

Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение)

И.В.Лещенко¹⁻³ ✉, Т.В.Глушкова²

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ² Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Свердловская область, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

У пациентов, перенесших COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019), регистрируются респираторные жалобы и функциональные нарушения. **Целью** исследования явилась клинико-функциональная оценка респираторной системы в течение 6 мес. наблюдения у больных, перенесших COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени. **Материалы и методы.** В когортное наблюдательное проспективное исследование включены пациенты ($n = 80$), обследованные через 46 (36–60) дней от первых симптомов COVID-19, на 2-м и 3-м этапах – через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней соответственно. На всех этапах анализировались жалобы, уровень одышки, качество жизни с использованием валидизированных опросников, проводился 6-минутный шаговый тест. На 2-м и 3-м этапах оценивались спирометрические показатели, общая емкость легких, диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), данные компьютерной томографии высокого разрешения. **Результаты.** На 1-м этапе исследования 62 % пациентов предъявляли жалобы на усталость, мышечную слабость, 61 % – испытывали одышку различной степени выраженности. К 3-му этапу наблюдения аналогичные жалобы отмечались у 43 и 42 % пациентов соответственно. Установлено преобладание среднетяжелой формы COVID-19 при объеме поражения 35 (25–45) % легочной ткани и тяжелой формы – при поражении 75 (62–75) %. На 2-м этапе уровень $DL_{CO} < 80$ % зарегистрирован у 46 % пациентов при поражении 35 (25–45) % легочной ткани, у 54 % пациентов – при 75 (62–75) %. На 3-м этапе $DL_{CO} < 80$ % диагностирован у 51,9 и 48,1 % пациентов при поражении 35 (25–45) и 75 (62–75) % легких соответственно. Уровень $DL_{CO} < 60$ % определялся у 38,5 и 35,5 % пациентов при среднетяжелом и тяжелом поражении легких на 2-м и 3-м этапах исследования соответственно. **Заключение.** В течение 6 мес. наблюдения после перенесенного COVID-19 отмечается уменьшение частоты предъявляемых жалоб. Через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала заболевания показатель уровня $DL_{CO} < 80$ % установлен у 77 и 87 % пациентов соответственно. У 38,5 и 35,5 % пациентов, перенесших COVID-19 преимущественно в тяжелой форме, определяется $DL_{CO} < 60$ % на 93-й (89–103) и 180-й (135–196) дни соответственно, что является показанием для дальнейшего наблюдения и обследования в постковидном периоде. **Ключевые слова:** постковидный синдром, клинико-функциональные нарушения, диффузионная способность легких, 6-месячное наблюдение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование исследования спонсорами отсутствовало.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено на заседании локального Этического комитета Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность администрации и сотрудникам отделения функциональной и лучевой диагностики Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации за содействие, помощь и поддержку в проведении данного научного исследования.

© Лещенко И.В., Глушкова Т.В., 2022

Для цитирования: Лещенко И.В., Глушкова Т.В. Клинико-функциональная характеристика постковидного периода (6-месячное наблюдение). *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 795–805. DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-6-795-805

Clinical and functional characteristics of the post-COVID period (6-month follow-up)

Igor V. Leshchenko¹⁻³ ✉, Tatyana V. Glushkova²

- ¹ Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia
- ² Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia
- ³ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

Respiratory symptoms and functional disorders are registered in patients who suffered from COVID-19 (*COroNaVirus Disease* 2019). **Aim.** Clinical and functional evaluation of the respiratory system during 6-month follow-up in patients who had moderate and severe COVID-19. **Methods.** 80 patients were included in the cohort observational prospective study. Patients were examined in 46 (36 – 60) days from the onset of symptoms of COVID-19

and in 93 (89 – 103) and 180 (135 – 196) days at the 2nd and 3rd stages respectively. At all stages, symptoms, dyspnea level, and quality of life were analyzed using validated questionnaires, and a 6-minute step test was performed. At the 2nd and 3rd stages, we assessed spirometric parameters, total lung capacity, carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}), and high resolution computed tomography scans of chest organs. **Results.** At the 1st stage of the study, 62% of patients complained of fatigue, muscle weakness, 61% of patients had dyspnea of variable severity. At the 3rd stage of the study, 43% and 42% of patients had the same complaints respectively. The prevalence of moderate COVID-19 form in patients with 35 (25 – 45)% lung damage and severe COVID-19 form with 75 (62 – 75)% of lung damage was established. At the 2nd stage, a $DL_{CO} < 80\%$ level was recorded in 46% of patients with 35 (25 – 45)% lung damage and in 54% of patients with 75 (62 – 75)%. At the 3rd stage, $DL_{CO} < 80\%$ was diagnosed in 51.9% and 48.1% of patients with of 35 (25 – 45)% and 75 (62 – 75)% lung damage respectively. The level of $DL_{CO} < 60\%$ was found in 38,5% and 35,5% of patients with moderate and severe lung damage at the 2nd and 3rd stages of the study respectively. **Conclusion.** The symptoms were reported less frequently during the 6-month follow-up after COVID-19. 77% and 87% of patients had $DL_{CO} < 80\%$ in 93 (89 – 103) and 180 (135 – 196) days after the disease onset, respectively. 38.5% and 35.5% of those patients, predominantly having suffered COVID-19 in severe form, had $DL_{CO} < 60\%$ at 93 (89 – 103) and 180 (135 – 196) days, respectively. This calls for a continuous observation and regular examinations after COVID-19.

Key words: postcovid-19 syndrome, clinical and functional impairment, pulmonary diffusion capacity, 6-month follow-up.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was not sponsored.

