

Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара

А.В. Черняк^{1,2} ✉, М.Х. Мустафина^{1,3}, Ж.К. Науменко^{1,2}, Е.Н. Калманова², К.А. Зыков^{1,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

³ 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

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Резюме

В отдаленные периоды после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) при морфологическом исследовании наблюдаются нарушения микроциркуляции в сочетании с мелкими участками повреждения легких. В связи с этим следует оценивать состояние респираторной функции уже после перенесенной НКИ. **Целью** исследования явилось изучение динамики нарушений респираторной функции у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, с помощью комплексного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста) через 1 год после выписки из стационара. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 60$: 38 мужчин, 22 женщины; возраст – 39–80 лет) с диагностированным интерстициальным процессом в легких вследствие перенесенной НКИ. У всех пациентов дважды выполнялось комплексное обследование ФВД (спирометрия, бодиплетизмография и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO})) – через 1–6 мес. (1-й визит) и 12–24 мес. (2-й визит) после выписки из стационара. **Результаты.** На 1-м визите у 60 % пациентов выявлены нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу, обструктивные нарушения вентиляции обнаружены лишь у 1 пациента. Снижение DL_{CO} , скорректированное по уровню гемоглобина ($DL_{CO\text{ корр.}}$) выявлено у 78 % пациентов. На 2-м визите у 1 пациента выявлены обструктивные нарушения, частота рестриктивных нарушений вентиляции составила 29 %, снижение $DL_{CO\text{ корр.}}$ – 57 %. Показатели легочной вентиляции и газообменной функции легких между визитами статистически значимо различались. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между динамикой функциональных показателей системы дыхания и нарушениями, выявленными на 1-м визите после выписки из стационара. **Заключение.** Таким образом, даже через 1 год после перенесенного в тяжелой форме COVID-19-ассоциированного поражения легких наблюдается снижение DL_{CO} и наличие рестриктивных нарушений вентиляции легких, однако результаты указывают на значительное улучшение показателей ФВД с течением времени.

Ключевые слова: постковидный период, функция внешнего дыхания, спирометрия, диффузионная способность легких, бодиплетизмография.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование проводилось без участия спонсоров. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме: «Влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на функциональные показатели системы дыхания в период реконвалесценции» (шифр: «Пост-COVID-функциональная диагностика»).

Этическая экспертиза. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России» (протокол № 01-21 от 14.05.21). У каждого пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Благодарности. Авторы выражают благодарность компании Формед, а также врачам отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» за оказанную помощь и участие в работе.

© Черняк А.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Черняк А.В., Мустафина М.Х., Науменко Ж.К., Калманова Е.Н., Зыков К.А. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара. *Пульмонология*. 2023; 33 (5): 611–621. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621

Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge

Alexander V. Chernyak^{1,2} ✉, Malika Kh. Mustafina^{1,3}, Zhanna K. Naumenko^{1,2}, Elena N. Kalmanova², Kirill A. Zykov^{1,4}

- ¹ Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation: Orekhovyy bul’var 28, Moscow, 115682, Russia
- ² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia
- ³ 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
- ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yeydokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russia

Abstract

Morphological examination reveals microcirculation disorders in combination with small areas of lung damage in the long term after COVID-19. Therefore, the function of the respiratory system should be assessed after COVID-19. **Aim** of this study was to evaluate the dynamics of respiratory dysfunction in patients with COVID-19-associated lung injury using a complex examination of lung function (spirometry, body plethysmography, and lung diffusion testing) one year after hospital discharge. **Methods.** 60 patients (38 men/22 women, aged 39 to 80 years) with a diagnosis of “COVID-19-associated interstitial process in the lungs” were examined. Lung function (spirometry, body plethysmography, and lung diffusion capacity testing) was examined in all patients twice, at 1 – 6 months (visit 1) and at 12 – 24 months (visit 2) after hospital discharge. **Results.** At visit 1, 60% of patients had restrictive pulmonary ventilation disorders. Obstructive ventilation disorders were detected in only 1 patient. Decreased lung diffusion capacity ($DL_{CO\text{corr}}$) was found in 78% of patients. At visit 2, obstructive disorders were detected in 1 patient, and the frequency of restrictive ventilation disorders was 29%. Decreased $DL_{CO\text{corr}}$ was noted in 57% of cases. The parameters of pulmonary ventilation and pulmonary gas exchange function differed significantly between visits. Significant correlations were found between changes in the functional parameters of the respiratory system and disorders identified at visit 1 after hospital discharge. **Conclusion.** Thus, there is a decrease in the lung diffusion capacity and the rate of restrictive ventilation disorders even one year after severe COVID-19-associated lung injury. However, our results suggest a marked improvement in respiratory system function over time.

Key words: post-COVID period, lung function, spirometry, lung diffusion capacity, body plethysmography.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflicts of interest.

Funding. The study was conducted without the participation of sponsors. The study was carried out as part of the state task “The impact of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 on the functional parameters of the respiratory system during recovery” (code: “Post-COVID-functional diagnostics”).

