

Бронхолегочная система в рамках синдрома пост-COVID-19: обзор литературы

А.М. Нестерец, А.Д. Худякова, А.Б. Куртукова, И.И. Логвиненко

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Резюме

Целью данного обзора является описание имеющихся научных данных о синдроме пост-COVID-19, формирование основных подходов к классификации, определение потенциальных механизмов его патогенеза, а также определение механизмов развития патологии бронхолегочной системы в рамках синдрома пост-COVID-19. Известно, что длительное сохранение симптомов COVID-19 значительно снижает качество жизни пациентов посредством прямого или косвенного влияния вируса SARS-CoV-2 на ряд органов и систем. В обзоре подробно рассмотрены возможные патогенетические механизмы синдрома пост-COVID-19, описаны наиболее распространенные последствия острого COVID-19 с учетом тяжести заболевания, включая заболевания дыхательной системы, в частности интерстициальные и бронхообструктивные заболевания. Особое внимание уделено вышеуказанным проблемам с целью описания и структурирования имеющихся научных данных о заболеваниях легких в рамках синдрома пост-COVID-19. При этом стоит отметить, что исследований, посвященных изменениям со стороны бронхолегочной системы в постковидный период, крайне мало. Основная их масса затрагивает лишь отдельные проявления заболеваний дыхательной системы, в частности кашель и одышку, и не направлена на определение причинно-следственных связей и отношения этих симптомов к конкретной нозологии. Учитывая сохраняющуюся высокую заболеваемость COVID-19, не остается сомнений в необходимости проведения дополнительных исследований бронхолегочных проявлений постковидного синдрома. В качестве литературных источников использовались сведения из баз данных PubMed, eLibrary, Scopus, Jstor, HighWire Press, Medscape.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, синдром пост-COVID-19, SARS-CoV-2, легочный фиброз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания бронхолегочной системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной темы «Формирование когорт детского, подросткового, молодого населения для изучения механизмов и особенностей жизненного цикла человека в российской популяции», рег. № 122031700115-7.

Автор для переписки: Нестерец А.М., e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com

Для цитирования: Нестерец А.М., Худякова А.Д., Куртукова А.Б., Логвиненко И.И. Бронхолегочная система в рамках синдрома пост-COVID-19: обзор литературы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(6):45–54. doi: 10.18699/SSMJ20230605

Bronchopulmonary system within the confines of post-COVID-19 syndrome: literature review

A.M. Nesterets, A.D. Khudiakova, A.B. Kurtukova, I.I. Logvinenko

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS
630089, Novosibirsk, Borisa Bogatkova st., 175/1*

Abstract

The purpose of this review is to describe the available scientific data on the post-COVID-19 syndrome, formulate the main approaches to classification, determine the potential mechanisms of its pathogenesis, as well as determine the mechanisms of the occurrence of bronchopulmonary system pathology within the framework of the post-COVID-19

syndrome. It is known that long-term persistence of COVID-19 symptoms significantly reduces the quality of life of patients through the direct or indirect effect of the SARS-CoV-2 virus on a number of organs and systems. The review examines in detail the possible pathogenetic mechanisms of the post-COVID-19 syndrome, describes and studies the most common consequences of acute COVID-19, taking into account the severity of the disease, including diseases of the respiratory system, in particular interstitial and broncho-obstructive diseases. Particular attention is paid to the above problems in order to describe and structure the available scientific data on lung diseases within the framework of the post-COVID-19 syndrome. It should be noted, however, that there are very few studies on pathogenesis of changes in the bronchopulmonary system in the post-COVID-19 period. The bulk of them affect only individual manifestations of diseases of the respiratory system, in particular cough and shortness of breath, and are not aimed at determining cause-and-effect relationships and the relationship of these symptoms to a specific nosology. Taking into consideration the continued high incidence of COVID-19, there is no doubt that additional studies of bronchopulmonary manifestations of post-COVID-19 syndrome should be conducted. Information from the databases PubMed, eLibrary, Scopus, Jstor was used as literary sources.

Key words: novel coronavirus infection, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2, pulmonary fibrosis, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diseases of the bronchopulmonary system.

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

Financing: The literature review was supported by State Budget theme no. 122031700115-7 “Formation of cohorts of children, adolescents, young people to study the mechanisms and features of the human life cycle in the Russian population”.