Ethical review. The study was approved at the meeting of the local Ethics Committee of the Ural Research Institute of Phthiopulmonology – a branch of National Medical Research Phthiopulmonology and Infectious Diseases Center, Healthcare Ministry of Russia. Written informed consent for participation in the study was obtained from each patient.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Administration and the staff of the functional and radiology departments of the Ural Federal Research Institute of Phthiology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthiology, Pulmonology and Infectious Diseases under the Ministry of Healthcare of Russia for assistance and support in conducting this scientific study. Finally, we are very grateful to patients who had suffered from the pandemic and yet were willing to help in our study.

© Leshchenko I.V., Glushkova T.V., 2022

For citation: Leshchenko I.V., Glushkova T.V. Clinical and functional characteristics of the post-covid period (6-month follow-up). *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 795–805 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022–32-6-795-805

Пандемия COVID-19 (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), способствует формированию популяции пациентов с сохраняющимися клиническими, функциональными и рентгенологическими изменениями в легких [1–4]. Распространенность респираторных жалоб, преимущественно представленных одышкой и кашлем, колеблется от 2 до 81 % [5–12]. Функциональные и рентгенологические нарушения респираторной системы определяются как при завершении стационарного лечения, так и в отсроченном периоде [11–13].

Целью исследования явилась клинико-функциональная оценка респираторной системы в течение 6 мес. наблюдения у больных, перенесших COVID-19 средней и тяжелой формы.

Материалы и методы

Когортное наблюдательное проспективное исследование проводилось на базе Уральского научно-исследовательского института – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с мая 2021 г. по февраль 2022 г.

Критерии включения:

- взрослые больные, перенесшие COVID-19 средней и тяжелой степени, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции, завершившие стационарное лечение в инфекционном госпитале;
- поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Критерии исключения:

- наличие хронических респираторных заболеваний в анамнезе и на момент осмотра;

- декомпенсация имеющихся хронических заболеваний;
- отсутствие согласия пациента на участие в исследовании.

В исследование включены выжившие пациенты ($n = 80$; средний возраст – 61 (55–67) год), перенесшие COVID-19 и завершившие стационарное лечение в инфекционном госпитале.

Каждый больной подписал письменное информированное согласие.

Дизайн исследования одобрен на заседании локального этического комитета и включал 3 этапа.

При решении вопроса о включении пациентов в проспективное исследование через 46 (36–60) дней (1-й этап) от первых симптомов заболевания выполнялся первичный осмотр, при этом проводились следующие мероприятия:

- сбор жалоб в соответствии с опросником *C.Huang et al.* [2] и анамнестических сведений, полученных из выписных эпикризов инфекционных госпиталей, у больных, завершивших стационарное лечение;
- анализ данных КТВР легких (совместно с рентгенологом), представленных на CD-диске;
- анкетирование с использованием модифицированных шкал одышки Медицинского исследовательского совета (*Modified Medical Research Council Dyspnea Scale – mMRC*), Борга (*modified 0–10 Borg scale*), опросника качества жизни EQ-5D-3L (русская версия) [14–16];
- измерение уровня насыщения кислородом гемоглобина капиллярной крови (SpO_2) при дыхании окружающим воздухом методом пульсоксиметрии в покое и после 6-минутного шагового теста, проводимого в соответствии с установленными требованиями [17].

Через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала острых симптомов COVID-19 в соответствии с объе-

мом исследований, выполненных на 1-м этапе, проводились 2-й и 3-й этапы обследования, на которых дополнительно проводились спирометрия, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких (ДСЛ) по монооксиду углерода (DL_{CO}), выполненной методом однократного вдоха с задержкой дыхания, согласно требованиям к проведению функциональных исследований респираторной системы в период пандемии COVID-19 [18–21]. КТВР легких выполнялась на 2-м и / или 3-м этапах.

Результаты рентгенологических исследований анализировались сертифицированным рентгенологом с использованием программного обеспечения, предназначенного для просмотра изображений стандарта DICOM PACS—*RadiAnt* DICOM Viewer (русская версия).

Объем поражения легочной ткани в остром периоде COVID-19 на момент госпитализации в инфекционный госпиталь оценивался согласно адаптированной «эмпирической» визуальной шкале, рекомендованной к использованию Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [22–24].

В зависимости от объема поражения легочной ткани по данным КТВР (I–II и III–IV степени) больные

были распределены на 2 группы согласно классификации, в соответствии с данными, указанными в выписном эпикризе по завершении стационарного лечения. Объем поражения легких составил 35 (25–45) % – при I–II степени поражения и 75 (62–75) % – при III–IV.

Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Обращает на себя внимание неполное соответствие тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легочной ткани, т. к. КТВР легких выполнялась только в начале клинических проявлений COVID-19 и не повторялась в течение острого периода заболевания (рис. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы *StatTech* v. 2.8.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе обследуемых пациентов < 50) и критерия Колмогорова–Смирнова (при числе обследуемых > 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью ме-

Таблица 1
Характеристика пациентов; n (%)

Table 1
Characteristics of the patients; n (%)

Характеристика больных	Общая группа <i>n</i> = 80	Объем поражения легочной ткани по данным КТВР ОГК на основании адаптированной «эмпирической» визуальной шкалы, % [22–24]		<i>P</i> ₁₋₂
		35 (25–45)	75 (62–75)	
		<i>n</i> = 37 (1)	<i>n</i> = 43 (2)	
Пол:				
• женский	51 (63,7)	26 (70,3)	25 (58,1)	
• мужской	29 (36,2)	11 (29,7)	18 (41,9)	
Курение в настоящем	10 (12,5)	5 (13,5)	5 (11,6)	
Курение в прошлом	21 (26,2)	9 (24,3)	12 (27,9)	
Артериальная гипертензия	53 (66,2)	25 (67,6)	28 (65,1)	
Сахарный диабет	15 (18,8)	5 (13,5)	10 (23,3)	
Кардиоваскулярные заболевания	8 (10,0)	2 (5,4)	6 (14,0)	
Цереброваскулярные заболевания	4 (5,0)	2 (5,4)	2 (4,7)	
ЗНО в анамнезе	2 (2,5)	1 (2,7)	1 (2,3)	
Хроническая болезнь почек	5 (6,2)	2 (5,4)	3 (7,0)	
ИМТ ≥ 30,0 кг / м ²	39 (48,8)	17 (45,9)	22 (51,2)	
Среднетяжелая форма	44 (55)	29 (78,4)	15 (34,9)	
Тяжелая форма	36 (45)	8 (21,6)	28 (65,1)	
Необходимость кислородотерапии	74 (92,5)	39 (88,6)	35 (97,2)	
Высокопоточная кислородотерапия	18 (22,5)	4 (10,8)	14 (32,6)	0,031
НИВЛ	1 (1,2)		1 (2,8)	
ИВЛ	1 (1,2)		1 (2,8)	

