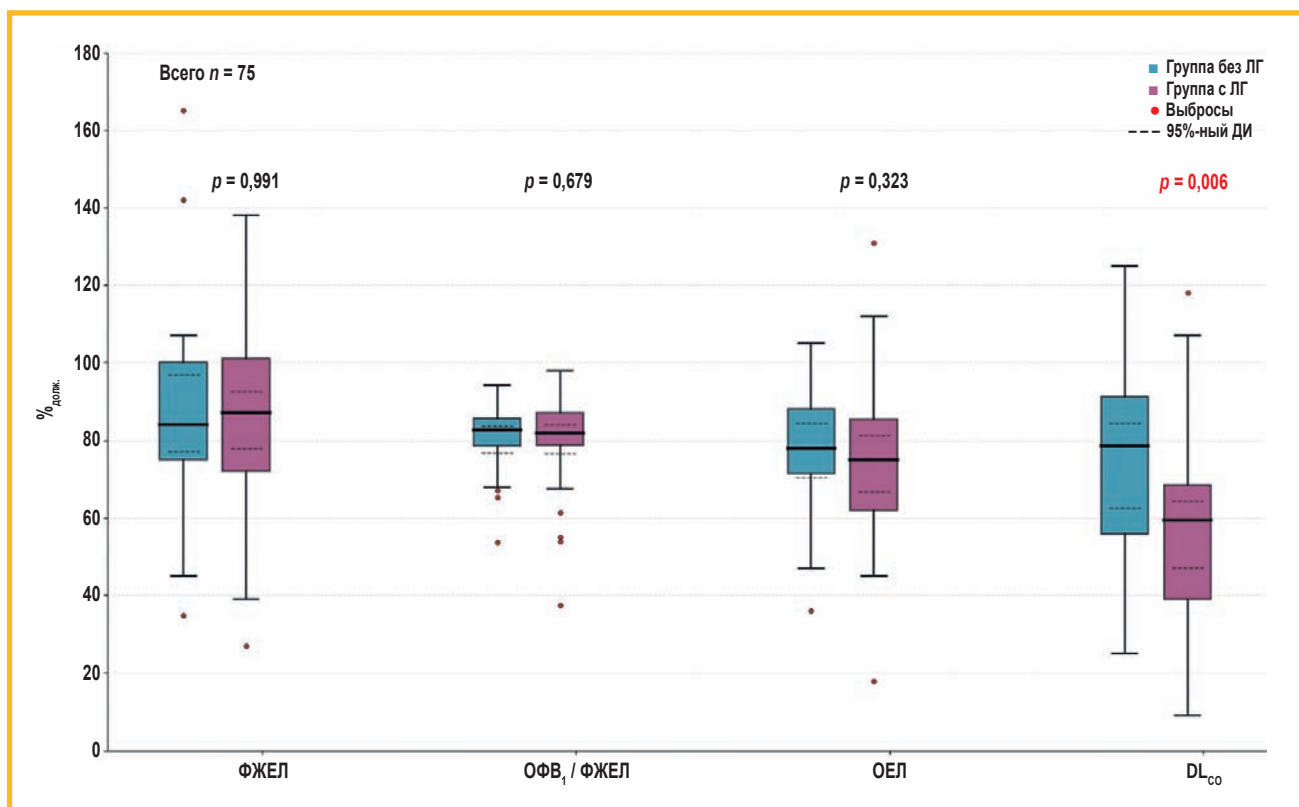


Рис. 1. Сравнение показателей функции внешнего дыхания между группами пациентов с легочной гипертензией и без таковой. Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{co} (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; 95%-ный ДИ – 95%-ный доверительный интервал.

Figure 1. Comparison of respiratory function parameters between patients in the groups with and without pulmonary hypertension