Ethical expertise. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation (protocol No.01-21, dated May 14, 2021). Each patient gave written informed consent to participate in the study.

Acknowledgements. The authors would like to thank Formed company, as well as the doctors of the Department of Pulmonology in the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health” for their assistance and participation in the study.

© Chernyak A.V. et al., 2023

For citation: Chernyak A.V., Mustafina M.Kh., Naumenko Zh.K., Kalmanova E.N., Zykov K.A. Dynamics of functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury at one year after hospital discharge. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (5): 611–621 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621

В мае 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлено о завершении пандемии новой коронавирусной болезни COVID-19 (*COroNaVIrus Disease 2019*). Однако последствия пандемии имеют большое социально-экономическое значение и по сей день [1].

Часть пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, сообщают о длительно сохраняющихся респираторных и нереспираторных симптомах после выписки из стационара [2–5]. Так, по данным *L.Huang et al.*, по прошествии 1 года у значительного числа выживших после тяжелого COVID-19-ассоциированного поражения легких все еще наблюдаются стойкие нарушения, затрагивающие различные системы организма [4].

В 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) включен термин «постковидный синдром» (код U09.9), который характеризуется неспецифическими симптомами (слабость, утомляемость), неврологическими нарушениями, поражением респираторной и сердечно-сосудистой систем, сохраняющимися после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ) [6, 7].

Наиболее тяжелым клиническим проявлением в острую фазу заболевания COVID-19 являлось развитие вирусной интерстициальной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения с развитием острого респираторного дистресс-синдрома [8]. В отдаленные периоды после перенесенной инфекции COVID-19 при морфологическом исследовании наблюдаются нарушения микроциркуляции в сочетании с мелкими участками острого повреждения легких [9]. У пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, предполагается развитие фиброза легких и легочной гипертензии [10]. В связи с этим следует оценивать состояние респираторной функции уже после перенесенной инфекции COVID-19.

Как и в случае с другими коронавирусными инфекциями, такими как тяжелый острый респираторный синдром (*Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS*) и ближневосточный респираторный синдром (*Middle East Respiratory Syndrome – MERS*), считается, что у некоторых пациентов может наблюдаться необратимое нарушение респираторной функции в течение месяцев или даже нескольких лет после выписки [11,

12]. Экспертами Британского торакального общества рекомендуется оценивать функцию внешнего дыхания (ФВД) с помощью комплексного исследования (спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO})) у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 12 нед. после выписки [13].

Таким образом, динамическое наблюдение и коррекция состояния пациентов после тяжелого COVID-19-ассоциированного поражения легких в течение длительного времени является актуальной задачей.

Целью исследования явилось изучение динамики нарушений респираторной функции у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, с помощью комплексного исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест) через 1 год после выписки из стационара.

Материалы и методы

В проспективное продольное обсервационное многоцентровое исследование включены пациенты ($n = 60$: 38 мужчин, 22 женщины; возраст – 39–80 лет) с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной НКИ (J84.8). Все пациенты проходили комплексное обследование ФВД (форсированная спирометрия (далее – спирометрия), бодиплетизмография и исследование DL_{CO} (далее – диффузионный тест)) в медицинских учреждениях города Москвы (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России ($n = 24$), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» ($n = 12$), Университетская клиническая больница № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ($n = 24$)) в течение 1–6 мес. (1-й визит) и повторно через 12–24 мес. (2-й визит) после выписки из стационара. В острый период все пациенты с диагнозом НКИ, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, получали лечение в инфекционных отделениях указанных учреждений. Вирус идентифицирован и подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов (U07.1). Осложнением являлась внебольничная полисегментарная вирусная пневмония, перенесенная в период с апреля 2020 по февраль 2022 гг.

Критерии включения в анализ:

- наличие подтвержденного диагноза НКИ, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, осложненная COVID-19-ассоциированным поражением легких;
- заболевание и лечение в стационаре впервые;
- наличие двусторонних изменений в легких, характерных для SARS-CoV-2, по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК);

- возраст от 18 до 80 лет;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- хроническое заболевание легких в анамнезе;
- неспособность пациента выполнить комплексное исследование ФВД в соответствии с критериями качества.

Все диагностические тесты у каждого пациента выполнены одним и тем же специалистом функциональной диагностики на одном и том же оборудовании. Исследования проводились с помощью оборудования *PowerCube Body / Diffusion* (GANSORN Medizin Electronic, Германия), *Q-Box* (COSMED, Италия), *MasterScreen Body / Diff* (CareFusion, Германия). Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований Российского респираторного общества, Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики, Российского научного медицинского общества терапевтов, Американского торакального и Европейского респираторного обществ [14–18]. DL_{CO} оценивалась при однократном вдохе газовой смеси, содержащей монооксид углерода (CO), с задержкой дыхания [17, 18].