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; ИМТ – индекс массы тела; ЗНО – злокачественное образование; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких; *p* – достоверные различия (< 0,05).

Note: *p*, significant differences (< 0.05).

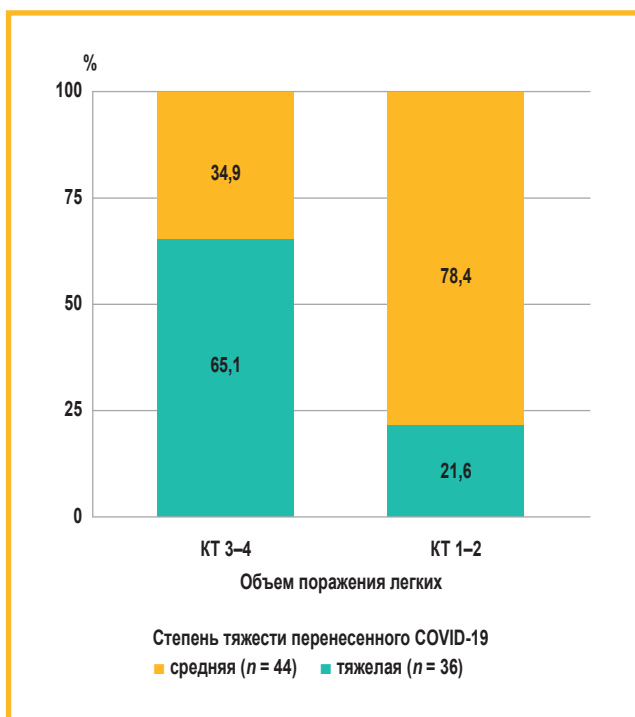


Рис. 1. Соотношения степени тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легочной ткани в остром периоде заболевания (по данным компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки на основании адаптированной «эмпирической» визуальной шкалы [22–24])
Примечание. КТ – компьютерная томография.

Figure 1. Dependence of COVID-19 severity and lung damage volume (based on high-resolution computed tomography of chest organs and an adapted “empirical” visual scale [22 – 24])

дианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей (*Q1–Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений (*n*) и процентных долей (%). Сравнение 2 групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления > 10). Расчет отношения шансов (ОШ) проведен с использованием 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При отсутствии статистически значимых различий значение $p = NS$.

Результаты

На рис. 1 представлены показатели соотношения тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легочной ткани в остром периоде заболевания.

Установлено, что риск развития тяжелой формы COVID-19 при поражении легких в объеме 35 (25–45) % в 6,8 раза ниже по сравнению с таковым при поражении 75 (62–75) % (ОШ – 0,148; 95%-ный ДИ – 0,054–0,403; $p < 0,001$) (χ^2 Пирсона).

Жалобы и качество жизни наблюдаемых пациентов

Динамика жалоб у наблюдаемых пациентов на всех этапах обследования отражена на рис. 2.

Установлено, что на 1-м этапе исследования наиболее частыми жалобами у обследованных пациентов