Correspondence author: Nesterets A.M., e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com

Citation: Nesterets A.M., Khudiakova A.D., Kurtukova A.B., Logvinenko I.I. Bronchopulmonary system within the confines of post-COVID-19 syndrome: literature review. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(6):45–54. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230605

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – мультисистемное инфекционное заболевание, возникшее в результате заражения новым коронавирусом (SARS-CoV-2). Первоначально ВОЗ сообщила о вспышке нового заболевания 31.12.2019 в Ухане, Китай. 12.01.2020 Китай представил странам генетическую последовательность нового коронавируса (2019-nCoV) для использования в разработке диагностических наборов. 11.02.2020 ВОЗ официально присвоила название заболеванию «coronavirus disease 2019» (COVID-19), а уже 11.03.2020 ВОЗ объявила вспышку COVID-19 глобальной пандемией ввиду дальнейшего роста числа инфицированных за пределами Китая [1–3]. Высокая контагиозность вируса является одной из наиболее серьезных проблем, связанных с COVID-19. По данным отчета Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний от 24.02.2020, из 44672 подтвержденных случаев заболевания COVID-19 87 % заболевших – пациенты от 30 до 79 лет, 8 % – от 20 до 29 лет, 3 % – 80 лет и старше, 1 % – от 10 до 19 лет, 1 % – менее 10 лет; 81 % случаев были классифицированы как COVID-19 легкой и средней степени тяжести [4]. По состоянию на 07.06.2023 (<https://covid19.who.int/>) по всему миру более 767 млн человек были инфицированы SARS-CoV-2, из них около 7 млн – с летальным исходом.

COVID-19 следует рассматривать как системное заболевание ввиду неконтролируемого вос-

палительного ответа, возникающего в результате высвобождения большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов иммунными эффекторными клетками, так называемый «цитокиновый шторм» [5].

Помимо острых проявлений вирусной инфекции, COVID-19 может стать причиной развития и обострения хронических заболеваний. В Великобритании у каждого пятого человека симптомы COVID-19 регистрируются более 5 недель, а каждый десятый сообщает, что симптомы сохраняются в течение 12 недель и более [6]. По результатам проспективного когортного исследования, проведенного в г. Берген (Норвегия), более 60 % пациентов имели персистирующие симптомы и через 5 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19, независимо от исходной тяжести заболевания [7]. Данное явление в настоящее время широко известно как синдром пост-COVID-19, или «long COVID», которое характеризует долгосрочные последствия заболевания, развивающиеся во время или после инфицирования SARS-CoV-2. Синдром пост-COVID-19 включает в себя широкий спектр симптомов, включая одышку, боль в груди, усталость, головную боль, бессоницу, мышечную слабость, нарушение когнитивных функций, беспокойство и депрессию [8]. В ВОЗ синдром пост-COVID-19 регистрируется как «состояние пост-COVID-19» / «post COVID-19 condition», которое определяется как стойкие симптомы, обычно возникающие через 3 месяца от начала заболевания у лиц с подтверж-

денной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 в прошлом и сохраняющиеся в течение не менее 2 месяцев, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [9]. Стоит заметить, что распространенность вышеуказанных симптомов, в частности тревоги, усталости и когнитивных нарушений, увеличивается и у людей с хроническими заболеваниями дыхательных путей. Однако необходимо разобраться, являются ли эти симптомы более распространенными или более серьезными в данной группе после перенесенного COVID-19, а также определить возможные механизмы развития хронических последствий COVID-19 [10].

На сегодняшний день известен ряд крупномасштабных исследований, изучающих основные симптомы синдрома пост-COVID-19, в том числе их распространенность, в зависимости от формы тяжести острого COVID-19, описываются органоспецифические последствия перенесенной острой инфекции с учетом возможных этиопатогенетических механизмов [11]. Так, с целью стандартизации современного понимания синдрома пост-COVID-19, предложено поделить его проявления на следующие категории: остаточные симптомы, сохраняющиеся после выздоровления от острой инфекции; нарушения функции органов, сохранившиеся после выздоровления; новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначально бессимптомной или легкой инфекции [12].

Целью данного обзора является описание имеющихся научных данных о синдроме пост-COVID-19, формирование основных подходов к классификации, определение потенциальных механизмов его патогенеза, а также определение механизмов развития патологии бронхолегочной системы в рамках синдрома пост-COVID-19.

В качестве литературных источников использовались сведения из баз данных PubMed, eLibrary, Scopus, Jstor, HighWire Press, Medscape.

Потенциальные механизмы развития синдрома пост-COVID-19

Учитывая широкий спектр острых клинических проявлений COVID-19, патогенез пост-COVID-19 включает множество факторов. Один из предложенных механизмов устойчивых последствий инфицирования SARS-CoV и SARS-CoV-2 хорошо описан, это индуцированный вирусами «цитокиновый шторм» и дисрегуляция иммунного ответа [13]. Важно отметить, что репликативно-компетентный вирус редко выделяется через 20 дней после появления первых симптомов, свидетельствуя о том, что стойкие симптомы обусловлены в основном иммунным