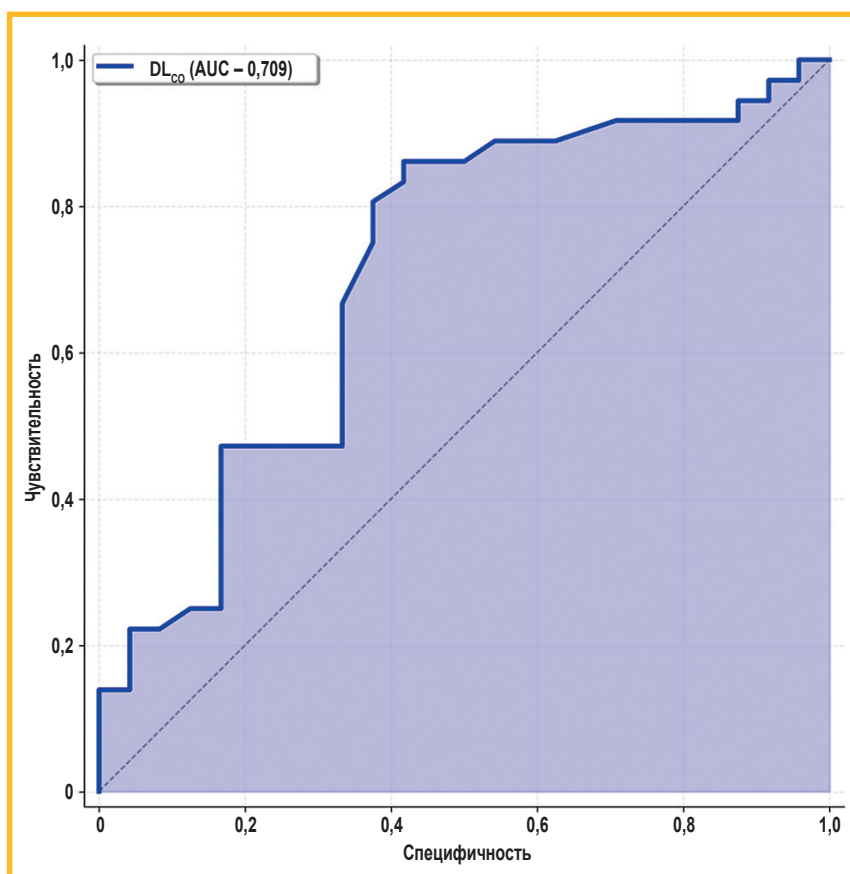


Рис. 2. Оценка диагностической ценности диффузионной способности легких по монооксиду углерода по данным ROC-анализа

Примечание: DL_{co} (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; AUC (Area Under the Curve) – площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени; ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) – статистический метод для оценки точности диагностических тестов.

Figure 2. The diagnostic value of diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide based on ROC analysis

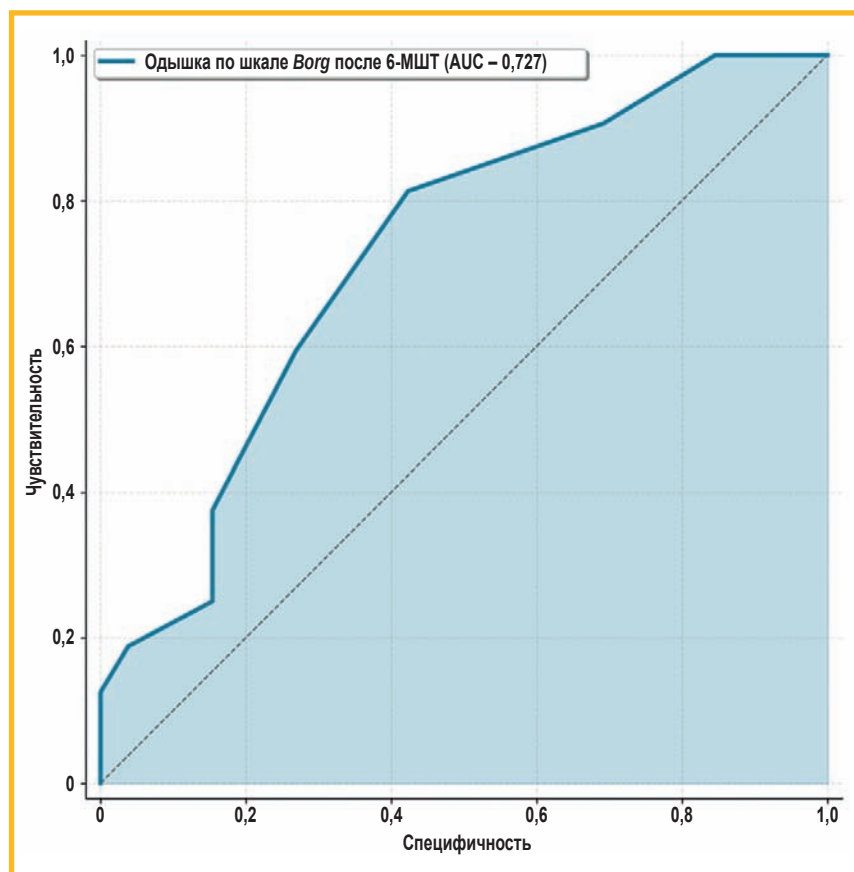


Рис. 3. Оценка диагностической ценности выраженности одышки по шкале *Borg* после выполнения 6-минутного шагового теста по данным ROC-анализа

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; AUC (*Area Under the Curve*) – площадь под кривой зависимости концентрации лекарственного препарата в плазме крови от времени; ROC-анализ (*Receiver Operating Characteristic*) – статистический метод для оценки точности диагностических тестов.

