

Респираторные нарушения при постковидном синдроме

И.В. Лешенко^{✉1-3}, Н.А. Эсаулова^{1,3}, Т.В. Глушкова², С.Н. Скорняков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

³ООО «Медицинское объединение “Новая больница”», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Цель. Оценить функциональное состояние респираторной системы и эффективность терапевтической тактики бронхообструктивного синдрома (БОС) у пациентов в постковидном периоде.

Материалы и методы. Двухцентровое когортное проспективное исследование включало 10 456 и 89 больных. В комплексную оценку респираторной системы входили клинико-лабораторные и функциональные данные, включающие спирометрию, бодиплетизмографию и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO). Терапия БОС состояла из назначения суспензии будесонида или экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата/формотерола.

Результаты. Частота БОС в когорте составила 72% (7497 больных). В 13% ($n=974$) случаев впервые диагностирована бронхиальная астма, в 4,4% ($n=328$) – хроническая обструктивная болезнь легких. Определены факторы риска развития БОС и снижения DLCO в постковидном периоде. В группе комплексного инструментального обследования функции легких определено отсутствие нарушений спирометрических данных и показателей, определяемых при бодиплетизмографии.

Заключение. Факторами риска БОС в постковидном периоде являются атопия, частые острые респираторные инфекции в анамнезе, курение, эозинофилия крови, среднетяжелая и тяжелая формы COVID-19. Показано преимущество фиксированной комбинации – экстрамелкодисперсного дозированного аэрозольного ингалятора беклометазона дипропионата/формотерола в режиме MART по сравнению с небулизированными суспензией будесонида + раствор салбутамола при лечении БОС. Установлены факторы риска нарушения DLCO: перенесенный тяжелый COVID-19, госпитализация в отделение интенсивной терапии, потребность в дополнительной кислородной поддержке.

Ключевые слова: постковидный синдром, респираторные нарушения, бронхообструктивный синдром, диффузионная способность легких
Для цитирования: Лешенко И.В., Эсаулова Н.А., Глушкова Т.В., Скорняков С.Н. Респираторные нарушения при постковидном синдроме. Терапевтический архив. 2023;95(3):203–209. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202072

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome

Igor V. Leshchenko^{✉1-3}, Natalia A. Esaulova^{1,3}, Tatyana V. Glushkova², Sergey N. Skornyakov^{1,2}

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia;

³LLC “Medical Association “New Hospital”, Yekaterinburg, Russia

Abstract

Aim. Assess the functional state of respiratory system and effectiveness of therapeutic tactics for broncho-obstructive syndrome (BOS) in patients in the post-COVID period.

Materials and methods. A two-center cohort prospective study included 10 456 and 89 patients, respectively. A comprehensive assessment of the respiratory system included clinical, laboratory and functional data, spirometry, body plethysmography, and a study of diffusive capacity of the lungs (DLCO). Therapy consisted of budesonide suspension or fixed combination beclomethasone dipropionate/formoterol (EMD BDP/FORM).

Results. The frequency of BOS in the cohort was 72% (7497 patients). In 13% ($n=974$) of cases, bronchial asthma was diagnosed for the first time, in 4.4% ($n=328$) – chronic obstructive pulmonary disease. Risk factors for the development and decrease in DLCO in the post-COVID period were identified. In the group of complex instrumental examination of lung function, the absence of violations of spirometric data and indicators determined by body plethysmography was determined.

Conclusion. Risk factors for BOS in post-COVID period are atopy, a history of frequent acute respiratory infections, smoking, blood eosinophilia, moderate and severe forms of COVID-19. The advantage of a fixed combination of EMD BDP/FORM in MART mode compared with nebulized suspension budesonide + solution of salbutamol in treatment of BOS was shown. Risk factors for DLCO disorders were established: severe COVID-19, hospitalization in the intensive care unit, the need for additional oxygen therapy.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, respiratory disorders, virus-induced bronchoobstructive syndrome, DLCO

For citation: Leshchenko IV, Esaulova NA, Glushkova TV, Skornyakov SN. Respiratory disorders of post-COVID-19 syndrome. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(3):203–209. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202072