Анализировались следующие параметры:

- форсированная спирометрия: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$, средняя объемная скорость воздушного потока при форсированном выдохе 25–75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$);
- бодиплетизмография: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), $ООЛ / ОЕЛ$, функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ), резервный объем выдоха ($PO_{вд.}$), емкость вдоха ($E_{вд.}$), общее бронхиальное сопротивление ($R_{ав общ.}$);
- диффузионный тест: показатель DL_{CO} , скорректированный по уровню гемоглобина ($DL_{CO\text{ корр.}}$), альвеолярный объем (V_A), соотношение $DL_{CO\text{ корр.}} / V_A$ (константа Крога), скорректированное по уровню гемоглобина ($K_{CO\text{ корр.}}$).

При анализе показателей, полученных в результате комплексного функционального исследования системы дыхания, были использованы должные значения для общей популяции, которые рассчитывались с помощью калькулятора по формулам *Global Lung Function Initiative* (GLI) (<http://gli-calculator.ersnet.org/>) с учетом антропометрических характеристик (пол, возраст, рост). Результаты выражались как в процентах от должного значения ($\%_{\text{долж.}}$ – полученное значение / должное значение $\times 100\%$), так и в виде z-оценки. Нормальным диапазоном значений z-оценки являлся интервал от $-1,645$ до $+1,645$, соответственно за нижнюю границу нормы (НГН) принималось значение z-оценки, равное $-1,645$. Перед проведением диагностических тестов измерялись рост и масса тела (без обуви и верхней одежды).

На момент выполнения исследований ФВД по данным КТ ОГК у обследованных пациентов сохранялись резидуальные изменения обоих легких после пере-

несенного COVID-19-ассоциированного поражения легких различной степени выраженности. КТ ОГК выполнялась по стандартной методике, сканирование проводилось с задержкой дыхания на вдохе, в спиральном режиме, толщина среза составляла 1,0 мм, матрица – 512 × 512 точек. Для анализа использовались реконструкции с легочным фильтром в аксиальной плоскости.

Протокол исследования № 01-21 от 14.05.21 одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России».

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США)*. Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого показателя закону нормального распределения (тест Колмогорова–Смирнова). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (SD) для количественных переменных с нормальным распределением или медианы (*Me*) (нижний квартиль; верхний квартиль) для показателей с другим распределением. Число пациентов (*n*) использовалось для категориальных переменных. Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия МакНемара, непрерывные переменные – с помощью парного *t*-критерия Стьюдента или критерия знаков. Корреляционный анализ проводился с использованием линейной корреляции или ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов и показатели ФВД представлены в табл. 1. *Me* возраста на 1-м визите составила 61 год (нижний квартиль–верхний квартиль – 52–68 лет).

В острый период COVID-19 среднее значение максимального объема поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (КТ_{макс.}) составило $74 \pm 19 \%$, у 36 (60 %) больных это было крайне тяжелое поражение легочной ткани (4-я степень (КТ 4), или $> 75 \%$ общего объема). У 17 (28,3 %) пациентов КТ_{макс.} составляло 50–75 % (КТ 3), у 5 (8,3 %) – 25–50 % (КТ 2), у 2 (3,3 %) – $\leq 25 \%$ (КТ 1). *Me* пребывания в стационаре составила 30 (20–44) дней.

На момент выполнения исследований ФВД у большинства пациентов по данным КТ ОГК сохранялись резидуальные изменения обоих легких после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких различной степени выраженности.

Хронические заболевания органов дыхания на момент заболевания НКИ, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, являлись критериями исключения, таким образом, наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являлись следующие:

- гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности – 32 (62 %) случая;
- ишемическая болезнь сердца – 18 (30 %);
- ожирение – 15 (25 %);
- сахарный диабет – 13 (22 %) случаев.

В рамках 1-го визита, который проходил в течение первых 6 мес. после выписки из стационара, у 60 %

Таблица 1
Характеристика пациентов, динамика показателей спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионной способности легких по монооксиду углерода у пациентов (n = 60), перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара*

Table 1
Characteristics of patients, results of spirometry, body plethysmography, and lung diffusion capacity in patients (n = 60) with COVID-19-associated lung injury at 1 year after hospital discharge*

Показатель	Визит 1	Визит 2	<i>p</i>
Масса тела, кг	90,5 (81–105)	95,5 (83–106)	0,001
ИМТ, кг / м ²	30,7 (25,8–34,1)	32,1 (27,9–35,7)	0,001
Интервал между изменениями КТ _{макс.} ** и исследованием ФВД, дни	120 (79–165)	426 (379–504)	
Интервал между выпиской из стационара и исследованием ФВД, дни	94 (49–170)	389 (358–504)	
ЖЕЛ:			
• % _{доп.}	71 ± 15	84 ± 15	< 0,001
• z-оценка	-2,319 ± 1,238	-1,265 ± 1,186	< 0,001
ЖЕЛ < НГН***, <i>n</i> (%)	39 (69,6)	19 (33,9)	< 0,001
ФЖЕЛ:			
• % _{доп.}	75 ± 16	88 ± 16	< 0,001
• z-оценка	-1,755 ± 1,133	-0,831 ± 1,088	< 0,001
ФЖЕЛ < НГН***, <i>n</i> (%)	33 (55,0)	12 (20,0)	< 0,001