Figure 3. The diagnostic value of the severity of dyspnea according to the Borg scale after performing a 6-minute walk test, based on ROC analysis

Таблица 3
Факторы, ассоциированные с наличием легочной гипертензии и увеличения уровня систолического давления в легочной артерии по данным однофакторного регрессионного анализа

Table 3
Factors associated with the presence of pulmonary hypertension and increased pulmonary artery systolic pressure based on univariate regression analysis

Предикторы	Однофакторный регрессионный анализ			
	логистический		линейный	
	ОШ (95%-ный ДИ)	<i>p</i>	β (95%-ный ДИ)	<i>p</i>
Пол	1,000 (0,396–2,524)	1,000	0,375 (–6,481–7,231)	0,913
Возраст	1,030 (0,996–1,065)	0,087	0,022 (–0,217–0,260)	0,858
Индекс Чарлсона	1,099 (0,891–1,357)	0,377	0,251 (–1,249–1,751)	0,740
КТ ОГК в остром периоде COVID-19	1,619 (1,045–2,509)	0,031	1,576 (–1,206–4,357)	0,262
DL _{CO}	0,973 (0,951–0,995)	0,016	–0,268 (–0,408)–(–0,127)	< 0,001
Десатурация при выполнении 6-МШТ	4,229 (1,570–11,394)	0,004	11,586 (5,301–17,871)	< 0,001
Оценка по шкале <i>Borg</i> после 6-МШТ	1,489 (1,117–1,984)	0,007	2,597 (0,940–4,255)	0,003

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; DL_{CO} (*Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide*) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

на 49 % (ОШ – 1,489; 95%-ный ДИ – 1,117–1,984; *p* = 0,007);

- степень тяжести поражения по данным КТ в острый период COVID-19: увеличение стадии на 1 балл ассоциировано с увеличением шансов ЛГ на 62 % (ОШ – 1,619; 95%-ный ДИ – 1,045–2,509; *p* = 0,031).

Статистически значимые предикторы увеличения уровня СДЛА по данным линейной регрессии (рис. 5):

- DL_{CO}: снижение на 1 %_{долж.} ассоциировано с увеличением СДЛА на 0,268 мм рт. ст. (β = (–0,268); 95%-ный ДИ – (–0,408) – (–0,127); *p* < 0,001);
- десатурация при 6-МШТ ассоциирована с увеличением СДЛА на 11,586 мм рт. ст. (β = 11,586; 95%-ный ДИ – 5,301–17,871; *p* < 0,001);
- оценка по шкале *Borg* после 6-МШТ: увеличение на 1 балл ассоциировано с увеличением СДЛА на 2,597 мм рт. ст. (β = 2,597; 95%-ный ДИ – 0,940–4,255; *p* = 0,003).

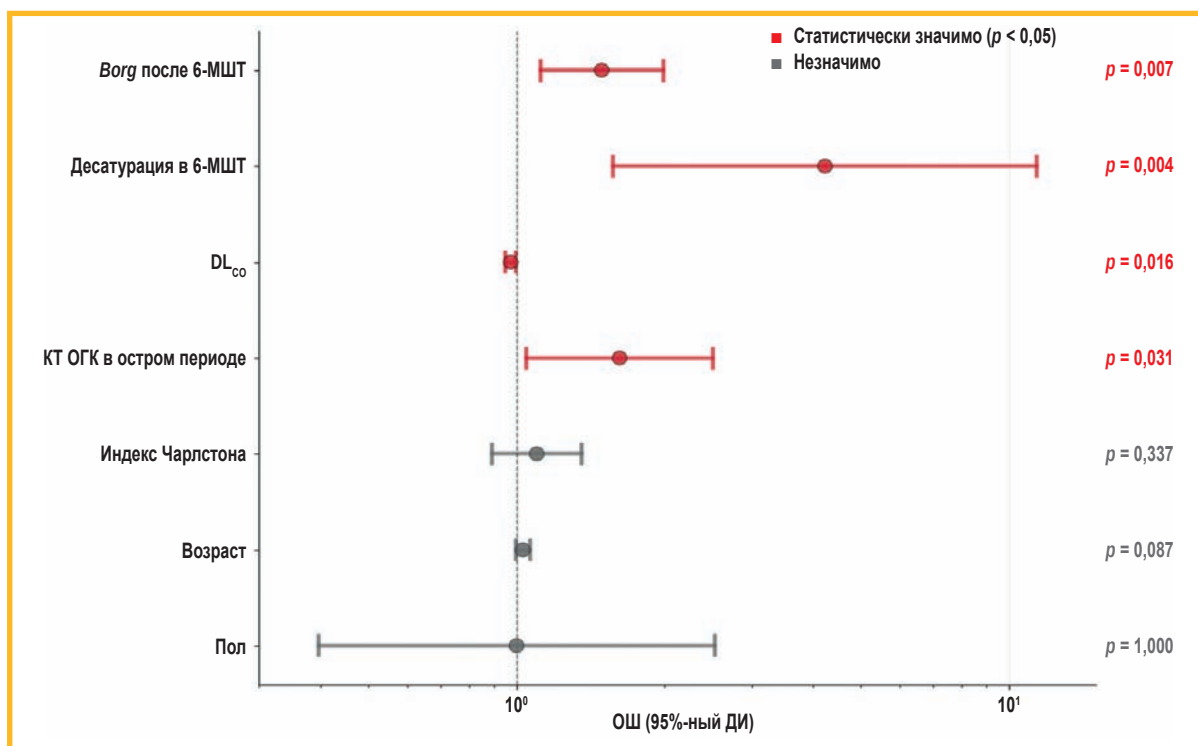


Рис. 4. Факторы, ассоциированные с наличием легочной гипертензии, по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; DL_{CO} (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Figure 4. Factors associated with the presence of pulmonary hypertension based on univariate logistic regression analysis