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лешенко Игорь Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, глав. науч. сотр. Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ, науч. рук. клиники ООО «МО “Новая больница”». Тел.: +7(343)246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1620-7159

Эсаулова Наталья Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. пульмонологическим отд-нием ООО «МО “Новая больница”». ORCID: 0000-0001-9565-3570

Глушкова Татьяна Валерьевна – врач-пульмонолог Уральского НИИ фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0002-5693-5097

✉ **Igor V. Leshchenko.** E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1620-7159

Natalia A. Esaulova. ORCID: 0000-0001-9565-3570

Tatyana V. Glushkova. ORCID: 0000-0002-5693-5097

Введение

Общая характеристика респираторных нарушений в постковидном периоде

Респираторные проявления постковидного синдрома являются наиболее часто регистрируемыми последствиями перенесенной COVID-19 [1]. В частности, учеными Королевского колледжа в Лондоне изучены данные 336 652 человек, перенесших COVID-19, и определены 3 основных типа постковидного синдрома, для одного из которых характерны преимущественно респираторные проявления [2]. Респираторные вирусы, в том числе коронавируса и грипп, считаются одними из основных факторов, способных вызывать бронхообструктивный синдром (БОС). Важным патогенетическим механизмом обструктивного поражения ранее интактных нижних дыхательных путей при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) является развитие бронхиальной гиперреактивности на фоне повреждения эпителия, повышения чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [3, 4]. В отношении взаимосвязи Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) и БОС в постковидном периоде в литературе существуют разногласия, и однозначного вывода сделать пока не представляется возможным [5, 6].

По данным метаанализа, частота нарушения уровня форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и общей емкости легких через 6 и 12 мес определялась в 13 и 5% случаев для ФЖЕЛ и 17 и 11% для общей емкости легких соответственно [7]. Согласно заявлению Европейского респираторного общества, посвященному длительному наблюдению за COVID-19, распространенность нарушения диффузионной способности легких (ДСЛ), измеренной по монооксиду углерода (DLCO), колеблется от 40 до 65%, а также акцентируется внимание на важности оценки таких показателей, как альвеолярный объем (VA) и коэффициент переноса (KCO, DLCO/VA) [8].

Цель исследования – оценить функциональное состояние респираторной системы и эффективность терапевтической тактики при БОС у пациентов в постковидном периоде.

Задачами исследования являлись определение частоты развития БОС в постковидном периоде и возможность коррекции, а также определение функциональных признаков нарушений газообменной функции легких.

Материалы и методы

Двухцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование проводилось на базе центра респираторной реабилитации ООО «Медицинское объединение “Новая больница”» г. Екатеринбурга в период с июля 2020 по декабрь 2022 г. и в УНИИФ – филиал ФГБУ НМИЦ ФПИ в период с мая 2021 по декабрь 2022 г.

Пациенты распределены на 2 группы в зависимости от исследуемых респираторных функций в каждом центре. Определялись респираторные нарушения на основании клинических, лабораторных и функциональных показателей.

Критерии включения в исследование:

- больные, перенесшие COVID-19 с поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, характерным для COVID-19;

- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие в анамнезе или на момент осмотра хронических заболеваний органов дыхания;
- декомпенсация хронических заболеваний на момент включения в исследование;
- несогласие пациента на участие в исследовании.

Дизайн работы одобрен на заседаниях локального этического комитета МО «Новая больница» и УНИИФ.

В ЦРП НБ обследованы 10 456 пациентов, средний возраст $48,1 \pm 7,6$ года, из них 6259 (59,8%) женщин и 4197 (40,1%) мужчин. Анализировались анамнестические сведения о тяжести перенесенной инфекции COVID-19 (по данным выписных эпикризов), частота развития ОРВИ и симптомы атопии в анамнезе, статус курения. Определяли спирометрические показатели, количество эозинофилов в периферической крови, применяли опросник Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5). О наличии БОС судили на основании жалоб, объективных данных и функциональных методов исследования [9–11].

В УНИИФ функциональное исследование респираторной системы выполнено через 6 и 12 мес от первых симптомов COVID-19 на 176 (132–195) и 370-й (364–386) дни соответственно и включало спирометрию, бодиплетизмографию и определение DLCO. Под наблюдением находились 89 пациентов в возрасте 61 (55–68) года, перенесших среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19 и распределенных на 2 группы в зависимости от тяжести перенесенной COVID-19.