Начало. Окончание таблицы 1 см. на стр. 615

Окончание таблицы 1. Начало см. на стр. 614

ОФВ₁:			
• % _{доп.}	80 ± 16	93 ± 16	< 0,001
• z-оценка	-1,329 ± 1,058	-0,473 ± 1,080	< 0,001
ОФВ₁ / ФЖЕЛ:			
• % _{доп.}	108 ± 8	106 ± 8	0,002
• z-оценка	0,904 ± 0,951	0,681 ± 0,958	0,002
ОФВ₁ / ФЖЕЛ < НГН***, n (%)			
	1 (1,7)	1 (1,7)	0,480
СОС₂₅₋₇₅:			
• % _{доп.}	118 ± 38	128 ± 44	0,004
• z-оценка	0,368 ± 1,031	0,590 ± 1,083	0,008
ОЕЛ:			
• % _{доп.}	76 ± 15	87 ± 14	< 0,001
• z-оценка	-1,991 ± 1,254	-1,059 ± 1,124	< 0,001
ОЕЛ < НГН***, n (%)			
	33 (60,0)	16 (29,1)	< 0,001
ФОЕ:			
• % _{доп.}	77 ± 18	86 ± 22	< 0,001
• z-оценка	-1,250 ± 0,969	-0,802 ± 1,152	< 0,001
ООЛ:			
• % _{доп.}	89 ± 22	95 ± 22	0,009
• z-оценка	-0,460 ± 0,802	-0,220 ± 0,784	0,009
ООЛ / ОЕЛ:			
• % _{доп.}	118 ± 19	110 ± 19	0,005
• z-оценка	0,829 ± 0,853	0,453 ± 0,827	0,005
РО_{выд.}:			
• % _{доп.}	68 ± 40	77 ± 40	0,061
• z-оценка	-0,897 ± 1,054	-0,679 ± 1,024	0,047
Е_{вд.}:			
• % _{доп.}	74 ± 20	89 ± 17	< 0,001
• z-оценка	-1,411 ± 1,070	-0,590 ± 0,894	< 0,001
R_{ав общ.}, кПа·с / л			
	0,26 ± 0,12	0,27 ± 0,15	0,903
DL_{СО корр.}:			
• % _{доп.}	59 ± 19	73 ± 18	< 0,001
• z-оценка	-3,094 ± 1,600	-1,860 ± 1,262	< 0,001
DL_{СО корр.} < НГН***, n (%)			
	47 (78,3)	34 (56,7)	< 0,001
K_{СО корр.}:			
• % _{доп.}	80 ± 18	86 ± 18	< 0,001
• z-оценка	-1,431 ± 1,291	-0,951 ± 1,193	< 0,001
V_А:			
• % _{доп.}	74 ± 15	86 ± 14	< 0,001
• z-оценка	-2,365 ± 1,361	-1,263 ± 1,212	< 0,001
Общий гемоглобин, г / л			
	141 (130–146)	146 (134–146)	0,035

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФВД – функция внешнего дыхания; КТ_{макс. %} – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; НГН – нижняя граница нормы; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; Е_{вд.} – емкость вдоха; РО_{выд.} – резервный объем выдоха; R_{ав общ.} – общее бронхиальное сопротивление дыхательных путей; DL_{СО корр.} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с коррекцией на концентрацию общего гемоглобина; K_{СО корр.} – соотношение показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода и альвеолярного объема с коррекцией на гемоглобин; V_А – альвеолярный объем; * – бодиплетизмография выполнена у 55 пациентов, спирометрия и исследование диффузионной способности легких – у всех пациентов; данные представлены как медиана (нижний квартиль–верхний квартиль) или среднее значение ± стандартное отклонение; ** – максимальный объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в острой фазе инфекции COVID-19; *** – нижняя граница нормы определялась при значении z-оценки соответствующего показателя (-1,645); статистически значимых различий между группами не выявлено; красным шрифтом выделены значения ниже нижней границы нормы.

Note: *, body plethysmography was performed in 55 patients, spirometry and lung diffusion capacity testing – in all patients; data are presented as median (lower quartile – upper quartile) or mean ± standard deviation; **, the maximum volume of lung tissue damage according to computed tomography of the chest organs in the acute phase of COVID-19 infection; ***, the lower normal limit was determined at z-score of the corresponding indicator equal to -1.645; no statistically significant differences between groups were found; values below the lower normal limit are highlighted in red.

пациентов выявлены нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу (снижение ОЕЛ < НГН), обструктивные нарушения вентиляции обнаружены лишь у 1 пациента (снижение $ОФВ_1 / ФЖЕЛ < НГН$) (см. табл. 1). Более частой находкой являлось нарушение газотранспортной функции легких: снижение DL_{CO} выявлено у 78 % пациентов. На 2-м визите, через 1 год после выписки из стационара, обструктивные нарушения выявлены также у 1 пациента, тогда как частота рестриктивных нарушений вентиляции снизилась и составила 29 % (см. рисунок, А). При этом в целом по группе средние значения показателей легочной вентиляции составляли пределы нормы. Единственным функциональным отклонением через 1 год после выписки из стационара оставалось снижение средних значений $DL_{CO\text{ корр.}}$, в общей группе снижение $DL_{CO\text{ корр.}}$ на 2-м визите выявлено у 57 % пациентов (см. рисунок, В).