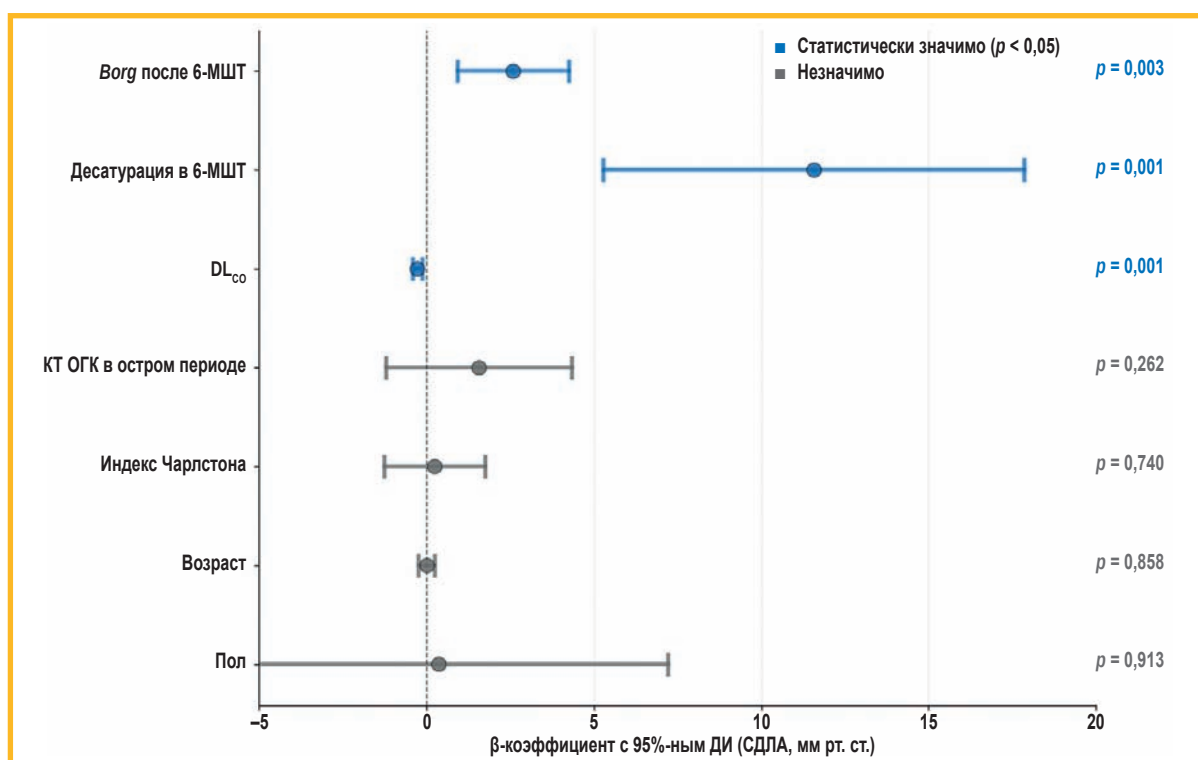


Рис. 5. Факторы, ассоциированные с уровнем систолического давления в легочной артерии по данным однофакторного линейного регрессионного анализа

Примечание: 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; DL_{CO} (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТ – компьютерная томография; ОГК – органы грудной клетки; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Figure 5. Factors associated with pulmonary artery systolic pressure based on univariate linear regression analysis

Таблица 4
Многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциации бинарных клинико-функциональных показателей с выявлением легочной гипертензии

Table 4
Multivariate logistic regression analysis of the association between binary clinical and functional indicators and the diagnosis of pulmonary hypertension

Предикторы	Категории сравнения	сОШ (95%-ный ДИ)	p
DL _{CO}	< 70 % vs ≥ 70 % _{доп.}	4,39 (1,11–17,40)	0,035
Десатурация при выполнении 6-МШТ	Наличие vs отсутствие	3,06 (0,77–12,16)	0,112
Оценка по шкале Borg после 6-МШТ	≥ 4 балла vs < 4 балла	1,70 (0,43–6,75)	0,453

Примечание: сОШ – скорректированное отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; DL_{CO} (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

Статистически значимой ассоциации демографических показателей индекса коморбидности Чарлсона с наличием ЛГ или повышением уровня СДЛА не установлено.