Все исследования выполнены в соответствии с национальными и международными требованиями, а также с учетом правил проведения обследований в период пандемии [9–11].

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы StatTech v. 2.8 и прикладных программ Excel-2019. Количественные показатели оценивали по соответствию нормальному распределению. При нормальном распределении результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – средняя ошибка средней арифметической. При отсутствии нормального распределения результаты представлены медианой (Me) и нижним и верхним квартилями ($Q1$ – $Q3$). Результаты двух групп сравнивались с помощью U -критерия Манна–Уитни, критерия хи-квадрат Пирсона и t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении). Статистически значимыми результатами считались при $p < 0,05$. С учетом наличия 4 групп сравнения использовалась поправка Бонферрони.

Результаты

Пациенты, обратившиеся в ЦРП НБ ($n=10 456$) с июня 2020 г., испытывали разнообразные симптомы со стороны различных органов и систем. Наиболее часто встречающейся клинической проблемой после перенесенного COVID-19 среди пациентов, обратившихся в ЦРП НБ, стало развитие БОС. Частота развития БОС была выше в группе пациентов, перенесших среднетяжелую или тяжелую формы заболевания (72%). Все пациенты с БОС (7497 пациен-

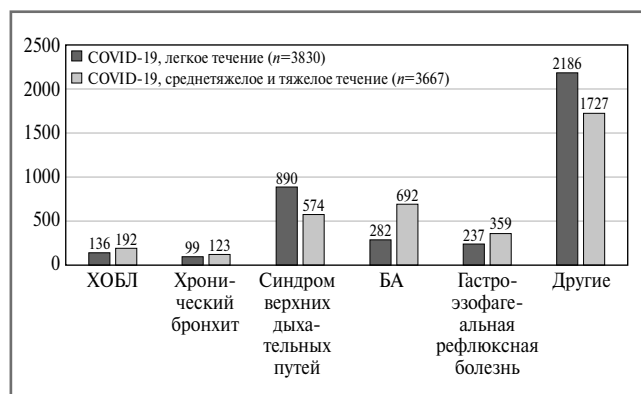


Рис. 1. Распределение больных с впервые диагностированными респираторными заболеваниями в постковидном периоде (n=7497).

Fig. 1. Distribution of patients with newly diagnosed respiratory diseases in the post-COVID period (n=7497).

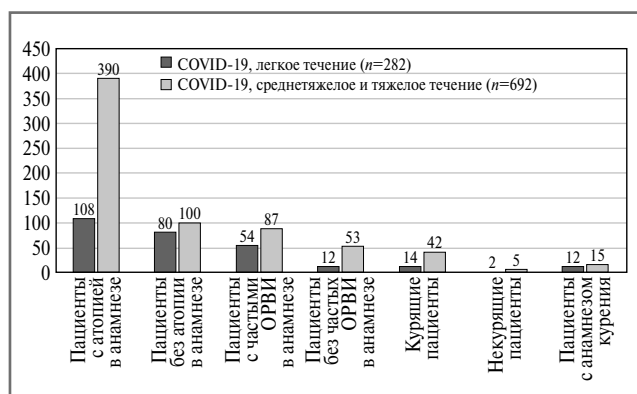


Рис. 2. Распределение больных с диагностированной БА в постковидном периоде, перенесших COVID-19 различной тяжести, с учетом факторов риска (n=974).

Fig. 2. Distribution of patients, who underwent COVID-19 of varying severity, diagnosed, depending on the risk factors (n=974).

Таблица 1. Характеристика больных с учетом тяжести перенесенного COVID-19 и количества эозинофилов в периферической крови

Table 1. Characteristics of patients taking into account the severity of the transferred COVID-19 and the number of eosinophils in the peripheral blood

1-я группа, n=3245		2-я группа, n=4252	
ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ 100 мкг/6 мкг в режиме MART		Суспензия БУД 0,5 мг 3 раза в день + раствор САЛ 2,5 мг 3 раза в день через небулайзер	
эозинофилы < 150 кл/мкл	эозинофилы ≥ 150 кл/мкл	эозинофилы < 150 кл/мкл	эозинофилы ≥ 150 кл/мкл
1-а группа (n=1780), COVID-19 легкого течения без респираторной поддержки	1-6 группа (n=1465), COVID-19 среднего и тяжелого течения с любым видом респираторной поддержки	2-а группа (n=2050), COVID-19 легкого течения без респираторной поддержки	2-6 группа (n=2202), COVID-19 среднего и тяжелого течения с любым видом респираторной поддержки

Примечание. MART – Maintenance And Reliever Therapy.