Выявлены статистически значимые различия между показателями легочной вентиляции и газообменной функции легких между визитами (табл. 1), а также статистически значимые корреляционные связи между изменениями функциональных показателей за период наблюдения и нарушениями, выявленными на 1-м визите (табл. 2). Показатели со временем восстанавливаются и выраженность этих изменений коррелирует с исходными значениями: чем более выраженные изменения установлены на 1-м визите, тем более выраженное улучшение отмечалось на 2-м визите. Динамика функциональных показателей не зависела от показателей $КТ_{\text{макс.}}$, длительности пребывания в стационаре, возраста пациента и индекса массы тела,

временного интервала между началом заболевания, выявления $КТ_{\text{макс.}}$ или выпиской из стационара и проведением исследований ФВД на 2-м визите.

Обсуждение

Интерес исследователей всего мира к анализу состояния пациентов, перенесших НКИ, особенно в тяжелой форме, не угасает. Последствия острой фазы заболевания многие пациенты ощущают в течение длительного времени, поэтому нуждаются в медицинском наблюдении и продолжительной реабилитации после выписки из стационара. Большое количество таких случаев послужило основанием для включения в МКБ-10 нового заболевания – «постковидный синдром». В некоторых странах приняты термины «лонг-COVID» (клинические проявления НКИ в течение 4–12 нед. от дебюта заболевания) и «пост-COVID» (клинические проявления на протяжении > 12 нед.) [19]. ВОЗ постковидный синдром определяется как персистирующие в течение ≥ 2 мес. симптомы, которые нельзя объяснить другими причинами, спустя 3 мес. от дебюта заболевания [1]. Из респираторных симптомов, которые чаще всего сохраняются в течение длительного времени – это одышка и кашель. По данным *D.T.Arnold et al.* [20], у 74 % пациентов в течение 12 нед. после выписки из стационара сохраняются респираторные симптомы, тогда как значимые рентгенологические и функциональные нарушения регистрируются только в 35 % случаев. По некоторым данным, помимо диффузного альвеолярного повреждения в острую фазу заболевания

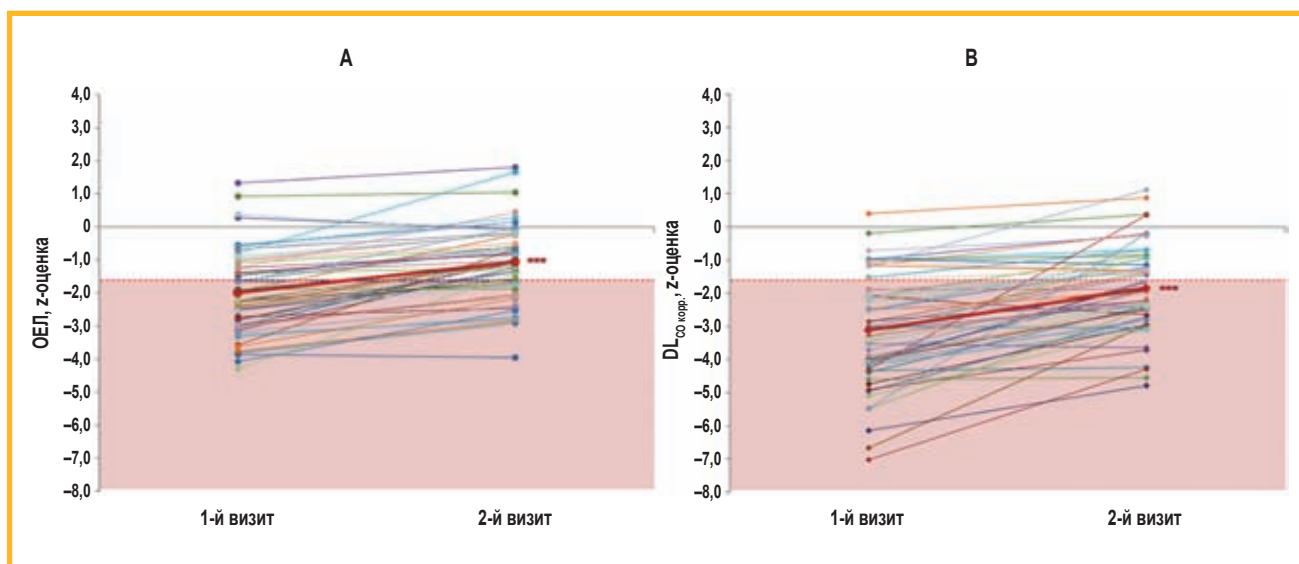


Рисунок. Динамика функциональных показателей во времени: А – общей емкости легких ($n = 55$); В – диффузионной способности легких с коррекцией на концентрацию общего гемоглобина ($n = 60$). Красная сплошная линия демонстрирует динамику среднего значения*, красная пунктирная линия указывает на нижнюю границу нормы (z -оценка = $-1,645$). Площадь, закрашенная розовым, означают патологически сниженные значения функциональных показателей. Медиана временного интервала между выпиской из стационара и 1-м визитом – 94 дня, между выпиской из стационара и 2-м визитом – 389 дней.

