

## Обзорная статья

DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_5-17  
EDN: APPZIC

## ГЕНЕЗ ОДЫШКИ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Т. Д. Позднякова , Д. С. Суханов , В. А. Исаков , А. Л. Коршунова Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,  
Санкт-Петербург, Россия Позднякова Татьяна Дмитриевна — doc.tatapz@vk.com

Постковидный синдром является актуальной проблемой в настоящее время. К распространенным жалобам у пациентов с данным синдромом относится одышка. Одышка — один из наиболее значимых инвалидизирующих симптомов, негативно влияющих на качество жизни пациентов. Причины и механизмы развития одышки в постковидном периоде разнообразны. В частности, одной из основных причин одышки являются фиброзоподобные и фиброзные изменения легких. Утомляемость и/или мышечная слабость, в том числе дыхательной мускулатуры, также могут являться причиной одышки. Прямое инфицирование вирусом SARS-CoV-2 скелетной мускулатуры, лекарственно-индуцированная миопатия, длительная иммобилизация госпитализированных пациентов могут быть причинами мышечной слабости. Повышенные риски тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после перенесенной новой коронавирусной инфекции, создающие условия для развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, занимают важное место в развитии одышки. У пациентов с отсутствием отклонений в уровнях газов крови или иных параметрах, позволяющих оценить работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитие одышки может быть связано с гипервентиляционным синдромом. Таким образом, изучение патогенетических и молекулярных механизмов развития одышки является актуальной проблемой, в связи с необходимостью выбора специалистами правильной тактики ведения пациентов с данной жалобой, подбора эффективной медикаментозной и немедикаментозной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, постковидный синдром, лонг-ковид, одышка, фиброз легких.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Позднякова Т.Д., Суханов Д.С., Исаков В.А., Коршунова А.Л. Генез одышки у пациентов, перенесших COVID-19 // *Juvenis scientia*. 2023. Том 9. № 4. С. 5-17. DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_5-17. EDN: APPZIC.


## Review article

DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_5-17  
EDN: APPZIC

## THE GENESIS OF DYSPNEA IN PATIENTS AFTER COVID-19

T. D. Pozdnyakova , D. S. Sukhanov , V. A. Isakov , A. L. Korshunova 

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

 Pozdnyakova Tatyana — doc.tatapz@vk.com

Post-COVID syndrome is an actual problem at the present time. The shortness of breath is one of the most common complaints in this group of patients. Dyspnea is one of the most significant disabling symptoms that negatively affect the quality of life of patients. The causes and mechanisms for the development of dyspnea in the post-COVID period are varied. In particular, one of the main causes of dyspnea is fibrosis-like and fibrous changes in the. Fatigue and/or muscle weakness, in particular of the respiratory muscles, can also be the cause of dyspnea. Direct SARS-CoV-2 infection of skeletal muscles, drug-induced myopathy, prolonged immobilization of hospitalized patients may also result in muscle weakness. Increased risks of thrombosis and pulmonary embolism (PE) after COVID-19, creating conditions for the development of chronic thromboembolic pulmonary hypertension, represent another factors for the development of shortness of breath. In patients with no abnormalities in blood gases or any other parameters that assess the functioning of the cardiovascular and respiratory systems, hyperventilation syndrome can be the cause of dyspnea. Thus, studying pathogenetic and molecular mechanisms of dyspnea development is an urgent problem, due to the need for specialists to choose the right tactics and select effective drugs and non-drug therapy for managing patients with this complaint.

**KEYWORDS:** COVID-19, post-COVID syndrome, long-COVID, dyspnea, pulmonary fibrosis.**FOR CITATION:** Pozdnyakova TD, Sukhanov DS, Isakov VA, Korshunova LA. The Genesis of Dyspnea in Patients After COVID-19. *Juvenis scientia*. 2023;9(4):5-17. DOI: 10.32415/jscientia\_2023\_9\_4\_5-17.

## ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР), в городе Ухань (провинция Хубэй) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2.

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения всего мира задачи, связанные с быстрой диагностикой, оказанием медицинской помощи, дальнейшей реабилитацией и ведением больных новой коронавирусной инфекцией. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения.

В октябре 2020 года была предложена Классификация Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence — NICE), в согласении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners<sup>1</sup>: — острый COVID-19 (до 4 недель от начала заболевания);

— продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель);

— постковидный синдром (свыше 12 недель, не объясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

Единого мнения специалистов по поводу определения термина «постковидный синдром» не существует до сих пор. Мы в нашей работе будем придерживаться определения, данного ВОЗ: постковидный синдром — возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые

длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом<sup>2</sup>.

Также существует и такое понятие как «лонг-ковид» («long COVID», «долгий COVID»). Этот термин был введен пациентами и закрепился в традиционных СМИ и социальных сетях. Elisa Perego из Ломбардии весной 2020 г. была первой, кто использовал термин long COVID в Твиттере для описания своей длительной болезни, резюмируя свои собственные симптомы. В июне 2020 г. этот термин перешел из социальных сетей в печать, после того как доктор Jake Suett присоединился к группе поддержки пациентов.

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE, UK) формулирует понятие «долгий COVID» (long COVID), понимая под ним комбинацию продолжающихся симптомов COVID-19 с проявлениями постковидного синдрома. При этом «продолжающиеся» симптомы COVID-19 могут длиться от 4 до 12 недель (нередко используется как синоним постковидного синдрома или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, 2021)<sup>1</sup>.

Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и лонг-ковид, считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй — хронической персистенцией вируса в организме.

Мировое научное сообщество так и не выработало единых подходов к определению терминов «лонг-ковид» и «постковидный синдром», хотя эти понятия появились спустя несколько месяцев после начала пандемии. ВОЗ также пока находится на этапе представления протокола, который разработан для продвижения в вопросах, касающихся формулировки определения постковидного синдрома [1].