тов) рандомизированы в 2 группы в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19, наличия респираторной поддержки и уровня эозинофилов периферической крови и прошли 3 последовательных лечебных этапа.

Выбор терапии БОС на всех лечебных периодах определялся свойствами самого препарата и средства его доставки. В качестве лечебной терапии выбраны лекарственные препараты с эквивалентной респираторной фракцией: суспензия будесонида (БУД) и экстрамелкодисперсный дозированный аэрозоль беклометазона/формотерола (ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ) 100 мкг/6 мкг [12, 13].

Характеристика пациентов, включенных в исследование в ЦРП НБ, представлена в табл. 1.

Определено, что факторами риска БОС являются атопия и частые ОРВИ в анамнезе, курение на текущее время и тяжелое течение острой фазы COVID-19. На частоту развития БОС в постковидном периоде оказал влияние уровень эозинофилов периферической крови, в большей степени при тяжелом течении COVID-19. Впервые диагностированные заболевания с БОС отражены на рис. 1. В том числе бронхиальная астма (БА) выявлена у 13% пациентов (n=974), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 4,4% (n=328).

Распределение больных с впервые диагностированной БА в постковидном периоде, перенесших COVID-19 различной тяжести, с учетом факторов риска показано на рис. 2.

Выявлена закономерность, что БА впервые диагностирована в 3,5 раза больше у больных с анамнестическими сведениями об атопии после COVID-19 среднего и тяжелого течения с любым видом респираторной поддержки. Факт наличия курения на текущий момент также увеличивал риск развития БОС и впервые диагностированной БА в 1,5 раза. Частота ОРВИ и наличие факта курения в анамнезе значимо не влияли на развитие БА у больных в постковидном периоде. На основании клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» 2021 г. пациентам с диагностированной БА назначалась терапия бронхолитическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами [9, 10, 12, 13].

Результаты лечения в изучаемых группах больных оценивали по частоте применения по потребности БДП/ФОРМ в 1-й группе и салбутамола (САЛ) во 2-й группе, данных спирометрического исследования и с помощью опросника АСQ-5. Приведенные параметры эффективности терапии впервые диагностированной БА в постковидном периоде оценивали на 3-м лечебном периоде (8–24-я неделя). Данные показаны в табл. 2.

Среди 89 включенных в исследование больных на базе УНИИФ 36% (n=37) составили мужчины. Среднетяжелую и тяжелую формы COVID-19 перенесли 55% (n=49) и 45% (n=40) соответственно. Значимых различий между группами пациентов по демографическому распределению и данным коморбидной патологии не выявлено.

Таблица 2. Результаты терапии впервые диагностированной БА в постковидном периоде (n=974), M±m
Table 2. Results of therapy for newly diagnosed bronchial asthma in the post-COVID period (n=974), M±m