Примечание: * – $p < 0,001$.

Figure. Dynamics of functional parameters over time: A, total lung capacity ($n = 55$) and B, lung diffusion capacity corrected for total hemoglobin concentration ($n = 60$). The red solid line shows the mean value*, the red dotted line indicates the lower normal limit (z -score = $-1,645$). The area shaded in pink shows the abnormally low values of functional parameters. Median time interval between hospital discharge and visit 1 is 94 days, median time interval between hospital discharge and visit 2 is 389 days.

Note: *, $p < 0.001$.

Таблица 2
Коэффициенты корреляции и статистическая значимость между динамикой функциональных показателей между визитами и данными на 1-м визите после выписки из стационара

Table 2
Correlation coefficients and statistical significance of changes of functional parameters between visits and the values at visit 1 after hospital discharge

Показатель (z-оценка)	Δ ФЖЕЛ (z-оценка)	Δ ОФВ ₁ (z-оценка)	Δ ЖЕЛ (z-оценка)	Δ ОЕЛ (z-оценка)	Δ DL _{CO} корр. (z-оценка)
ФЖЕЛ:					
• <i>r</i>	-0,43	-0,39	-0,41	-0,39	-0,38
• <i>p</i>	0,001	0,002	0,002	0,003	0,003
ОФВ₁:					
• <i>r</i>	-0,41	-0,35	-0,37	-0,37	-0,39
• <i>p</i>	0,001	0,005	0,005	0,005	0,002
ЖЕЛ:					
• <i>r</i>	-0,41	-0,37	-0,44	-0,41	-0,36
• <i>p</i>	0,002	0,006	0,001	0,002	0,007
ОЕЛ:					
• <i>r</i>	-0,34	-0,33	-0,37	-0,46	-0,36
• <i>p</i>	0,011	0,013	0,005	< 0,001	0,007
E_{вд.}:					
• <i>r</i>	-0,37	-0,37	-0,39	-0,55	-0,38
• <i>p</i>	0,005	0,006	0,003	< 0,001	0,004
DL_{CO} корр.:					
• <i>r</i>	-0,58	-0,51	-0,61	-0,60	-0,62
• <i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
K_{CO} корр.:					
• <i>r</i>	-0,41	-0,37	-0,51	-0,47	-0,50
• <i>p</i>	0,001	0,009	< 0,001	< 0,001	< 0,001
V_A:					
• <i>r</i>	-0,45	-0,43	-0,44	-0,46	-0,40
• <i>p</i>	< 0,001	0,001	0,001	< 0,001	0,002

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; E_{вд.} – емкость вдоха; DL_{CO} корр. – диффузионная способность легких по монооксиду углерода с коррекцией на концентрацию общего гемоглобина; K_{CO} корр. – соотношение показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода и альвеолярного объема с коррекцией на гемоглобин; V_A – альвеолярный объем; *r* – коэффициент корреляции; *p* – статистическая значимость.

Note: *r*, correlation coefficient; *p*, statistical significance.

и тромбоза сосудов микроциркуляторного русла [21, 22], может повреждаться кардиореспираторный центр ствола головного мозга с учетом длительной регенерации нейронов данной области [23, 24].

Распространенность постковидного синдрома в разных странах значительно варьируется, что отмечается как зарубежными, так и отечественными авторами [25–28]. У исследователей нет единого мнения по поводу термина «постковидный синдром», кроме того, по данным научных работ отмечены различия по срокам оценки симптомов, дизайну и группам сравнения.

В данное исследование были включены пациенты с диагнозом интерстициальный процесс в легких вследствие перенесенной НКИ. Дизайном исследования предполагалось выполнение комплексного исследования ФВД (спирометрия, бодиплетизмография и исследование DL_{CO}) в течение первых 6 мес.

(1-й визит) и через 12–24 мес. (2-й визит) после выписки из стационара. На 1-м визите наиболее часто выявлялись нарушения газообменной функции легких (снижение DL_{CO} корр. выявлено у 78 % пациентов общей группы). Рестриктивные нарушения легочной вентиляции также наблюдались в 60 % случаев, тогда как обструктивные нарушения вентиляции – только у 1 пациента. Следует отметить, что у подавляющего большинства обследованных пациентов (88 %) при получении стационарного лечения выявлено тяжелое и крайне тяжелое повреждение легочной ткани. Полученные данные согласуются с таковыми, полученными Г.Б.Абдуллаевой и соавт. [29].