ответом. В исследовании C. Phetsouphanh et al. показано, что с пост-COVID-19 и тяжелым течением острого COVID-19 связано увеличение содержания цитокинов IFN β , PTX3, IFN γ , IFN λ 2/3 и IL-6, способствующих поддержанию воспалительного компонента у лиц с сохраняющимися симптомами и в дальнейшем – развитию необратимого фиброза легких [14]. Более того, важным этиопатогенетическим фактором развития фиброза легких является уменьшение количества альвеолярных макрофагов вследствие повреждающего влияния SARS-CoV-2 на ключевую мишень, альвеолярные клетки типа II [11]. Дисрегуляция иммунного ответа также включает в себя увеличение количества эффекторных Т- и В-клеток, изменение иммунометаболических путей (окислительное фосфорилирование, образование активных форм кислорода, метаболизм гема), наличие афукозилированных антител к вирусу SARS-CoV-2 (изменение Fc-зависимой передачи сигнала), индукцию аутоиммунного ответа [11]. S. Gebremeskel et al. представили доказательства активного участия тучных клеток у пациентов с SARS-CoV-2 в гиперовоспалительном ответе и цитокиновом шторме, исследуя уровень и экспрессию специфических протеаз, которые значительно коррелировали с содержанием воспалительных цитокинов, связанных с тяжестью заболевания COVID-19, включая CCL4, CCL2 и IP-10 [13]. Другим возможным объяснением может быть длительное персистирование и репликация вируса в тканях.

При патолого-анатомическом исследовании гистологических образцов легочной ткани обнаружены тяжелые поражения эндотелия наряду с диффузным тромбозом и микроангиопатией [11, 12]. Повреждение эндотелия и активация тромбоцитов, прямо или косвенно вызванные активацией иммунных клеток, также играют определенную роль в длительной симптоматике и нарушении функции органов. Как правило, стойкие невропсихические последствия при COVID-19 в первую очередь ассоциируют со способностью вируса к прямой нейроинвазии [10].

Следующим фактором, способствующим развитию пост-COVID-19, является не менее известный синдром, возникающий у пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, который включает симптомы стойкой когнитивной дисфункции, хроническую слабость, усталость, одышку и навязчивые воспоминания после выписки из больницы [15]. Назначение высоких доз глюкокортикостероидов во время острой фазы COVID-19 сопровождается органическими галлюцинациями и маниакальными симптомами, когнитивными нарушениями, инсомнией, дели-

рием, депрессией и психозом, которые обычно носят острый характер и исчезают после прекращения лечения. Кроме того, для лечения тяжелой формы COVID-19 предложены такие иммуномодулирующие методы лечения, как внутривенное введение иммуноглобулина, препаратов, блокирующих цитокины, и ингибиторов янус-киназ (JAK), обладающих рядом побочных эффектов [10].

Таким образом, широкий спектр симптомов постковидного синдрома подчеркивает необходимость тщательного описания клинической симптоматики до его возникновения и в различные периоды пост-COVID с оценкой органной дисфункции, объективного профилирования иммунной системы пациентов, что поможет более подробно раскрыть уже известные и потенциально новые патофизиологические звенья синдрома и оценить их относительный вклад.

Категории проявления синдрома пост-COVID-19

Устойчивые симптомы после тяжелой формы COVID-19

На сегодняшний день усталость является одним из наиболее частых симптомов, которые пациенты испытывают после восстановления вследствие перенесенной острой инфекции SARS-CoV-2. A. Carfi et al. сообщают об устойчивых симптомах у 143 пациентов с COVID-19, опрошенных после выписки из стационара. Все больные в этом исследовании имели отрицательный результат теста ПЦР на SARS-CoV-2 в период наблюдения. Авторы отмечают, что 87 % пациентов имели по крайней мере один остаточный симптом в среднем через 60 дней после появления признаков заболевания, при этом наиболее распространенными были усталость (53,1 %), одышка (43,4 %) и артралгии (27,3 %). Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1 % больных. Большинство из тех, у кого регистрировались постоянные симптомы (55 %), имели их в количестве 3 или более, что свидетельствует о высоком бремени нежелательных остаточных симптомов для пациентов [16].

В Великобритании и Франции проводились исследования, в ходе которых выполнен телефонный опрос пациентов с COVID-19 и выписанных из стационара через 48 дней. В результате опроса были получены следующие данные: из 100 обследованных в Великобритании 32 нуждались в пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), их средний возраст составил 58,5 года, в то время как средний возраст находившихся в общетерапевтических палатах (ОТП) –

70,5 года. Выраженная утомляемость, связанная с заболеванием, отмечалась соответственно у 72,0 и 60,3 % пациентов, одышка – у 66 и 43 %. Почти 50 % находившихся в ОРИТ пациентов сообщали о симптомах посттравматического стрессового расстройства, о новых проблемах с концентрацией внимания или ухудшении имеющихся – 34 % пациентов ОРИТ (среди лиц ОТП – 16 %). У 120 выписанных пациентов во Франции (96 из отделения ОТП, 24 из ОРИТ) через $110,9 \pm 11,1$ дня после госпитализации наиболее частыми симптомами были усталость (55 %), одышка (42 %), потеря памяти (34 %), проблемы с концентрацией внимания (28 %) и расстройства сна (30,8 %). Достоверно значимых различий в симптомах между пациентами, которые попадали в ОРИТ и в ОТП, выявить не удалось [17, 18].