Группы больных		А. ОФВ ₁ , л, при первичном обращении	Б. ОФВ ₁ , л, на 24-й неделе терапии	В. ФЖЕЛ, л, при первичном обращении	Г. ФЖЕЛ, л, на 24-й неделе терапии	Д. АСQ-5 при первичном обращении, баллы	Е. АСQ-5 на 24-й неделе, баллы	Ж. Количество ингаляций «по требованию» при первичном обращении	З. Количество ингаляций «по требованию» на 24-й неделе терапии
1-я группа, ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ, n=3254	1.1. Эозинофилы <150 кл/мкл	2,21±0,19	2,37±0,29	2,75±0,62	2,79±0,58	1,5±0,11	0,4±0,13, P _{Д-Е} *	2,83±0,32	0,62±0,29, P _{Ж-З} *
	1.2. Эозинофилы ≥150 кл/мкл	2,32±0,22	2,79±0,19, P _{А-Б} *, P _{1.1-1.2} **	2,82±0,55	2,81±0,60	1,5±0,18	0,3±0,14, P _{Д-Е} *	2,92±0,33	0,92±0,13, P _{Ж-З} *, P _{1.1-1.2} **
2-я группа, суспензия БУД + раствор САЛ через небулайзер, n=4252	2.1. Эозинофилы <150 кл/мкл	2,19±0,15	2,31±0,17	2,61±0,57	2,76±0,48	1,4±0,12	1,9±0,15, P _{2.1-2.2} ** P ₁₋₂ **	2,92±0,33	1,92±0,21, P ₁₋₂ ***
	2.2. Эозинофилы ≥150 кл/мкл	2,24±0,24	2,49±0,21, P _{А-Б} *, P _{2.1-2.2} ** P ₁₋₂ ***	2,67±0,60	2,72±0,50	1,5±0,12	1,7±0,14, P _{2.1-2.2} ** P ₁₋₂ ***	2,92±0,33	2,1±0,15

*p<0,05 – достоверные различия показателей в группах между началом лечения и через 24 нед, **p<0,05 – достоверные различия показателей между подгруппами 1.1 и 1.2 внутри одной группы лечения по количеству эозинофилов, ***p<0,05 – достоверные различия показателей в подгруппах 1.1 и 1.2 между группами лечения; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Определены различия, связанные с особенностями течения COVID-19 в остром периоде заболевания. Пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, имели больший объем поражения легких: 75 (62–75)% против 40 (25–50)% соответственно, чаще госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также нуждались в проведении высокопоточной кислородотерапии (ВПО) по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание в среднетяжелой форме (p<0,005).

Снижения показателей, измеренных методами спирометрии и бодиплетизмографии на 176 (132–195) и 370-й (364–386) дни постковидного периода, не зарегистрировано независимо от тяжести перенесенной COVID-19.

Выявленные функциональные нарушения у пациентов через 6 и 12 мес от первых симптомов COVID-19 представлены снижением уровня DLCO в 94 и 85% случаях соответственно и отражены в табл. 3.

Медиана уровня DLCO составила 62 (52–71) и 67 (59–78)% на 176 (132–195) и 370-й (364–386) дни исследования соответственно независимо от тяжести COVID-19.

Среди пациентов с зарегистрированным нарушением ДСЛ отмечены более низкие показатели уровня DLCO у пациентов, перенесших заболевание в тяжелой форме, по сравнению с больными, перенесшими COVID-19 в среднетяжелой форме.

При изучении распространенности значимого нарушения ДСЛ зарегистрировано DLCO<60% у 46% (n=23) и 24,4% (n=10) больных через 6 и 12 мес. Медиана DLCO составила 52 (47–57) и 57 (51–57)% соответственно, преимущественно у пациентов, перенесших заболевание в тяжелой форме (p>0,05).

На рис. 3 представлены соотношения уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости пребывания в ОРИТ в остром периоде заболевания.

Соотношения уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости проведения ВПО в остром периоде заболевания отражены на рис. 4.

Таблица 3. Результаты функционального исследования дыхательной системы у пациентов через 6 и 12 мес от первых симптомов COVID-19 в зависимости от тяжести перенесенного заболевания

Table 3. Results of a functional study of the respiratory system in patients after 6 and 12 months from the onset of acute symptoms of COVID-19, depending on the severity of the disease

Тяжесть COVID-19	DLCO, % долж.	DLCO<80% долж.	DLCO/VA, % долж.
Через 6 мес, на 176-й (132–195) день			
Среднетяжелая форма, n=25	78 (58–73)	70 (56–72), n=24	82 (78–87)
Тяжелая форма, n=25	59 (52–68)	58 (51–62), n=23	77 (70–86)
p*	0,08	0,03	0,09
Через 12 мес, на 370-й (364–386) день			
Среднетяжелая форма, n=16	71 (59–77)	69 (58–73), n=14	86 (82–90)
Тяжелая форма, n=25	66 (59–78)	64 (57–73), n=21	87 (80–98)
p*	0,75	0,42	0,08

*Различия показателей между среднетяжелой и тяжелой формами статистически значимы при p<0,05.