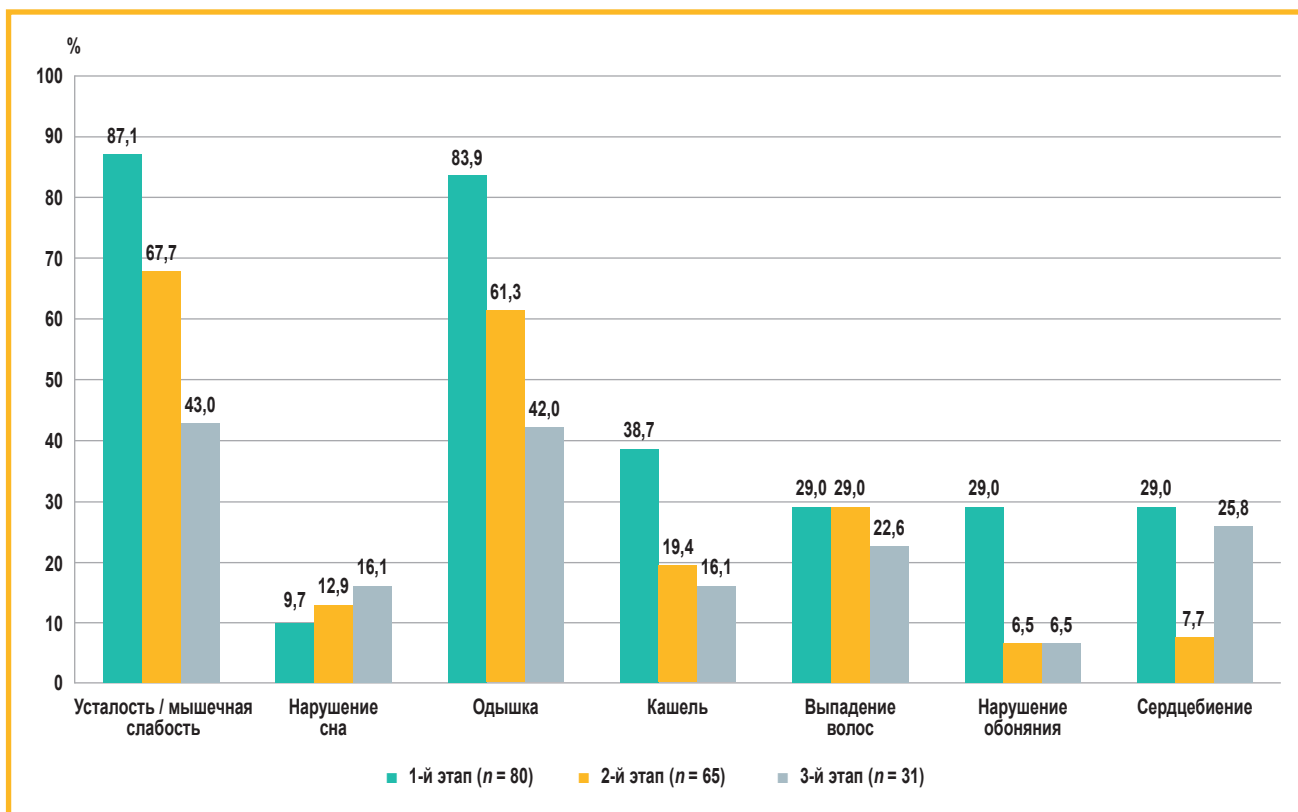


Рис. 2. Динамика жалоб у пациентов, перенесших COVID-19, на всех этапах обследования

Figure 2. Dynamics of symptoms in patients who underwent COVID-19 at all stages of the study

были усталость, мышечная слабость и одышка, которые также преобладали на 2-м и 3-м этапах.

Статистически значимых различий по оцениваемым жалобам между пациентами с поражением легких I–II и III–IV степени по данным КТ на всех этапах исследования не получено. Результаты субъективной оценки одышки пациентами по mMRC представлены в табл. 2.

Анкетирование пациентов для оценки качества жизни в постковидном периоде проводилось на всех этапах исследования. На всех этапах исследования одышка по шкале mMRC преимущественно соответствовала легкой степени независимо от объема поражения легких (35 (25–45) и 75 (62–75) %) ($p = NS$).

При включении в исследование одышка по шкале Борга у пациентов соответствовала преимущественно 3 баллам, по завершении периода наблюдения —

2 баллам, независимо от объема поражения легочной ткани.

По данным опросника EQ-5D-3L отмечается тенденция к улучшению качества жизни пациентов от 1-го к 3-му этапу, независимо от объема поражения легких в остром периоде COVID-19. Средняя оценка состояния здоровья по 100-балльной шкале (опросник EQ-5D-3L) составила 70 (50–80) баллов на 1-м этапе обследования и 75 (60–85) и 70 (60–90) баллов — на 2-м и 3-м этапах соответственно, что указывает на отсутствие значимой положительной динамики в самочувствии больных, независимо от объема поражения легких.

Проба с физической нагрузкой

При включении пациентов в исследование пройденная дистанция при выполнении 6-минутного

Таблица 2
Характеристика одышки по шкале mMRC в динамике; n (%)

Table 2
Changes in characteristics of dyspnea on the mMRC scale over time; n (%)

Одышка по mMRC, баллы [14]	1-й этап			2-й этап			3-й этап		
	общая группа	объем поражения легких, %		общая группа	объем поражения легких, %		общая группа	объем поражения легких, %	
		35 (25–45)	75 (62–75)		35 (25–45)	75 (62–75)		35 (25–45)	75 (62–75)
	$n = 80$	$n = 37$	$n = 43$	$n = 65$	$n = 32$	$n = 33$	$n = 31$	$n = 16$	$n = 15$
0	15 (18,8)	8 (21,6)	7 (16,3)	22 (33,8)	9 (28,1)	13 (39,4)	10 (31,0)	5 (31,3)	5 (33,3)
1	36 (45,0)	16 (43,2)	20 (46,5)	29 (44,6)	16 (50,0)	13 (39,4)	17 (54,8)	8 (50,0)	9 (60,0)
2	19 (23,8)	9 (24,3)	10 (23,3)	12 (18,5)	6 (18,8)	6 (18,2)	3 (9,7)	2 (12,5)	1 (6,7)
3	9 (11,2)	4 (10,8)	5 (11,6)	2 (3,1)	1 (3,1)	1 (3,0)	1 (3,1)	1 (6,2)	0
4	1 (1,2)	0	1 (2,3)	0	0	0	0	0	0

Примечание. mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) – модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета [14].

Таблица 3
Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов на 2-м и 3-м этапах исследования в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19; Me (Q1–Q3)

Table 3
Functional respiratory parameters at the 2nd and 3rd stages of the study, depending on the severity of COVID-19; Me (Q1–Q3)

	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % _{доп.}	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % _{доп.}	ОЕЛ, л	ОЕЛ, % _{доп.}	DL _{CO} , % _{доп.}	DL _{CO} < 80 % _{доп.}	DL _{CO} / V _A , % _{доп.}
2-й этап									
Средняя ($n = 36$) (1)	3 (2–3)	107 (97–124)	3 (2–4)	107 (101–124)	5 (4–6)	96 (83–109)	72 (65–83)	66 (56–71) ($n = 24$)	82 (76–90)
Тяжелая ($n = 29$) (2)	2 (2–3)	100 (94–116)	2 (2–3)	104 (84–115)	4 (3–5)	79 (68–91)	56 (45–70)	52 (44–64) ($n = 26$)	75 (67–82)
P_{1-2}						0,002	0,001	0,011	0,004
3-й этап									
Средняя ($n = 16$) (1)	2 (2–3)	103 (91–118)	3 (3–4)	108 (102–126)	5 (4–5)	93 (82–103)	70 (62–73)	66 (59–71) ($n = 15$)	84 (81–79)
Тяжелая ($n = 15$) (2)	3 (2–3)	105 (98–111)	3 (3–4)	107 (95–111)	5 (4–6)	88 (82–100)	60 (54–70)	50 (47–59) ($n = 12$)	77 (74–81)
P_{1-2}								0,04	0,027

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; P_{1-2} – межгрупповые различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: p_{1-2} , the differences are statistically significant ($p < 0.05$).