В своем обзоре O.L. Aiyegbusi et al. определили основные детерминанты возникновения стойких симптомов COVID-19, к которым отнесли пожилую возраст, женский пол, госпитализацию на этапе появления симптомов, раннее появление одышки, боль в груди, отклонения от нормы при аускультации (шумы сердца, легких), совокупность нескольких симптомов во время острой фазы и наличие сопутствующих заболеваний, в первую очередь, бронхиальную астму (БА). Необходимость в кислородной поддержке, наличие артериальной гипертензии и хронические заболевания легких выделены в качестве основных факторов, определяющих долгосрочность симптомов [19].

Устойчивые симптомы после легкой формы COVID-19

Согласно отчету Центра контроля и профилактики заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention), стойкие симптомы отмечены и у амбулаторных пациентов с преимущественно легкой формой COVID-19, включая лиц молодого возраста. Исследование включало 274 человека, проходивших тестирование на SARS-CoV-2. Опрос осуществлялся по телефону через 14–21 день после даты тестирования. Средний возраст респондентов составил 42,5 года, 52 % составляли женщины. У 270 респондентов, завершивших опрос, наиболее часто регистрировались такие устойчивые симптомы, как кашель (43 %), усталость (35 %) и одышка (29 %). 35 % пациентов с симптомами сообщили, что не смогли вернуться к привычному состоянию здоровья, что могло быть ассоциировано с наличием сопутствующих хронических заболеваний. Показано, что наличие ожирения и психических заболеваний связаны с более чем двукратным риском невозврата к базовому уровню здоровья [20].

Нарушения функции органов и систем после COVID-19

На сегодняшний день известен широкий диапазон клинических проявлений острого COVID-19, обусловленных прямым или опосредованным влиянием вируса на различные органы и системы. Длительная персистенция вируса, массивный выброс цитокинов и другие патогенетические факторы приводят к более затяжному течению заболевания, синдрому пост-COVID-19. Изучение ассоциации тяжести острого заболевания COVID-19 с сохраняющимися симптомами пост-COVID-19 позволило определить наличие стойких симптомов у лиц с различной степенью тяжести острого COVID-19, включая анализ распространенности среди пациентов в возрасте от 16 до 30 лет [11, 21]. К ним относятся:

1) системные (утомляемость, ограничение повседневной деятельности, хроническое недомогание, астения);

2) респираторные (кашель, одышка, обострение БА, уменьшение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), снижение силы дыхательных мышц, плеврит, фибротические изменения в легких);

3) желудочно-кишечные (потеря аппетита, анорексия, боли в животе, тошнота, дисфагия, диарея, синдром раздраженного кишечника);

4) сердечно-сосудистые (флебит и тромбоз, боль в грудной клетке, тахикардия, нарушение ритма и проводимости, ортостатическая гипотензия, вазовагальный обморок, синдром постуральной ортостатической тахикардии);

5) нервно-психические (инсомния, нейрокогнитивные расстройства, нарушения концентрации внимания и памяти, «мозговой туман» / спутанность сознания, симптомы периферической нейропатии (чувство покалывания и онемение), хроническая головная боль, головокружение, депрессия, тревожный синдром, психоз, галлюцинации, постуральный тремор, нейродегенеративные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, судорожный синдром и другие состояния как возможное следствие нарушений микроструктурной и функциональной целостности мозга);

6) дерматологические (кожная сыпь, телогеновая алопеция, изменение состояния ногтей);

7) проявления со стороны ЛОР-органов (потеря слуха, звон и шум в ушах, боли в горле, афония, гипосмия или anosmia и дисгевзия);

8) эндокринные (стойкие гликемические нарушения, подострый тиреотоксикоз, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса);

10) другие проявления (артрит, миалгии, изменение лабораторных показателей – нейтрофилез, тромбоцитоз, анемия, электролитные нарушения, дислипидемия, снижение функции почек, повышение содержания D-димеров, гликированного гемоглобина, гипоальбуминемия и т.д.) [11, 19].

Несмотря на то что существует ряд систематических обзоров и метаанализов, посвященных описанию и изучению длительных симптомов COVID-19, в том числе анализу их влияния на качество жизни, в этих обзорах не оценивается относительный риск возникновения данных симптомов у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, по сравнению с неинфицированными людьми, что требует дальнейшего изучения [21].

Заболевания бронхолегочной системы в рамках синдрома пост-COVID-19

На третьем году пандемии SARS-CoV-2 многое стало известно об отдаленных легочных последствиях пневмонии, вызванной COVID-19. Примерно у 1/3 пациентов с пневмонией средней и тяжелой степени, особенно у тех, кто нуждался в интенсивной терапии или искусственной вентиляции легких, через 1 год после обращения наблюдаются остаточные изменения по результатам компьютерной томографии (КТ) грудной клетки. Как правило, регистрируют изменения от паренхиматозных тяжелей до расширения бронхов и выраженного фиброза. Кроме того, отмечено, что у небольшой группы пациентов после перенесенной инфекции устойчиво сохранялся повышенный риск венотромбоземболических осложнений [22]. Следовательно, учитывая быстрый рост числа лиц, перенесших один и более эпизод COVID-19, доля населения с отдаленными последствиями SARS-CoV-2 и хроническими заболеваниями легких с каждым последующим годом будет увеличиваться.