Обсуждение

Понимание основных респираторных нарушений, являющихся составной частью постковидного синдрома, находится в прямой зависимости от численности проведенных исследований, посвященных данной проблеме.

В нашем исследовании особое внимание уделялось респираторным последствиям COVID-19, в частности

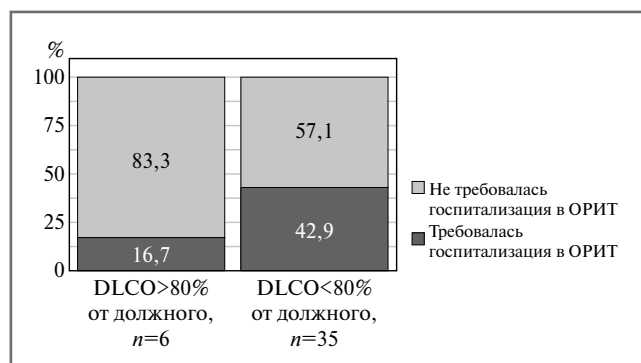


Рис. 3. Соотношение уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости пребывания в ОРИТ в остром периоде заболевания.

Fig. 3. Correlation of DLCO levels measured at 12 months from the onset of COVID-19 symptoms and the required Intensive Care Units stay during the acute period of the disease.

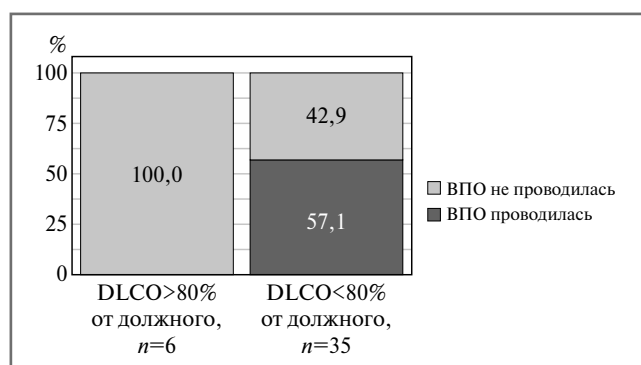


Рис. 4. Соотношения уровня DLCO через 12 мес от первых симптомов COVID-19 и необходимости проведения ВПО в остром периоде ($p < 0,05$).

Fig. 4. Correlation of DLCO levels measured after 12 months from the onset of COVID-19 symptoms and the required high-flow oxygen therapy in the acute period of disease ($p < 0.05$).

развитию БОС и его медикаментозной коррекции. По данным литературных источников, при тяжелом течении COVID-19 частота развития БОС достоверно выше, чем при легком течении, и сохранение симптомов наблюдается у 47,1% респондентов в периоде от 4 до 24 нед после перенесенного COVID-19 [14]. По нашим данным, БОС впервые диагностирован у 71,8% больных в течение от 2 до 8 нед после перенесенного COVID-19 в тяжелой форме. Нами установлена зависимость развития БОС в постковидном периоде от наличия атопии, частых ОРВИ в анамнезе до перенесенной COVID-19, статуса курения на текущее время, числа эозинофилов периферической крови и тяжести течения острой фазы COVID-19. В публикациях подчеркивается рост заболеваемости «новыми» болезнями у пациентов, перенесших COVID-19 [14–16]. Установлено, что среди пациентов с впервые выявленным БОС в постковидном периоде у 13% впервые диагностирована БА ($n=974$), у 4,4% больных – ХОБЛ ($n=328$) и у 19,5% – синдром верхних дыхательных путей ($n=1464$). По данным метаанализа через 6 и 12 мес после выздоровления частота снижения DLCO составляла 39 и 31% соответственно [7]. Этими же авторами также подчеркивается отсутствие нормализации