шагового теста дистанция составила 436 (340–509) и 388 (292–484) м для пациентов с поражением легких 35 (25–45) и 75 (62–75) % соответственно ($p = NS$), на 3-м этапе для пациентов с аналогичным поражением легких – 424 (377–489) и 413 (376–512) м соответственно ($p = NS$). На всех этапах исследования независимо от объема поражения легочной ткани медиана (Me) SpO_2 составляла нормальные значения.

Функциональная характеристика

Результаты функционального обследования в динамике в зависимости от тяжести перенесенного заболевания приведены в табл. 3 и на рис. 3.

Спирометрические показатели в течение всего времени наблюдения у пациентов в постковидном периоде, независимо от тяжести перенесенного COVID-19 и объема поражения легких, сохранялись в пределах нормальных значений (табл. 3, 4).

Нарушения ДСЛ ($DL_{CO} < 80\%$) через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала острой фазы COVID-19 (2-й и 3-й этапы) зарегистрированы у 50 (77 %) и 27 (87 %) перенесших COVID-19 среднетяжелой и тяжелой формы. На рис. 2 представлены соотношения уровня DL_{CO} и тяжести перенесенного COVID-19 на 93-й (89–103) день от начала острого периода болезни. У пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, установлены более низкие показатели DL_{CO} по сравнению с таковыми при среднетяжелой форме COVID-19 ($p < 0,05$).

Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов на 2-м и 3-м этапах исследования в зависимости от объема поражения легких приведены в табл. 4.

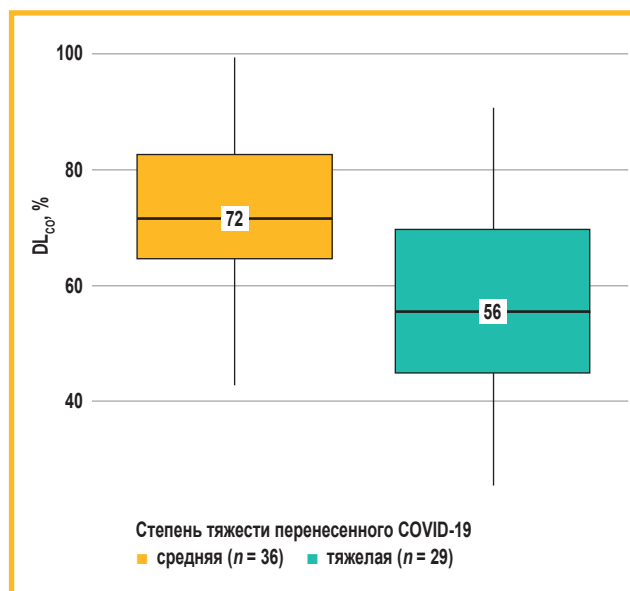


Рис. 3. Соотношение уровня DL_{CO} и тяжести перенесенного COVID-19 через 93 (89–103) дня от первых симптомов COVID-19
Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

Figure 3. Dependence of DL_{CO} on the severity of COVID-19 after 93 (89–103) days from the onset of symptoms of COVID-19

На 2-м этапе исследования у пациентов, перенесших COVID-19 со значительным поражением легких (75 (62–75) %), определялись более низкие показатели DL_{CO} по сравнению с таковыми при поражении 35 (25–45) % ($p = 0,045$). На 3-м этапе уровень DL_{CO} сохранялся ниже должных значений независимо от объема поражения легких и статистически не различался между группами.

Таблица 4
Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов на 2-м и 3-м этапах исследования в зависимости от объема поражения легких в остром периоде COVID-19; Me (Q1–Q3)

Table 4
Functional respiratory parameters at the 2nd and 3rd stages of the study depending on the volume of lung damage in the acute period of COVID-19; Me (Q1–Q3)

Объем поражения легких по данным КТ	ОФВ ₁ , л	ОФВ ₁ , % _{допж.}	ФЖЕЛ, л	ФЖЕЛ, % _{допж.}	ОЕЛ, л	ОЕЛ, % _{допж.}	DL_{CO} , % _{допж.}	$DL_{CO} < 80$, % _{допж.}	DL_{CO} / V_A , % _{допж.}
2-й этап									
35 (25–45) % (n = 32) (1)	3 (2–3)	106 (98–121)	3 (2–4)	109 (101–123)	5 (4–6)	96 (81–106)	71 (57–81)	65 (56–72) (n = 23)	81 (75–87)
75 (62–75) % (n = 33) (2)	3 (2–3)	100 (86–121)	3 (2–3)	104 (86–118)	4 (4–5)	80 (69–97)	63 (45–72)	54 (43–66) (n = 27)	76 (67–88)
p_{1-2}	–	–	–	–	–	0,042	0,045	0,025	–
3-й этап									
35 (25–45) % (n = 16) (1)	3 (2–3)	105 (96–111)	3 (3–4)	108 (103–111)	5 (4–6)	96 (83–103)	69 (56–73)	64 (56–72) (n = 14)	80 (77–87)
75 (62–75) % (n = 15) (2)	3 (2–3)	105 (97–117)	3 (3–4)	106 (94–119)	5 (4–5)	92 (81–98)	63 (58–71)	56 (48–66) (n = 13)	81 (78–87)
p_{1-2}	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_A – альвеолярный объем; КТ – компьютерная томография; p_{1-2} – межгрупповые различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: p_{1-2} , the differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Таблица 5
Характеристика больных с $DL_{CO} < 60\%$
на 2-м и 3-м этапах исследования

Table 5
Characteristics of patients with $DL_{CO} < 60\%$
at the 2nd and 3rd stage of the study

Степень тяжести COVID-19	2-й этап	3-й этап
	n = 25	n = 11
Средняя, n	7	4
Тяжелая, n	18	7
Степень поражения легких по данным КТВР, %:		
• I-II	37 (21-49), n = 10	32 (16-49), n = 5
• III-IV	75 (75-82), n = 15	75 (75-80), n = 6

Примечание: КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

По результатам анализа частоты значительных нарушений ДСЛ показано, что снижение $DL_{CO} < 60\%$ определялось у 38,5 и 35,5 % больных на 2-м и 3-м этапах соответственно (табл. 5).