В нашем литературном обзоре больше внимания уделено указанному разделу с целью описания и структурирования имеющихся научных данных о заболеваниях легких в рамках синдрома пост-COVID-19.

Фиброз легких

Термин «фиброз легких» определяется как патологическое состояние, которое характеризуется избыточным и дезорганизованным накоплением компонентов внеклеточного матрикса, в частности коллагена, в межальвеолярном пространстве, что приводит к нарушению транспорта молекул кислорода и углекислого газа через альвеолярный эпителий. Поскольку эти патологические процессы преобладают в интерстициальной тка-

ни легких, их относят к интерстициальным заболеваниям легких [23].

В условиях глобальной вспышки COVID-19 легочный фиброз как одно из осложнений у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, заслуживает большего внимания. Развитие фиброза легких сопряжено с рядом факторов, таких как тяжесть заболевания, возраст, наличие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), длительное пребывание в стационаре, потребность в кислородотерапии/искусственной вентиляции легких, обширное поражение легочной ткани по результатам исходной КТ легких [24]. В ходе исследования X. Nan et al. фиксировали первоначальные и последующие результаты КТ, которые были получены через 17 ± 11 и 175 ± 20 дней после появления симптомов. В исследовании приняли участие 114 пациентов в возрасте 54 ± 12 лет, 80 (70 %) из которых составили мужчины. Спустя 6 месяцев фиброзные изменения в легких были обнаружены более чем у 1/3 перенесших тяжелую пневмонию, вызванную COVID-19 [25]. Следует отметить, что у части пациентов легочные изменения после ОРДС полностью регрессируют, в то время как у некоторых могут наблюдаться стойкие симптомы снижения функции легких. Определяющую роль в разрешении легочных изменений играют фиброгенные механизмы, связанные с вирусной инфекцией: вирусная активация профибротических путей, прямое клеточное повреждение, цитокин-индуцированное повреждение, механическая травма.

Y. Li et al. создали эффективную модель прогнозирования легочного фиброза у больных COVID-19. В когортном исследовании приняли участие 462 человека с подтвержденным диагнозом COVID-19. Всего 457 пациентов прошли КТ грудной клетки во время госпитализации или после выписки из стационара, около 287 находились под наблюдением в период от 90 до 150 дней после начала заболевания, через 3 месяца после начала заболевания выполнены функциональные тесты. Паренхиматозные тяжи, неровные границы раздела, ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы были наиболее распространенными КТ-признаками у всех пациентов с COVID-19. В периоды 0–30, 31–60, 61–90, 91–120 и > 120 дней после начала заболевания соответственно у 86,87, 74,40, 79,56, 68,12 и 62,03 % пациентов развился фиброз легких, а у 4,53, 19,61, 18,02, 38,30 и 48,98 % больных удалось его разрешить. Отмечено, что легочный фиброз чаще развивался у лиц старшего возраста, с более высоким индексом массы тела, тяжелым/критическим состоянием, лихорадкой, более продолжительным временем персистенции вируса, с

наличием сопутствующих заболеваний и поздней госпитализацией. У пациентов установлены нарушение вентиляции легких по обструктивному и рестриктивному типу, снижение максимального экспираторного потока при 25 % от форсированной жизненной емкости легких, нарушение их диффузионной способности [26]. В другом проспективном когортном исследовании (Швейцария), которое включало пациентов в тяжелом и критическом состоянии, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (66 из 113 больных), доля лиц с рентгенологическими данными, указывающими на фиброзные изменения, а также с функциональными нарушениями спустя 4 месяца после появления симптомов COVID-19, была значительно больше при увеличении тяжести заболевания, достигая 50–66 %, что подтверждает корреляцию рентгенологических изменений с тяжестью заболевания [27].

Как сказано выше, фиброз является общепризнанным осложнением ОРДС. Выделяют три фазы ОРДС, каждая из которых в той или иной степени способствует развитию фиброза легких: экссудативная (массивное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF и IL-6); фибропролиферативная (увеличение содержания в альвеолярном компартменте фиброцитов, фибробластов, миофибробластов, что приводит к избыточному накоплению компонентов матрикса, включая фибронектин, коллаген I и III типа); фиброзная, которая остается и по сей день малоизученной [28, 29].