DLCO спустя год наблюдения [7]. Среди факторов, влияющих на прогноз дальнейшего функционального состояния респираторной системы, особое внимание уделяется тяжести перенесенной COVID-19. При оценке факторов риска в метарегрессионном анализе отмечена зависимость снижения DLCO только для пациентов, перенесших критическое течение COVID-19 [7]. В работе, выполненной через 366 (363–369) дней, у 96 (49,0%) больных, завершивших стационарное лечение тяжелой формы COVID-19, зарегистрировано снижение DLCO < 80% [15]. Тяжелая форма COVID-19 отмечена и как один из трех основных факторов риска формирования остаточных изменений в легочной ткани через 240 дней после завершения стационарного лечения COVID-19 наряду с DLCO < 80% от должного и дополнительной кислородной поддержкой в остром периоде заболевания (ВПО, неинвазивная вентиляция легких, инвазивная вентиляция легких) [16]. В другом исследовании, изучающем уровень DLCO, медиана показателя через 6 и 12 мес после завершения стационарного лечения COVID-19 составила 76 (68–90) и 88 (78–101)% соответственно [17]. В проведенном нами исследовании уровень DLCO составил 62 (52–71) и 67 (59–78)% через 6 и 12 мес соответственно, что позволяет оценить результаты как совпадающие по тенденции к улучшению при сравнении с ранее приведенным исследованием, но не позволяет делать выводы о нормализации показателя. Снижение КСО (DLCO/VA) через 6 мес у пациентов, перенесших тяжелую форму, отражает тяжесть диффузного альвеолярного повреждения у данной категории больных и позволяет косвенно судить о большем значении повреждения микроциркуляторного русла. Аналогичный вывод приводят авторы другого 12-месячного наблюдения, акцентируя внимание на преимущественном нарушении диффузии газов у больных с тяжелой формой COVID-19, тогда как при легкой форме происходит снижение вентилируемых пространств [18]. Тяжесть диффузного альвеолярного повреждения, микро- и макротромбозы, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс в остром периоде заболевания, а также признаки длительно персистирующего воспаления в легочной ткани способствуют нарушению диффузионно-перфузионного соотношения в постковидном периоде и определяют дальнейшее развитие постковидного синдрома [19–21].

Анализ проведенного функционального исследования респираторной системы находившихся под наблюдением пациентов совпадает с выводами других исследователей о значимости тяжелой формы COVID-19, а также важности учета фактов пребывания в ОРИТ и проведения ВПО для дальнейшего прогноза риска развития постковидного синдрома.

Понимание патогенетических основ заболевания позволяет предполагать масштаб развивающегося повреждающего действия SARS-CoV-2 при тяжелой форме COVID-19, что находит дальнейшее отражение в респираторных проявлениях постковидного синдрома.

В лечебной деятельности врача любой терапевтической специальности могут возникнуть трудности в выборе лечебной тактики БОС, так как единого лечебного алгоритма на сегодняшний день не существует. Однако синдром, являющийся типичным для таких заболеваний, как БА и ХОБЛ, требует стандартного подхода при назначении терапии в соответствии с имеющимися актуальными клиническими рекомендациями [9, 10, 12, 13, 22].

При определении лечебной тактики БОС важно учитывать не только характеристики и противовоспалительную активность молекулы лекарственного препарата, но и

особенности средства доставки лекарственного вещества: респираторная фракция, легочная депозиция и т.д. По нашим данным, эффективность терапии на 8–24-й неделе наблюдения отличалась в лечебных группах сравнения: отмечалось достоверно значимое клинико-функциональное улучшение в первой группе (ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ) по сравнению со второй, а также внутри каждой лечебной группы. В первой лечебной группе (ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ), в подгруппе с уровнем эозинофилов ≥ 150 кл/мкл, достоверно снизилось количество ингаляций «по потребности» в 2 раза по сравнению с подгруппой, где уровень эозинофилов периферической крови составил < 150 кл/мкл. Полученные результаты о развитии БОС в постковидном периоде коррелируют с выводами других исследователей о значимости тяжести течения COVID-19, а также важности учета анамнестических данных и фактов риска каждого пациента.