В течение 6 мес. наблюдения установлено, что значительное снижение ДСЛ наблюдается у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, и сопровождается значительным объемом поражения легких.

Обсуждение

В обзоре 54 статей, выполненном *J.D. Pierce et al.* и посвященном проблеме постковидного синдрома, выделены несколько патофизиологических путей, реализуемых у пациентов ($n = 27\,929$), инфицированных SARS-CoV-2 [25]. Подчеркивается, что после острого периода COVID-19 > 10 % пациентов продолжают испытывать симптомы со стороны различных органов и систем, расцениваемые как проявление постковидного синдрома [25]. При этом возможными причинами развития длительных симптомов после острого периода COVID-19 являются:

- вирусное повреждение, оксидативный стресс;
- иммунологические нарушения;
- воспалительные реакции [25].

Знание патофизиологических процессов, развивающихся при COVID-19, позволяет понимать причины формирования осложнений в постковидном периоде, а также прогнозировать их развитие и совершенствовать методы диагностики.

Через 46 (36–60) дней после острых симптомов заболевания у 61 и 62 % пациентов преобладали жалобы на усталость и / или мышечную слабость и одышку с дальнейшей регрессией через 180 (135–196) дней от начала острого периода до 43 и 42 % соответственно. Эти данные совпадают с таковыми опубликованных результатов метаанализа 68 исследований, согласно которым, 32 % пациентов испытывают усталость через ≥ 12 нед. после перенесенного COVID-19 [26]. В то же время *S. Huang et al.* сообщают о 1 038 (63 %) из 1 655 пациентов, предъявляющих жалобы на усталость или мышечную слабость через 6 мес. наблюдения [2]. По мнению *M.N. Soares et al.*, причины развития жалоб на усталость и мышечную слабость

у пациентов, перенесших COVID-19, обусловлены повреждением скелетных мышц, вызванным системными воспалительными реакциями, гиподинамией, гипоксемией, истощением, вирусной инфильтрацией в скелетной мускулатуре и иммунными нарушениями [27]. По данным систематического обзора 63 исследований ($n = 257\,348$), распространенность одышки в течение 3–6 мес. после острых симптомов COVID-19 составляет 25 % [28]. *S. Huang et al.* сообщается об отсутствии одышки у 1 196 (74 %) пациентов и легкой одышке у 419 (26 %) больных через 186 (175–199) дней от первых симптомов заболевания [2].

При оценке качества жизни у наблюдаемых пациентов отмечено улучшение оцениваемых параметров через 180 (135–196) дней заболевания, независимо от тяжести и объема поражения легочной ткани. По данным систематического обзора 12 исследований сообщается об ухудшении качества жизни в течение ≥ 4 –12 нед. после перенесенного COVID-19 преимущественно у женщин, перенесших заболевание в тяжелой форме [29].

При исследовании респираторной функции у пациентов на 2-м и 3-м этапах показано отсутствие нарушений со стороны спирометрических показателей. Полученные результаты аналогичны таковым данным, полученным при функциональном обследовании пациентов ($n = 83$), не нуждающихся в проведении инвазивной вентиляции легких во время острого периода COVID-19, через 3, 6, 9 и 12 мес. [11]. В то же время уровень $DL_{CO} < 80\%$ долж. на 2-м и 3-м этапах исследования установлен у 50 (77 %) и 27 (87 %) пациентов соответственно, что согласуется с результатами наблюдения за пациентами ($n > 1\,200$) в течение 1 года, проведенного *L. Huang et al.*, по данным которого продемонстрировано увеличение числа пациентов с $DL_{CO} < 80\%$ долж. к концу наблюдения [30].

При поражении легких 75 (62–75) %, а также при тяжелой форме COVID-19 показано достоверное снижение уровня DL_{CO} по сравнению с таковым у пациентов, перенесших заболевание в среднетяжелой форме и с поражением легких в объеме 35 (25–45) % через 93 (89–103) дня от первых симптомов заболевания.

При тяжелой форме COVID-19 уровень DL_{CO} у наблюдаемых пациентов через 93 (89–103) дня составил 56 (45–70) %, что согласуется с данными *J. González et al.*, полученными через 3 мес. у пациентов ($n = 62$), перенесших COVID-19 критической степени ($DL_{CO} = 67,8 \pm 12,5\%$) [31]. По данным 6-месячного наблюдения ($n = 481$) *B. Safont et al.* отмечено снижение уровня $DL_{CO} < 80\%$ через 60 и 180 дней у 54,6 и 47 % пациентов соответственно [32]. Выводы, полученные по данным систематического обзора и публикаций о функциональных нарушениях в постковидном периоде, подтверждают полученные результаты о нарушениях DL_{CO} [25, 33].

Спустя 3–6 мес. от острых симптомов заболевания, на 2-м и 3-м этапах исследования, у 38,5 и 35,5 % обследованных отмечены среднетяжелые и тяжелые нарушения ДСЛ соответственно.