X.Zhao et al. показано, что у 71 % пациентов, перенесших в период пандемии вирусную пневмонию, спустя 3 мес. после острого состояния выявлялись рентгенологические изменения в легких, у 25 % – функциональные нарушения, хотя тяжелое течение

НКИ отмечалось лишь в 10 % случаев [30]. По данным исследования *van den B. Borst et al.* показано, что через 3 мес. после выписки из стационара у 42 % пациентов наблюдалось снижение DL_{CO} вне зависимости от тяжести COVID-19 [31]. По данным ряда авторов, при контрольных рентгенологических исследованиях через 6 мес. после выписки из стационара у пациентов сохранялись рентгенологические признаки, характерные для фиброза легких, что коррелировало со степенью тяжести НКИ [32–34], поэтому выдвинута гипотеза о том, что длительно сохраняющиеся одышка и кашель после дебюта заболевания являются следствием активизации фибробластов и развитием характерных изменений в легких.

Отечественными авторами отмечается высокая гетерогенность рентгенологических изменений через 12 мес. наблюдения [29] в виде ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов, которые сохранялись в 51 % случаев. По результатам анализа функциональных показателей при проведении данного исследования через 1 год снижение DL_{CO} выявлено у 69 % пациентов. Через 12–24 мес. после выписки из стационара снижение DL_{CO} выявлено в 57 % случаев. Также отмечено значительное снижение числа пациентов с нарушением легочной вентиляции по рестриктивному типу, тем не менее рестриктивные нарушения сохранялись в 29 % случаев. Восстановление функциональных показателей происходит постепенно, но степень выраженности изменений коррелирует с исходными значениями: чем более значительные изменения были выявлены на 1-м визите, тем более выраженное улучшение наблюдалось через 1 год.

Таким образом, наиболее значимым функциональным показателем, который позволяет проследить процесс восстановления основной газотранспортной функции легких после перенесенной НКИ, является $DL_{CO\text{ корр.}}$, при помощи которого возможно объективно подтвердить или опровергнуть субъективные жалобы пациента на одышку, связанную с поражением легких, избегая многократных повторных рентгенологических исследований, при этом снижается лучевая нагрузка на пациента. Снижение DL_{CO} в некоторых случаях может быть единственным функциональным критерием поражения легких.

Ограничение исследования. Важным ограничением настоящего исследования является отсутствие функциональных данных до COVID-19, поэтому невозможно оценить реальное влияние НКИ на изменение показателей ФВД. Это ограничение частично нивелируется при сравнении полученных данных с референсными (должными) значениями и тем фактом, что в качестве одного из критериев исключения из исследования являлось наличие хронических заболеваний легких в анамнезе.

Заключение

Таким образом, даже через 1 год после перенесенного в тяжелой форме COVID-19-ассоциированного поражения легких у 57 % пациентов выявлено снижение

DL_{CO} , у 29 % — наличие рестриктивных нарушений вентиляции. Положительная динамика показателей между визитами свидетельствует о значительном улучшении ФВД в течение периода наблюдения. Сделан вывод о необходимости дальнейшего наблюдения за пациентами, у которых после COVID-19 сохраняются клинические симптомы и функциональные нарушения системы дыхания.

Литература

- World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>
- Карчевская Н.А., Скоробогач И.М., Черняк А.В. и др. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (3): 378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399.
- Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И. и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567.
- 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.
- Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
- Maltezou H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (7): 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804.
- Machado F.V.C., Meys R., Delbressine J.M. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual. Life Outcomes*. 2021; 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
- 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.
- Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
- Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
- Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
- Ong K.C., Ng A.W., Lee L.S. et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005; 128 (3): 1393–1400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393.
- British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/Resp_follow_up_guidance_post_covid_pneumonia.pdf
- Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. *Практическая пульмонология*. 2020; (1): 104–106. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf
- Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р. и др. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.

16. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
17. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
18. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
19. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
20. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология.* 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
23. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (10): 1379–1381. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00217.
24. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
25. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2021; 6: 100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
26. 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.
27. Naik S., Halder S.N., Soneja M. et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov. Ther.* 2021; 15 (5): 254–260. DOI: 10.5582/ddt.2021.01093.
28. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины.* 2021; 14 (6): 94–104. Доступно на: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf
29. Абдуллаева Г.Б., Авдеев С.Н., Фоминых Е.В. и др. Оценка отделенных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких. *Пульмонология.* 2023; 33 (4): 461–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471.
30. 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; 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
31. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
32. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021; 299 (1): E177–186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
33. Truffaut L., Demey L., Bruyneel A.V. et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y.
34. Liu D., Zhang W., Pan F. et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 125. DOI: 10.1186/s12931-020-01385-1.