В связи с ограниченным объемом выборки для многофакторного регрессионного анализа (табл. 4) были использованы бинарные переменные, определенные на основе клинически значимых пороговых значений.

По данным многофакторного логистического регрессионного анализа выявлено, что снижение DL_{CO} < 70 %_{доп.} остается независимым предиктором ЛГ после коррекции на такие переменные, как десатурация и выраженность одышки по шкале Borg после 6-МШТ (скорректированное ОШ – 4,39; 95%-ный ДИ – 1,11–17,40; $p = 0,035$).

В случае десатурации при выполнении 6-МШТ продемонстрирована тенденция к ассоциации с ЛГ (ОШ – 3,06; 95%-ный ДИ – 0,77–12,16; $p = 0,112$), однако уровня статистической значимости не достигнуто. Не показано значимой ассоциации с наличием ЛГ в многофакторной модели выраженности одышки по шкале Borg (порог ≥ 4 баллов). Следует отметить, что на мощность данного статистического анализа и возможность выявления значимых ассоциаций для всех предикторов мог повлиять ограниченный объем выборки.

Обсуждение

Выявлена ассоциация ЛГ со значительным (< 70 %_{доп.}) снижением DL_{CO} (ОШ – 4,39) и нарушениями функциональных показателей при физической нагрузке у пациентов с ИИЛ-COVID-19 в отдаленном периоде (медиана наблюдения – 17 мес.).

Согласно современным критериям, ЛГ диагностируется при среднем давлении в легочной артерии > 20 мм рт. ст. в состоянии покоя по данным катетеризации правых отделов сердца [10]. Однако возможности трансторакальной ЭхоКГ позволяют рассчитать гемодинамические показатели правых отделов сердца, и, согласно данным исследования J.H.Huston, продемонстрировавшего превышение отношения рисков развития летального исхода в 2 раза у группы пациентов с СДЛА ≥ 35 мм рт. ст. по результатам ЭхоКГ по сравнению с группой контроля, в настоящем исследовании

пациенты были распределены согласно данным ЭхоКГ на группу с ЛГ (при СДЛА ≥ 35 мм рт. ст.) и группу без ЛГ (при СДЛА < 35 мм рт. ст.) [11]. Полученные данные согласуются с результатами, полученными K.Erdem et al. Так, выявлено повышение СДЛА и увеличение размеров ПЖ через 2–3 мес. после COVID-19, причем эти изменения коррелировали с тяжестью перенесенной пневмонии по данным КТ ОГК [12].

По результатам долгосрочных наблюдений за пациентами, перенесшими тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), выявлены стойкие ИИЛ по данным КТ ОГК даже спустя 7–15 лет после острого события [13, 14]. Учитывая патофизиологическое сходство COVID-19 с ТОРС, можно ожидать сохранения стойких ИИЛ / ЛП [15] и / или снижение DL_{CO} [16, 17] у значительной части пациентов и после COVID-19. При медиане наблюдения 17 мес. в настоящем исследовании подтверждено персистирование функциональных легочных нарушений. При этом C.Tudoran et al. показано, у большинства пациентов с развившейся ЛГ после COVID-19 наблюдается положительная динамика через 3–6 мес., однако у 15 % пациентов повышенное давление в легочной артерии сохраняется, что указывает на риск хронизации процесса [18], в таких случаях требуется длительный мониторинг.

Продолжается обсуждение динамики ИИЛ / ЛП после COVID-19. В исследовании UKILD выраженность ИИЛ / ЛП существенно не изменялась по данным повторной КТ ОГК через 90 дней [19], тогда как в других работах продемонстрировано постепенное разрешение ИИЛ / ЛП по данным КТ ОГК [20, 21]. Выявленная положительная корреляция между увеличением ФЖЕЛ и длительностью наблюдения ($r = 0,240$; $p = 0,041$) свидетельствует о регрессе интерстициального компонента со временем. Однако отсутствие аналогичной динамики для DL_{CO} ($r = 0,071$; $p = 0,590$) может указывать на вклад не только интерстициального, но и сосудистого компонента, что соотносится с данными O.A.Nabeh et al., которыми обоснована роль эндотелина-1 в развитии сосудистого ремоделирования и фиброза при формировании ЛГ после COVID-19. Выявлено, что это создает основу для стойкого нарушения газообмена независимо от разрешения ИИЛ [22]. Также по данным В.П.Золотницкой и соавт. показано, к важным

прогностическим факторам относится тяжесть нарушения микроциркуляции в легких, т. к. выявлено, что ее снижение более чем на 50 %, сохраняющееся через 6 мес. после острой фазы COVID-19, служит предиктором последующего формирования необратимых изменений в ЛП [23]. Согласно современным патофизиологическим концепциям, основу ЛГ при COVID-19 составляет комплекс механизмов, включающий прямое повреждение эндотелия легочных сосудов и кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2, эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление и тромбоваскулит, ведущие к ремоделированию легочного сосудистого русла и перегрузке правых отделов сердца [24].