D.R. Aul et al. через 6 нед. после завершения стационарного лечения показано снижение уровня DL_{CO}

до 59 (52,7–67,8) % у 9,3 % из 123 пациентов с остаточными изменениями в легочной ткани после перенесенного COVID-19, расцененными как фиброз [34]. В то же время у пациентов без аналогичных изменений в легочной ткани продемонстрировано $DL_{CO} = 70,4$ (58,7–79,6) % [34]. Эти данные подтверждены *A. Fortini et al.* Так, показано, что клинически значимое восстановление ДСЛ (> 10 %) в течение 1 года наблюдения регистрируется у 65 % из 17 пациентов, перенесших COVID-19, в то время как при более тяжелых нарушениях отмечается слабая положительная динамика [35].

По мнению *P. Laveneziana et al.*, причинами, приводящими к снижению уровня DL_{CO} и общей емкости легких, являются следующие патоморфологические процессы, инициируемые SARS-CoV-2:

- микрососудистые нарушения с изменениями в интерстиции легочной ткани;
- альвеолярное повреждение, способствующее потере альвеолярных пространств;
- снижение альвеолярного объема (V_A) за счет изменения механических свойств легких и грудной клетки [36].

S. Wu et al. установлено, что отслойка альвеолярного эпителия от базальной мембраны в остром периоде COVID-19 приводит к нарушению альвеолярной архитектоники в виде неравномерного распределения альвеолярного эпителия, расширению межальвеолярных перегородок за счет отложения волокон коллагена, что способствует уменьшению альвеолярного пространства [37].

Известно, что развитие острого респираторного дистресс-синдрома, а также гипероксия, возникающая вследствие дополнительной респираторной поддержки у пациентов с COVID-19, являются неблагоприятными факторами риска развития необратимых изменений в легочной ткани в постковидном периоде [38, 39].

Кроме того, на 2-м и 3-м этапах отмечено снижение значения соотношения DL_{CO} / V_A у пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме и с поражением легких в объеме 75 (62–75) % (на 2-м этапе). Коэффициент переноса (K_{CO}), с математической точки зрения выраженный как DL_{CO} / V_A , представляет собой константу скорости поглощения монооксида углерода из альвеолярного газа [36]. Его значение зависит в основном от толщины и площади альвеолярной капиллярной мембраны, объема циркулирующей крови в легочных капиллярах и вентилируемых альвеолах, а также уровня содержания гемоглобина в крови альвеолярных капилляров [39]. Уровень DL_{CO} определяется значениями V_A и K_{CO} [36]. *P. Laveneziana et al.* подчеркивается, что значение DL_{CO} отражает лишь общую оценку газообмена в легких, в то время как для оценки состояния альвеолокапиллярной мембраны требуются более усовершенствованные методы исследования [36].

Последствия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS в 2003 г., свидетельствуют о длительных функциональных нарушениях дыхательной системы у выживших боль-

ных [40]. По данным *J. C. Ngai et al.* установлено, что через 24 мес. от начала заболевания снижение уровня $DL_{CO} < 80$ % сохраняется у 43,6 % из 55 пациентов [40].

Учитывая отсутствие нормализации уровня DL_{CO} у наблюдаемых пациентов к окончанию исследования, можно предположить формирование необратимых патологических изменений в тканях легких, включающих как паренхиматозные нарушения, так и изменения микроциркуляции, в первую очередь у лиц, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, и при поражении легких в объеме 75 (62–75) %.

Заключение

Показано, что в течение 6 мес. наблюдения у незначительного числа пациентов сохраняются усталость, мышечная слабость и легкая одышка. В то же время через 93 (89–103) и 180 (135–196) дней от начала заболевания показатель $DL_{CO} < 80$ % установлен у 77 и 87 % пациентов соответственно, среди которых у 38,5 и 35,5 % пациентов, перенесших COVID-19 преимущественно тяжелой степени, определяются среднетяжелые и тяжелые нарушения ДСЛ ($DL_{CO} < 60$ %) на 93-й (89–103) и 180-й (135–196) дни соответственно. Таким образом, у пациентов с сохраняющимися выраженными нарушениями ДСЛ в течение 6 мес. после перенесенного заболевания требуются специально разработанные реабилитационные мероприятия, а также дальнейшее клинико-функциональное и рентгенологическое наблюдение.

Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic/Situation dashboard. 2021. Доступно на: <https://covid19.who.int/>
2. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
3. National institute for health and care excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188
4. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587.
5. Montani D., Savale L., Noel N. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210185. DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.
6. 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.
7. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS. One*. 2020; 15 (10): e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570.
8. 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.
9. The writing committee for the COMEBAC study group, Morin L., Savale L. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021; 325 (15): 1525–1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.

10. Ghosn J., Piroth L., Epaulard O. et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (7): 1041.e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.
11. 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.
12. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
13. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022; 77: 103590. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103590.
14. Mahler D.A., Wells C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988; 93 (3): 580–586. DOI: 10.1378/chest.93.3.580.
15. Johnson M.J., Close L., Gillon S.C. et al. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (6): 1861–1864. DOI: 10.1183/13993003.02089-2015.
16. Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S. et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual. Life Res.* 2021; 30 (7): 1997–2007. DOI: 10.1007/s11136-021-02804-6.
17. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
18. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
19. 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.
20. 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/ajrccm.201908-1590ST.
21. Российское респираторное общество. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1. (19.05.2020). Доступно на: https://spulmo.ru/upload/rekomendacii_rosso_fvd_COVID_19_rev1_1_01062020.pdf
22. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship Diamond Princess with coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/rct.2020200110.
23. Морозов С. П., Проценко Д. Н., Сметанина С. И. и др., ред. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ-2020-1. М.: Департамент здравоохранения города Москвы; 2020. Доступно на: <https://niioz.ru/upload/iblock/19e/19e3e-d390740eaa8ffe5f853f3d7e032.pdf>
24. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
25. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. et al. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022; 71 (2): 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
26. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
27. Soares M.N., Eggebusch M., Naddaf E. et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute COVID-19 and post-acute sequelae of COVID-19. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022; 13 (1): 11–22. DOI: 10.1002/jcsm.12896.
28. Alkodaym M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
29. Poudel A.N., Zhu S., Cooper N. et al. Impact of COVID-19 on health-related quality of life of patients: a structured review. *PLoS. One*. 2021; 16 (10): e0259164. DOI: 10.1371/journal.pone.0259164.
30. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
31. González J., Benítez I.D., Carmona P. et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest*. 2021; 160 (1): 187–198. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.062.
32. Safont B., Tarraso J., Rodriguez-Borja E. et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (2): 142–149. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.
33. Лешенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662.
34. Aul D.R., Gates D.J., Draper D.A. et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2021; 188: 106602. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106602.
35. Fortini A., Rosso A., Cecchini P. et al. One-year evolution of DL_{CO} changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome. *Infection*. 2022; 50 (2): 513–517. DOI: 10.1007/s15010-022-01755-5.
36. Laveneziana P., Sesé L., Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe (Sheff.)*. 2021; 17 (3): 210065. DOI: 10.1183/20734735.0065-2021.
37. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
38. Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl. Res.* 2022; 241: 13–24. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.09.001.
39. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (1): L12–16. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2020.
40. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. 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.