Заключение

Течение постковидного синдрома часто сопровождается развитием респираторных нарушений, в частности БОС, лечение которого требует системного и обоснованного подхода. Установлены факторы риска развития БОС, а именно: число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 кл/мкл, частые ОРВИ и атопия в анамнезе, курение и тяжесть перенесенной COVID-19. Определен оптимальный лечебный алгоритм БОС у больных с постковидным синдромом. Наиболее значимым функциональным показателем при оценке респираторной функции у больных с постковидным синдромом является DLCO. Тяжелая форма COVID-19, особенности течения острого периода заболевания (ОРИТ, ВПО) повышают риск респираторных нарушений при постковидном синдроме и сохраняющегося не менее 12 мес падения DLCO, что может иметь отдаленные последствия для качества жизни пациентов, а также общего уровня здоровья в будущем.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ООО «МО «Новая больница» и УНИИФ – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ, Протокол №1 от 10.01.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of LLC “Medical Association “New Hospital” and Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious, Protocol №1, 10.01.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 БОС – бронхообструктивный синдром
 БУД – суспензия будесонида
 ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
 ДСЛ – диффузионная способность легких
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
 САЛ – сальбутамол
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦРР НБ – центр респираторной реабилитации ООО «Медицинское объединение «Новая больница»
 ЭМД ДАИ БДП/ФОРМ – экстремалкодисперсный дозированный аэрозольный ингалятор беклометазона/формотерола
 ACQ-5 – опросник Asthma Control Questionnaire-5
 DLCO – диффузионная способность легких, измеренная по монооксиду углерода
 KCO (DLCO/VA) – коэффициент переноса
 SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus-2
 VA – альвеолярный объем

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
- Canas LS, Molteni E, Deng J, et al. Profiling post-COVID syndrome across different variants of SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2022. DOI:10.1101/2022.07.28.22278159
- Woodruff P, Bhakta N, Fahy J. Asthma: Pathogenesis and Phenotypes. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. 6-th ed. 2016; p. 713-30.
- Song WJ, Hui CKM, Hull JH, et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: Role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):533-44. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00125-9
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9(2):129. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00031-X
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
- Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19:

- a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022;23(1):233. DOI:10.1186/s12931-022-02163-x
8. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J.* 2022;60(2):2102174. DOI:10.1183/13993003.02174-2021
 9. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» 2021 г. Российское респираторное общество (РРО). Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 04.02.2022 [Clinical recommendations "Bronchial asthma" 2021. Russian Respiratory Society (RRS). Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 05.01.2023 (in Russian)].
 10. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed: 04.01.2023.
 11. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19 Версия 1.1. от 19.05.2020. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Ссылка активна на 05.01.2023 [Recommendations of the Russian Respiratory Society for conducting functional studies of the respiratory system during the COVID-19 pandemic Version 1.1. from 19.05.2020. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Accessed: 05.01.2023 (in Russian)].
 12. Архипов В.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. Эффективность комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β-агонистов в условиях реальной медицинской практики: результаты многоцентрового кросс-секционного исследования у российских пациентов с бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2021;31(5):613-26 [Arkhipov VV, Aisanov ZR, Avdeev SN. Effectiveness of inhaled corticosteroids and long-acting β-agonists combinations in real clinical practice: results of a multicenter cross-sectional study in Russian patients with asthma. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):613-26 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-613-626
 13. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., и др. Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов. *Пульмонология.* 2019;29(5):632-6 [Avdeev SA, Aisanov ZR, Arkhipov VV, et al. A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion. *Pulmonologiya.* 2019;29(5):632-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636
 14. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. DOI:10.1001/jama.2020.6775
 15. Bellan M, Baricich A, Patrucco F, et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):22666. DOI:10.1038/s41598-021-01215-4
 16. Stewart I, Jacob J, George PM, et al. Residual Lung Abnormalities Following COVID-19 Hospitalization: Interim Analysis of the UKILD Post-COVID Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. DOI:10.1164/rccm.202203-0564OC
 17. 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;9:747754. DOI:10.1016/S2213-2600(21)00174-0
 18. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 191:106709. DOI:10.1016/j.rmed.2021.106709
 19. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022;54(1):1473-87. DOI:10.1080/07853890.2022.2076901
 20. Dhawan RT, Gopalan D, Howard L, et al. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9(1):107-16. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30407-0
 21. Nazerian Y, Ghasemi M, Yassaghi Y, et al. Role of SARS-CoV-2-induced cytokine storm in multi-organ failure: Molecular pathways and potential therapeutic options. *Int Immunopharmacol.* 2022;113(Pt B):109428. DOI:10.1016/j.intimp.2022.109428
 22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>. Accessed: 15.01.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.01.2023



OMNIDOCTOR.RU