Важно отметить, что тяжесть течения острого периода COVID-19 является значимым предиктором отдаленных последствий. *C.G. Vargas et al.* продемонстрировано, что стойкие ИИЛ / ЛП по данным КТ ОГК в большей мере характерны для пациентов, перенесших COVID-19 тяжелого течения [25]. Таким образом, подтверждено, что в группе с ЛГ преобладали пациенты с поражением легких степени КТ-4 в острый период (44,4 % vs 26,7 % в группе без ЛГ; $p = 0,026$). Кроме того, при тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, осложненной тромбоэмболией легочной артерии, увеличивается риск развития хронической тромбоэмболической ЛГ [26]. При этом к пациентам данной категории требуется особое внимание.

Функциональные нарушения после COVID-19 также хорошо документированы в литературе. По результатам исследования PHOSP-COVID через 5,9 мес. у 34,3 % пациентов уровень DL_{CO} составлял < 80 %_{долж.} [27], а в исследовании *C.G. Vargas* у 42,4 % пациентов стойкое снижение DL_{CO} сохранялось через 12 мес. [25]. Также в исследовании PHOSP-COVID выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью течения в острый период COVID-19 и нарушением ФВД в отдаленном периоде наблюдения [27]. В настоящем исследовании у пациентов с ИИЛ / ЛП, ассоциированными с COVID-19, выявлена преимущественно рестриктивная картина вентиляционных нарушений, а более выраженное снижение DL_{CO} наблюдалось в группе с ЛГ (60 % (35; 70) vs 79 % (55; 92); $p = 0,006$). Кроме того, показана диагностическая ценность шкалы *Borg* после 6-МШТ ($AUC = 0,727$; $p = 0,003$) и уровня десатурации при нагрузке ($OШ = 4,229$; $p = 0,004$).

В отношении ЛГ после COVID-19 существующие данные ограничены единичными случаями [28, 29]. *H.A. Taha et al.* у 70 % пациентов выявлена ЛГ с подозрением на данное осложнение в постковидном периоде [30]. Представленные результаты исследования расширяют эти наблюдения: так, продемонстрировано, что даже при отсутствии тяжелой ЛГ (медиана СДЛА — 41 (38; 48) мм рт. ст.) функциональные нарушения являются значимыми предикторами сосудистого поражения. Полученные данные в совокупности с результатами других исследований подтверждают необходимость активного скрининга пациентов на ЛГ со стойкими ИИЛ по данным КТ

ОГК, снижением DL_{CO} и клинико-функциональными нарушениями даже в отдаленном периоде наблюдения после COVID-19.

Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки ($n = 75$), что могло повлиять на мощность статистического анализа. Перспективным направлением дальнейших исследований является валидация выявленных пороговых значений ($DL_{CO} < 70$ %, оценка по шкале *Borg* ≥ 4 баллов) на более крупных когортах, а также изучение эффективности специфической терапии при легочной артериальной гипертензии у пациентов с ЛГ, сформировавшейся после COVID-19.

Заключение

Продemonстрировано, что у пациентов с ИИЛ после COVID-19 наличие ЛГ ассоциировано со значительным снижением DL_{CO} (< 70 %) и нарушениями функциональных показателей при физической нагрузке. Выявленные пороговые значения DL_{CO} и выраженности одышки по шкале *Borg* после 6-МШТ обладают хорошей диагностической ценностью для скрининга ЛГ в данной популяции. Благодаря полученным данным обоснована необходимость активного динамического наблюдения за пациентами с персистирующими ИИЛ-COVID-19 с регулярной оценкой функциональных параметров для своевременного выявления легочной сосудистой патологии.

Список сокращений

ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДИ — доверительный интервал
ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких
ИИЛ — интерстициальные изменения легких
ИИЛ-COVID-19 — интерстициальные изменения легких, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией
ИЛФ — идиопатический легочный фиброз
ИМТ — индекс массы тела
КТ — компьютерная томография
ЛГ — легочная гипертензия
ЛП — легочная паренхима
ОГК — органы грудной клетки
ОЕЛ — общая емкость легких
ООЛ — остаточный объем легких
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ОШ — отношение шансов
ПП — правое предсердие
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
сОШ — скорректированное отношение шансов
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТОРС — тяжелый острый респираторный синдром
ТФН — толерантность к физической нагрузке
ФВ — фракция выброса левого желудочка по Симпсону
ФВД — функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ΔТ — время в месяцах, прошедшее между коронавирусной пневмонией и точкой наблюдения

6-МШТ – 6-минутный шаговый тест

DL_{CO} (*Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide*) – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

mMRC (*modified Medical Research Council dyspnea scale*) – шкала модифицированного опросника Британского медицинского исследовательского совета