Общее понимание основ фиброза легких стремительно растет, особенно в контексте прогрессирующих фиброзирующих заболеваний, таких как идиопатический фиброз легких (ИФЛ) [29]. Несомненно, отмечены общие признаки легочного фиброза при COVID-19 и ИФЛ, однако остается неясным, приведет ли ОРДС, связанный с COVID-19, к прогрессирующему и необратимому фиброзу легких, подобному наблюдаемому при ИФЛ, при котором выздоровление невозможно. Стабилизация и дальнейший регресс рентгенологических изменений у пациентов с ОРДС в остром периоде COVID-19 в течение первого года со дня госпитализации ставят под сомнение прогрессирующее течение легочного фиброза в случае COVID-19. В то же время некоторые аутопсийные исследования выявили в легких пациентов классические признаки прогрессирующего фиброзного заболевания (тракционные бронхоэктазы, интерстициальный фиброз, бронхиальную метаплазию, содовые структуры), а также резкое увеличение количества фибробластов и отложение коллагена в летальных случаях COVID-19 [29]. Наличие описанных ранее необратимых фи-

бронзных изменений легких (терминальная стадия легочного фиброза) у пациентов с тяжелой формой COVID-19, как правило, требует немедленного выполнения трансплантации легких [30].

Бронхообструктивные заболевания и синдром пост-COVID-19

Одним из основных проявлений постковидного синдрома является кашель, который может сохраняться в течение месяцев после выздоровления. Предполагаемая распространенность кашля при оценке 14 исследований (период наблюдения от 6 недель до 4 месяцев после выздоровления от COVID-19) составила 18 % [31]. У детей также часто встречается кашель в постковидный период: так, в Саудовской Аравии о нем сообщалось у 69,8 % детей, перенесших COVID-19, с последовавшими кашлем и свистящим дыханием у 12,3 %. Кашель был описан как сухой и ночной, его продолжительность в среднем составляла около двух месяцев [32]. Это наталкивает на мысль о том, что характеристики постковидного кашля и у больных БА очень похожи.

В крупном метаанализе, проведенном в Корее, у значительного числа пациентов, перенесших COVID-19, выявлены легочные осложнения в рамках постковидного синдрома (в основном за счет снижения диффузионной способности легких). За исключением рестриктивных нарушений, распространенность этих последствий не снижалась в течение одного года после острого COVID-19 [33]. В Испании ретроспективно проанализировали 740 820 историй болезни, разделив период исследования на два: предпандемический (до 14.03.2020) и пандемический период новых диагнозов хронических заболеваний (сахарный диабет 2 типа, БА, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, гипертония и гиперхолестеринемия). Ежедневные показатели возникновения хронических заболеваний были резко снижены в марте 2020 г., в последующие месяцы наблюдалась общая тенденция к росту. Сокращение в 2020 г. составило около 30 % по всем состояниям, за исключением ХОБЛ (снижение регистрации новых случаев более чем на 50 %) и сердечная недостаточность (уменьшение на 14 %). При последующем наблюдении большинство показателей заболеваемости вернулось к уровню допандемической диагностики, за исключением БА, ХОБЛ и ишемической болезни сердца, заболеваемость которыми остается ниже допандемического периода [34]. Это может свидетельствовать о недостаточной диагностике бронхообструктивных заболеваний и снижении настороженности врачей относительно

этих состояний. По данным международного регистра «АКТИВ SARS-CoV-2», при опросе 9364 пациентов через 3 месяца после выздоровления от COVID-19 установлено, что 38,7 % обследованных предъявляли жалобы на одышку. БА была зарегистрирована в 4,5 % случаев через 6 месяцев наблюдения, при этом впервые выявленных случаев ХОБЛ не отмечено. Интересно, что за 6-месячный период наблюдения реконвалесцентов обращения за медицинской помощью по поводу основного заболевания были зарегистрированы только для ХОБЛ (2,5 %) [35].

В исследовании, включавшем 151 пациента, поступившего в отделение респираторных заболеваний амбулаторно с жалобами на кашель и/или одышку, которые сохранялись не менее восьми недель после перенесенного COVID-19, установлено, что у 9,3 % больных причиной кашля и одышки была обратимая, у 9,3 % – необратимая бронхообструкция [36]. Несмотря на то что COVID-19 может служить пусковым механизмом дебюта заболеваний, сопровождающихся бронхообструкцией, течение уже имеющихся бронхолегочных заболеваний не утяжеляется в постковидный период. Согласно данным исследования, включавшего 173 пациента с БА, перенесших COVID-19 и требующих стационарного лечения, через 12 месяцев одышка присутствовала у 30 % больных, боль в груди и кашель – у 12 %, объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха через 12 месяцев после COVID-19 составил $83,15 \pm 21,23$ %. При этом, по данным регрессионного анализа, одышка, кашель и потребность в кортикостероидах через 12 месяцев не были выраженными, однако боль в груди была менее распространенной при T2-эндотипе БА. У пациентов с T2-БА также была более низкая потребность в м-холинолитиках [37].