Поступила: 10.06.22
Принята к печати: 04.10.22

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic/Situation dashboard. 2021. Доступно на: <https://covid19.who.int/>
2. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
3. National institute for health and care excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: NICE; 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188
4. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587 (in Russian).

5. Montani D., Savale L., Noel N. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (163): 210185. DOI: 10.1183/16000617.0185-2021.
6. 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.
7. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS. One.* 2020; 15 (10): e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570.
8. 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.
9. The writing committee for the COMEBAC study group, Morin L., Savale L. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021; 325 (15): 1525–1534. DOI: 10.1001/jama.2021.3331.
10. Ghosn J., Piroth L., Epaulard O. et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (7): 1041.e1–1041.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.03.012.
11. 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.
12. Mo X., Jian W., Su Z. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
13. Hama Amin B.J., Kakamad F.H., Ahmed G.S. et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. 2022; 77: 103590. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103590.
14. Mahler D.A., Wells C.K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988; 93 (3): 580–586. DOI: 10.1378/chest.93.3.580.
15. Johnson M.J., Close L., Gillon S.C. et al. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (6): 1861–1864. DOI: 10.1183/13993003.02089-2015.
16. Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S. et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. *Qual. Life Res.* 2021; 30 (7): 1997–2007. DOI: 10.1007/s11136-021-02804-6.
17. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (1): 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
18. Holland A.E., Spruit M.A., Troosters T. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1428–1446. DOI: 10.1183/09031936.00150314.
19. 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).
20. 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.
21. 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).
22. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship Diamond Princess with coronavirus disease (COVID-19). *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/rct.2020200110.
23. Morozov S. P., Protzenko D. N., Smetanina S. et al., eds. [Radiodiagnosis of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint No ЦД2020-I. Moscow: Department of Health of the City of Moscow; 2020. Available at: <https://nioz.ru/upload/iblock/19e/19e3ed390740ea8ffe5f853f-3d7e032.pdf> (in Russian).
24. Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 15 (February 22, 2022)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (in Russian).
25. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. et al. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs. Res.* 2022; 71 (2): 164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
26. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022; 101: 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
27. Soares M.N. Eggelbusch M., Naddaf E. et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute COVID-19 and post-acute sequelae of COVID-19. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022; 13 (1): 11–22. DOI: 10.1002/jcsm.12896.
28. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657–666. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
29. Poudel A.N., Zhu S., Cooper N. et al. Impact of COVID-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PLoS. One.* 2021; 16 (10): e0259164. DOI: 10.1371/journal.pone.0259164.
30. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
31. González J., Benítez I.D., Carmona P. et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest.* 2021; 160 (1): 187–198. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.062.
32. Safont B., Tarraso J., Rodriguez-Borja E. et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge. *Arch. Bronconeumol.* 2022; 58 (2): 142–149. DOI: 10.1016/j.arbres.2021.08.014.
33. Leshchenko I.V., Glushkova T.V. [Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 653–662. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662 (in Russian).
34. Aul D.R., Gates D.J., Draper D.A. et al. Complications after discharge with COVID-19 infection and risk factors associated with development of post-COVID pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2021; 188: 106602. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106602.
35. Fortini A., Rosso A., Cecchini P. et al. One-year evolution of DL_{CO} changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome. *Infection.* 2022; 50 (2): 513–517. DOI: 10.1007/s15010-022-01755-5.
36. Laveneziana P., Sesé L., Gille T. Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe (Sheff.)*. 2021; 17 (3): 210065. DOI: 10.1183/20734735.0065-2021.
37. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
38. Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl. Res.* 2022; 241: 13–24. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.09.001.
39. Hanidziar D., Robson S.C. Hyperoxia and modulation of pulmonary vascular and immune responses in COVID-19. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2021; 320 (1): L12–16. DOI: 10.1152/ajplung.00304.2020.
40. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al. 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.

Received: June 10, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center

for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Глушкова Татьяна Валерьевна — врач-пульмонолог Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Tatyana V. Glushkova, Pulmonologist, Ural Federal Research Institute of Phthisiology and Pulmonology — A Branch of National Medical Research Center for Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 333-44-33; e-mail: pulmonology@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5693-5097>)

Участие авторов

Лещенко И.В. — научное руководство, написание текста рукописи, обсуждение и редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи (50 %)

Глушкова Т.В. — обзор материала по теме статьи, набор материала, подготовка базы данных, статистическая обработка базы данных, написание текста рукописи (50 %)

Authors Contribution

Leshchenko I.V. — scientific guidance, writing the text of the manuscript, discussion and editing of the text of the manuscript, final approval of the manuscript for publication (50%)

Glushkova T.V. — review of material on the topic of the article, collection of material, preparation of the database, statistical processing of the database, writing the text of the manuscript (50%)