SpO_2 – насыщение гемоглобина крови кислородом

So_2 – сатурация крови кислородом

S_{mn} – площадь правого предсердия

TAPSE – амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана

Литература

- Oliveira R.K.F., Nyasulu P.S., Iqbal A.A. et al. Cardiopulmonary disease as sequelae of long-term COVID-19: Current perspectives and challenges. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 1–18. DOI: 10.3389/fmed.2022.1041236.
- 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.
- Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties. *Radiology*. 2021; 299 (1): E216–218. DOI: 10.1148/radiol.2021204482.
- Garg M., Maralakunte M., Dhooria S. Sequelae of COVID-19 pneumonia: is it correct to label everything as post-COVID lung fibrosis? *J. Postgrad. Med.* 2021; 67 (4): 224–227. DOI: 10.4103/jpgm.jpgm_550_21.
- Cerier E., Lung K., Kurihara C., Bharat A. Lung transplantation in coronavirus-19 patients: what we have learned so far. *Clin. Chest Med.* 2023; 44 (2): 347–357. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.017.
- Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 20 (3): 2557–2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
- Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.2003690-2020.
- Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (21): 2012–2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
- Cao Y., Zhang M., Guo Y., Zhang Y. The overlooked chamber in coronavirus disease 2019. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (6): 3483–3486. DOI: 10.1002/ehf2.12976.
- Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Huston J.H., Maron B.A., French J. et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (11): 1112–1121. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3345.
- Erdem K., Duman A. Pulmonary artery pressures and right ventricular dimensions of post-COVID-19 patients without previous significant cardiovascular pathology. *Heart Lung. J.* 2023; 57: 75–79. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.08.023.
- Wu X., Dong D., Ma D. Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long-term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2793–2799. DOI: 10.12659/msm.896985.
- 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.
- Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology*. 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.2021211396.
- Froidure A., Mahsouli A., Liistro G. et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir. Med.* 2021; 181: 106383. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106383.
- Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
- Tudoran C., Tudoran M., Lazureanu V.E. et al. Factors influencing the evolution of pulmonary hypertension in previously healthy subjects recovering from a SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (22): 5272. DOI: 10.3390/jcm10225272.
- Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities after COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID-19 study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
- Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
- Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023; 78 (2): 191–201. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
- Nabeh O.A., Matter L.M., Khattab M.A., Menshawey E. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021; 71: 1–5. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102082.
- Золотническая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А. и др. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. *Русский медицинский журнал*. 2022; 6 (7): 360–366. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366.
- Царева Н.А. Механизмы развития легочной гипертензии при COVID-19. *Пульмонология*. 2023; 33 (4): 525–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532.
- Vargas Centanaro G., Calle Rubio M., Álvarez-Sala Walther J.L. et al. Long-term outcomes and recovery of patients who survived COVID-19: Lung Injury COVID-19 Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9 (4): ofac098. DOI: 10.1093/ofid/ofac098.
- Cueto-Robledo G., Roldan-Valadez E., Graniel-Palafox L.E. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a review of another sequel of severe post-COVID-19 pneumonia. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023; 48 (8): 101187. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101187.
- Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1275–1287. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.
- Cueto-Robledo G., Porres-Aguilar M., Puebla-Aldama D. et al. Severe pulmonary hypertension: an important sequel after severe post-acute COVID-19 pneumonia. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (3): 101004. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101004.
- Salcin S., Fontem F. Recurrent SARS-CoV-2 infection resulting in acute respiratory distress syndrome and development of pulmonary hypertension: a case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2021; 33: 101314. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101314.
- Taha H.A., Elshafey B.I., Abdullah T.M., Salem H.A. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography. *Egyptian J. Bronchol.* 2023; 17: 27. DOI: 10.1186/s43168-023-00201-w.

Поступила: 05.11.25

Принята к печати: 26.01.26

References

- Oliveira R.K.F., Nyasulu P.S., Iqbal A.A. et al. Cardiopulmonary disease as sequelae of long-term COVID-19: Current perspectives and challenges. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022; 9: 1–18. DOI: 10.3389/fmed.2022.1041236.
- 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.

3. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties. *Radiology*. 2021; 299 (1): E216–218. DOI: 10.1148/radiol.202104482.
4. Garg M., Maralakunte M., Dhooria S. Sequelae of COVID-19 pneumonia: is it correct to label everything as post-COVID lung fibrosis? *J. Postgrad. Med.* 2021; 67 (4): 224–227. DOI: 10.4103/jpgm.jpgm_550_21.
5. Cerier E., Lung K., Kurihara C., Bharat A. Lung transplantation in coronavirus-19 patients: what we have learned so far. *Clin. Chest Med.* 2023; 44 (2): 347–357. DOI: 10.1016/j.ccm.2022.11.017.
6. Vasarmidi E., Tsitoura E., Spandidos D.A. et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (review). *Exp. Ther. Med.* 2020; 20 (3): 2557–2560. DOI: 10.3892/etm.2020.8980.
7. Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features 4 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.
8. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region – case series. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (21): 2012–2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
9. Cao Y., Zhang M., Guo Y., Zhang Y. The overlooked chamber in coronavirus disease 2019. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (6): 3483–3486. DOI: 10.1002/ehf2.12976.
10. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
11. Huston J.H., Maron B.A., French J. et al. Association of mild echocardiographic pulmonary hypertension with mortality and right ventricular function. *JAMA Cardiol.* 2019; 4 (11): 1112–1121. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.3345.
12. Erdem K., Duman A. Pulmonary artery pressures and right ventricular dimensions of post-COVID-19 patients without previous significant cardiovascular pathology. *Heart Lung. J.* 2023; 57: 75–79. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.08.023.
13. Wu X., Dong D., Ma D. Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long-term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2793–2799. DOI: 10.12659/msm.896985.
14. 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.
15. Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology*. 2021; 301 (2): E383–395. DOI: 10.1148/radiol.2021211396.
16. Froidure A., Mahsouli A., Liistro G. et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir. Med.* 2021; 181: 106383. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106383.
17. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4 (1): e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
18. Tudoran C., Tudoran M., Lazureanu V.E. et al. Factors influencing the evolution of pulmonary hypertension in previously healthy subjects recovering from a SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Med.* 2021; 10 (22): 5272. DOI: 10.3390/jcm10225272.
19. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities after COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID-19 study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
20. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
21. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023; 78 (2): 191–201. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
22. Nabeh O.A., Matter L.M., Khattab M.A., Menshawey E. The possible implication of endothelin in the pathology of COVID-19-induced pulmonary hypertension. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2021; 71: 1–5. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102082.
23. Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Kuzubova N.A. et al. [Long-term effects of COVID-19 in patients according to the functional lung imaging in radiation therapy]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2022; 6 (7): 360–366. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366 (in Russian).
24. Tsareva N.A. [Mechanisms of pulmonary hypertension development in COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (4): 525–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-525-532 (in Russian).
25. Vargas Centanaro G., Calle Rubio M., Álvarez-Sala Walther J.L. et al. Long-term outcomes and recovery of patients who survived COVID-19: Lung Injury COVID-19 Study. *Open Forum Infect. Dis.* 2022; 9 (4): ofac098. DOI: 10.1093/ofid/ofac098.
26. Cueto-Robledo G., Roldan-Valadez E., Graniel-Palafox L.E. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a review of another sequel of severe post-COVID-19 pneumonia. *Curr. Probl. Cardiol.* 2023; 48 (8): 101187. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101187.
27. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M. et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (11): 1275–1287. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0.
28. Cueto-Robledo G., Porres-Aguilar M., Puebla-Aldama D. et al. Severe pulmonary hypertension: an important sequel after severe post-acute COVID-19 pneumonia. *Curr. Probl. Cardiol.* 2022; 47 (3): 101004. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2021.101004.
29. Salcin S., Fontem F. Recurrent SARS-CoV-2 infection resulting in acute respiratory distress syndrome and development of pulmonary hypertension: a case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2021; 33: 101314. DOI: 10.1016/j.rmcr.2020.101314.
30. Taha H.A., Elshafey B.I., Abdullah T.M., Salem H.A. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography. *Egyptian J. Bronchol.* 2023; 17: 27. DOI: 10.1186/s43168-023-00201-w.

Received: November 05, 2025

Accepted for publication: January 26, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Прошкина Анна Александровна – ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского, врач-пульмонолог пульмонологического отделения Университетской клинической больницы №4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: proshkina_a_a@staff.sechenov.ru (SPIN-код: 4824-6732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-6638>)

Anna A. Proshkina, Assistant, Pulmonology Department, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Pulmonologist, Pulmonology Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: proshkina_a_a@staff.sechenov.ru (SPIN-code: 4824-6732; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-6638>)

Царева Наталья Анатольевна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (SPIN-код: 7722-8596; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Natalia A. Tsareva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 609-14-00; e-mail: n_tsareva@mail.ru (SPIN-code: 7722-8596; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9357-4924>)

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN-код: 7722-8596; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova, Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Leading Researcher, Laboratory of Functional and Ultrasound Research Methods, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN-code: 7722-8596; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология»; заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Pulmonology; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); Head of Clinical Department, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; Scopus Author ID: 7003292838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Участие авторов

Прошкина А.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста

Царева Н.А. — редактирование текста

Неклюдова Г.В. — статистическая обработка

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования

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

Proshkina A.A. — collection and processing of the material, statistical processing writing the text

Tsareva N.A. — editing the text

Nekludova G.V. — statistical processing

Avdeev S.N. — concept and design of the study

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