Поступила: 28.07.23
Принята к печати: 06.09.23

References

1. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>
2. Karchevskaya N.A., Skorobogach I.M., Cherniak A.V. et al. [Long-term follow-up study of post-COVID-19 patients]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2022; 94 (3): 378–388. DOI: 10.26442/00403660.2022.03.201399 (in Russian).
3. Chernyak A.V., Karchevskaya N.A., Savushkina O.I. et al. [Functional changes in the respiratory system after COVID-19-associated lung injury]. *Pul'monologiya.* 2022; 32 (4): 558–567. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567 (in Russian).
4. 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.
5. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694.
6. Maltezou H.C., Raftopoulos V., Vorou R. et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J. Infect. Dis.* 2021; 223 (7): 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804.
7. Machado F.V.C., Meys R., Delbressine J.M. et al. Construct validity of the Post-COVID-19 Functional Status Scale in adult subjects with COVID-19. *Health Qual. Life Outcomes.* 2021; 19 (1): 40. DOI: 10.1186/s12955-021-01691-2.
8. 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.
9. Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L. et al. [Long-term pathological changes in lungs after COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2021; 31 (5): 571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579 (in Russian).
10. Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (2): 2001754. DOI: 10.1183/13993003.01754-2020.
11. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005; 60 (5): 401–409. DOI: 10.1136/thx.2004.030205.
12. Ong K.C., Ng A.W., Lee L.S. et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest.* 2005; 128 (3): 1393–1400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393.
13. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/Resp_follow_up_guidance_post_covid_pneumonia.pdf
14. Aisanov Z.R., Kalmanova E.N., Kameneva M.Y. et al. [Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic. Version 1.1 from 05.19.2020]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2020; (1): 104–106. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_1_2020_104.pdf (in Russian).
15. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R. et al. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (3): 307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340 (in Russian).
16. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
17. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
18. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.

19. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.
20. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Z.R. et al. [Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19]. *Pul'monologiya.* 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532 (in Russian).
23. Gandhi S., Srivastava A.K., Ray U., Tripathi P.P. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (10): 1379–1381. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00217.
24. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.
25. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2021; 6: 100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
26. 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.
27. Naik S., Haldar S.N., Soneja M. et al. Post COVID-19 sequelae: a prospective observational study from Northern India. *Drug Discov. Ther.* 2021; 15 (5): 254–260. DOI: 10.5582/ddt.2021.01093.
28. Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasil'eva A.G., Fatykhov R.G. [Postcovid syndrome: multisystem “deficiencies”]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2021; 14 (6): 94–104. Available at: http://vskmjournals.org/images/Files/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf (in Russian).
29. Abdullaeva G.B., Avdeev S.N., Fominykh E.V. et al. [Assessment of long-term clinical and functional changes in patients recovering from severe COVID-19-associated lung damage]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (4): 461–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471 (in Russian).
30. 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; 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
31. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2021; 73 (5): e1089–1098. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.
32. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021; 299 (1): E177–186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
33. Truffaut L., Demey L., Bruyneel A.V. et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir. Res.* 2021; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y.
34. Liu D., Zhang W., Pan F. et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 125. DOI: 10.1186/s12931-020-01385-1.

Received: July 28, 2023

Accepted for publication: September 06, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Alexander V. Cherniak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations, Federal State Budgetary Institution “Pulmonology Scientific Research Institute” under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Мустафина Малика Харисовна – к. м. н., врач функциональной диагностики, научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики 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.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Malika Kh. Mustafina, Candidate of Medicine, Functional Diagnostics Doctor, 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; Associate Professor, Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics 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 Federa-

tion (Sechenov University); tel.: (499) 248-34-77; e-mail: mustafina_m_kh@staff.sechenov.ru (SPIN: 6530-5830; Author ID: 687382; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0250-9949>)

Науменко Жанна Константиновна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, врач функциональной и ультразвуковой диагностики отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: Naumenko_janna@mail.ru (SPIN-код: 7191-1758; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

Zhanna K. Naumenko, Candidate of Medicine, Senior 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; Physician of Functional Diagnostics, Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: Naumenko_janna@mail.ru (SPIN-код: 7191-1758; Author ID: 687383; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4804-6142>)

Калманова Елена Николаевна – к. м. н., заведующая отделением функциональной и ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN-код: 7286-1538; Author ID: 581036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Elena N. Kalmanova, Candidate of Medicine, Head of the Department of Functional and Ultrasound Diagnostics, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after D.D.Pletnev of Moscow Department of Health”; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: kalmanova@mail.ru (SPIN: 7286-1538; Author ID: 581036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-7569>)

Зыков Кирилл Алексеевич – д. м. н., профессор, член-корр., профессор Российской академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе Федерального государственного бюджетного учреждения

«Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Kirill A. Zikov, Doctor of Medicine, Corresponding Member, Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: kirillaz@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>)

Участие авторов

Черняк А.В. — разработка дизайна проекта, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста

Мустафина М.Х. — набор клинического материала, редактирование текста

Науменко Ж.К. — написание и редактирование текста

Калманова Е.Н. — редактирование текста

Зыков К.А. — разработка дизайн проекта, редактирование текста

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

Authors Contribution

Chernyak A.V. — development of the project design, collection of clinical material, analysis and interpretation of the results, writing the text

Mustafina M.Kh. — collection of clinical material, text editing

Naumenko Zh.K. — writing and editing the text

Kalmanova E.N. — text editing

Zykov K.A. — project design development, text editing

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