По данным, представленным в США, при тяжелом течении COVID-19 частота развития впервые выявленного бронхообструктивного синдрома значительно выше, чем при легком течении. Более того, бронхообструкция сохраняется у 47,1 % респондентов в течение 4–24 недель после перенесенного COVID-19 [38]. Диффузионная функция легких у большинства пациентов, выздоровевших после тяжелой формы COVID-19 в Китае, оказалась значительно снижена через 12 месяцев наблюдения по сравнению с исходной. При этом показатели одышки и физической работоспособности улучшились [39]. Схожие данные были получены в Германии. Ограничение легочной деятельности и снижение способности к диффузии монооксида углерода были связаны с тяжестью перенесенной инфекции COVID-19.

При этом показатели вентиляционной функции легких улучшались в течение шести месяцев наблюдения. К 12-му месяцу наблюдения не было статистически значимых отличий по форсированной жизненной емкости легких и способности к диффузии монооксида углерода по сравнению с наблюдаемыми через шесть месяцев [40].

Преобладающее большинство исследований, посвященных бронхообструктивному синдрому, проведены в острый период COVID-19 и оценивают связь бронхообструкции с тяжестью и исходами заболевания. Анализ данных немногочисленных исследований бронхообструкции в постковидном периоде позволяет предположить, что перенесенный COVID-19 может стать триггером для возникновения впервые выявленной БА. При этом у лиц с уже имеющейся БА вирус, очевидно, не вызывает утяжеления течения основного заболевания, однако способен утяжелить течение ХОБЛ за счет увеличения количества обострений.

Заключение

Настоящий обзор демонстрирует современное понимание синдрома пост-COVID-19 – относительно нового и малоизученного состояния, которое может повлиять на перенесших COVID-19, независимо от начальной тяжести заболевания или возраста. В рамках обзора обсуждались симптомы, эпидемиология, патофизиология и факторы риска с учетом анализа взаимосвязи течения заболеваний бронхолегочной системы в рамках постковидного синдрома. При этом следует отметить, что исследований, посвященных изменениям со стороны бронхолегочной системы в постковидный период, крайне мало. Основная их масса затрагивает лишь отдельные проявления заболеваний дыхательной системы, в частности кашель и одышку, и не направлена на определение причинно-следственных связей и отношения этих симптомов к конкретной нозологии. Учитывая сохраняющуюся высокую заболеваемость COVID-19, не остается сомнений в необходимости проведения дополнительных исследований бронхолегочных проявлений постковидного синдрома. Лучшее понимание патогенеза этих состояний позволит разработать эффективные мероприятия по первичной профилактике.

Список литературы / References

1. World Health Organization (2020). Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1. Geneva: World Health Organization; 2020. 5 p. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>
2. World Health Organization (2020). Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report, 22. Geneva:

World Health Organization; 2020. 7 p. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2

3. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397

4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., ... Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

6. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [exhibit on the Internet]. Office for National Statistics. 2020. Available at: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalence-of-long-covid-symptoms-and-covid-19-complications>

7. Blomberg B., Mohn K.G., Brokstad K.A., Zhou F., Linchausen D.W., Hansen B.A., Lartey S., Onyango T.B., Kuwelker K., Sævik M., ... Langeland N. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat. Med.* 2021;27(9):1607–1613. doi: 10.1038/s41591-021-01433-3

8. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., Kang L., Guo L., Liu M., Zhou X., ... Cao B. 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

9. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W., Lee Y., Gill H., Teopiz K.M., Rodrigues N.B., Subramaniapillai M., di Vincenzo J.D., Cao B., ... McIntyre R.S. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav. Immun.* 2022;101:93–135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020

10. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020;87:34–39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027

11. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):194–202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y

12. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J., Bernal-Morel E., Courel-Ibáñez J. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021;18(10):5329. doi: 10.3390/ijerph18105329

13. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M., Butuci M., Luu T., Brock E.C., Xu A., Wong A., Leung J., Korver W., ... Youngblood B.A. Mast cell and eosinophil

- activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: implications for an anti-siglec-8 antibody. *Front. Immunol.* 2021;12:650331. doi: 10.3389/fimmu.2021.650331
14. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., Howe A., Munier C.M.L., Patel S.K., Juno J.A., Burrell L.M., Kent S.J., Dore G.J., Kelleher A.D., Matthews G.V. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
15. Needham D.M., Davidson J., Cohen H., Hopkins R.O., Weinert C., Wunsch H., Zawistowski C., Bemis-Dougherty A., Berney S.C., Bienvenu O.J., ... Harvey M.A. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit. Care Med.* 2012;40(2):502–509. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75
16. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 PostAcute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
17. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., McLean L., Walshaw C., Kemp S., Corrado J., Singh R., ... Sivan M. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021;93(2):1013–1022. doi: 10.1002/jmv.26368
18. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., Doucet L., Berkani S., Oliosi E., Mallart E., ... Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020;81(6):4–6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
19. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H., Nirantharakumar K., ... TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J. R. Soc. Med.* 2021;114(9):428–442. doi: 10.1177/01410768211032850
20. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.S., Smithline H.A., ... IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020;69(30):993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
21. Marjenberg Z., Leng S., Tascini C., Garg M., Misso K., Seblain C.E.G., Shaikh N. Risk of long COVID main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2023;13(1):15332. doi: 10.1038/s41598-023-42321-9
22. Kanne J.P., Little B.P., Schulte J.J., Haramati A., Haramati L.B. Long-term lung abnormalities associated with COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2023;306(2):e221806. doi: 10.1148/radiol.221806
23. Drazen J.M., Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(10):958–968. doi: 10.1056/NEJMra2005230
24. Huang W.J., Tang X.X. Virus infection induced pulmonary fibrosis. *J. Transl. Med.* 2021;19(1):496. doi: 10.1186/s12967-021-03159-9
25. Han X., Fan Y., Alwalid O., Li N., Jia X., Yuan M., Li Y., Cao Y., Gu J., Wu H., Shi H. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177–E186. doi: 10.1148/radiol.2021203153
26. Li X., Shen C., Wang L., Majumder S., Zhang D., Deen M.J., Li Y., Qing L., Zhang Y., Chen C., ... Liu Y. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir. Res.* 2021;22(1):203. doi: 10.1186/s12931-021-01798-6
27. Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C., Bridevaux P.O., Brutsche M., Clarenbach C., Garzoni C., Geiser T.K., Lenoir A., Mancinetti M., ... Funke-Chambour M. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021;57(4):2003690. doi: 10.1183/13993003.03690-2020
28. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., Oronsky A., Kesari S., Lybeck M., Reid T.R. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2023;64(1):66–74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
29. Michalski J.E., Kurche J.S., Schwartz D.A. From ARDS to pulmonary fibrosis: the next phase of the COVID-19 pandemic? *Transl. Res.* 2022;241:13–24. doi: 10.1016/j.trsl.2021.09.001
30. Bharat A., Querrey M., Markov N.S., Kim S., Kurihara C., Garza-Castillon R., Manerikar A., Shilatifard A., Tomic R., Politanska Y., ... Budinger G.R.S. Lung transplantation for patients with severe COVID-19. *Sci. Transl. Med.* 2020;12(574):eabe4282. doi: 10.1126/scitranslmed.abe4282
31. Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H., Birring S.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Chung K.F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(5):533–544. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9
32. Al-Shamrani A., Al-Shamrani K., Al-Otaibi M., Alenazi A., Aldosaimani H., Aldhalaan Z., Alalkami H., Yousef A.A., Kobeisy S., Alharbi S. Residual cough and asthma-like symptoms post-COVID-19 in children. *Children (Basel).* 2023;10(6):1031. doi: 10.3390/children10061031
33. Lee J.H., Yim J.J., 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

34. Mora N., Fina F., Méndez-Boo L., Cantenys R., Benítez M., Moreno N., Balló E., Hermosilla E., Fàbregas M., Guiriguet C., ... Medina M. "Decline and uneven recovery from 7 common long-term conditions managed in the Catalan primary care after two pandemic years: an observational retrospective population-based study using primary care electronic health records". *BMC Prim. Care.* 2023;24(1):9. doi: 10.1186/s12875-022-01935-0

35. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., ..., Яушева Е.Ю. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Рос. кардиол. ж.* 2021;26(10):4708. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708

Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Nayrapetyan H.G., ..., Yausheva E.Yu. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4708. [In Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708

36. Gencer A., Caliskaner Ozturk B., Borekci S., Gemicioğlu B. Bronchodilator reversibility testing in

long-term cough and dyspnea after COVID-19 viral infection: a trigger for asthma? *J. Asthma.* 2023;60(6):1221–1226. doi: 10.1080/02770903.2022.2139719

37. Laorden D., Domínguez-Ortega J., Carpio C., Barranco P., Villamañán E., Romero D., Quirce S., Álvarez-Sala R.; ASMA@COVIDHULP group. Long COVID outcomes in an asthmatic cohort and its implications for asthma control. *Respir. Med.* 2023;207:107092. doi: 10.1016/j.rmed.2022.107092

38. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., ... Zanos T.P. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775

39. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q., Ni F., Fang S., Lu Y., Ding X., ... Wang Y. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(7):747–754. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0

40. Steinbeis F., Thibeault C., Doellinger F., Ring R.M., Mittermaier M., Ruwwe-Glösenkamp C., Alius F., Knape P., Meyer H.J., Lippert L.J., ... Zoller T. 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.* 2022;191:106709. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106709

Сведения об авторах:

Нестеретц Алина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1432-0473, e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com

Худякова Алена Дмитриевна, к.м.н., ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Куртукова Анастасия Борисовна, e-mail: stasya.buka@mail.ru

Логвиненко Ирина Ивановна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Information about the authors:

Alina M. Nesterets, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1432-0473, e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com

Alena D. Khudyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Anastasia B. Kurtukova, e-mail: stasya.buka@mail.ru

Irina I. Logvinenko, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-1348-0253, e-mail: 111157@mail.ru

Поступила в редакцию 11.10.2023

Принята к публикации 03.11.2023

Received 11.10.2023

Accepted 03.11.2023