Таким образом, сложилась ситуация, когда врачи разных специальностей сталкиваются с клиническими проявлениями длительного течения инфекции и до настоящего времени не обеспечены методическими подходами к ведению таких пациентов. Дополнительная сложность связана с тем, что по понятным причинам еще не проведены полноценные клинические исследования, однозначно сви-

<sup>1</sup> National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

<sup>2</sup> Коронавирусная инфекция (COVID-19): постковидный синдром. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition).

детельствующие об эффективности тех или иных лечебных подходов, также до конца не изучен генез многих проявлений постковидного синдрома. Поэтому в условиях реальной клинической практики в настоящее время превалирует симптоматический или синдромно-патогенетический подход с опорой на имеющиеся данные об эффективности лечебных воздействий, используемых при сходных симптомах в терапии других нозологий. По мере накопления научных данных во многих случаях такой подход может обрести полноценную доказательную базу.

Постковидный синдром в настоящее время является актуальной проблемой, так как частота обращений пациентов с теми или иными симптомами, появившимися или сохранившимися после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, значительно увеличивается во всем мире.

Выделяют несколько механизмов, оказывающих влияние на развитие лонг-ковида и постковидного синдрома: иммунная дисрегуляция и аутоиммунные механизмы, синдром системного воспалительного ответа, нарушение гемостаза и васкулопатия; прямое цитотоксическое действие вируса на клетки и длительная персистенция вируса; вегетативная, нервная, эндокринная и метаболическая дисфункция; дисбаланс в функционировании пептидов, образующихся в результате действия ACE1 и ACE2, а также последствия пребывания пациентов в критическом состоянии. Совокупное и в разной степени выраженное влияние этих механизмов и приводит к разнообразным клиническим проявлениям, отмечающимся у пациентов после перенесенного COVID-19 [2].

В ряде исследований проанализирована структура жалоб у таких больных и выделены основные симптомы постковидного синдрома, такие как усталость, общая и мышечная слабость, одышка, кашель, эмоциональные нарушения и диссомнии. Необходимо понимать, что не все эти симптомы с одинаковой интенсивностью влияют на качество жизни пациента, его социализацию и скорость реабилитации.

По результатам исследования S. J. Halpin et al. (2021), известно, что спустя 29-71 день после завершения госпитализации по поводу COVID-19 у пациентов сохранялись утомляемость (в 72% случаев в группе, получавшей лечение в отделении интен-

сивной терапии (ОИТ), и в 60,3% случаев в группе, получавшей лечение в палатах общего профиля), одышка (65,6% в группе ОИТ и 42,6% в группе палат общего профиля) и психологический стресс (46,9% в группе ОИТ и 23,5% в группе палат общего профиля) [3]. По данным другого исследования, известно, что большая часть пациентов, перенесших COVID-19 и выписанных из стационара в Италии, 87,4% (125 человек), сообщили о наличии длительно сохраняющихся симптомов. Из них 53,1% (76) предъявляли жалобы на усталость, 43,4% (62) — на одышку и 16,0% (23) — на кашель через 2 месяца после выписки [4].

В исследовании, в которое были включены 2113 пациентов из Нидерландов и Бельгии, было проанализировано 112 госпитализированных пациента и 2001 негоспитализированный пациент (подтвержденный COVID-19 —  $n=345$ ; установленный по клиническим проявлениям диагноз COVID-19 —  $n=882$ ; предположительный диагноз COVID-19 —  $n=774$ ). По результатам этой работы было выяснено, что усталость и одышка были наиболее распространенными симптомами после перенесенной инфекции (усталость — 87%; одышка — 71%) [5].

Таким образом, становится ясно, что одышка занимает одно из первых мест в списке наиболее распространенных жалоб при постковидном синдроме. По нашему мнению, одышка — ведущий симптом, наиболее сильно влияющий на качество жизни пациентов и являющийся основной причиной, ограничивающей физическую активность больных. Именно одышка часто становится главным мотивом обращения пациента к врачу; это один из самых инвалидизирующих симптомов. Врачу для оптимального ведения таких пациентов необходимо понимание патогенетических и молекулярных механизмов развития одышки в постковидном синдроме и отнесение их к различным группам соответственно патогенезу развития симптоматики для подбора эффективной медикаментозной и немедикаментозной терапии [6]. Таким образом, в настоящей статье внимание будет акцентировано на наиболее часто встречающихся респираторных причинах одышки у пациентов с постковидным синдромом.

Одышка (диспноэ) — это субъективное ощущение дыхательного дискомфорта у человека с разными дыхательными ощущениями при различных нозологических формах [7].

По данным Американского Торакального Общества (The American Thoracic Society (ATS)), одышка — понятие, характеризующее субъективный опыт дыхательного дискомфорта и включающее в себя качественно различные ощущения, варьирующие по своей интенсивности. Данный субъективный опыт — результат взаимодействия физиологических, психологических, социальных и средовых факторов — может привести к вторичным физиологическим и поведенческим ответам.

Диагностика одышки не может основываться только на жалобах пациента, поскольку это прежде всего субъективное ощущение нехватки воздуха. Методы оценки одышки можно разделить на качественные и количественные. Количественные способы оценки одышки — это использование разнообразных шкал и вопросников, которые позволяют врачу объективизировать данный симптом, например, шкалы mMRC (Medical Research Council Scale), Респираторного вопросника Госпиталя Святого Георгия (SGRQ), шкалы одышки Борга и многих других. Качественная оценка одышки выполняется с помощью изучения словесных (вербальных) ее характеристик. Существует так называемый «язык одышки». «Язык одышки» — это перечень наиболее распространенных качественных характеристик дыхательного дискомфорта. От пациента врач может услышать следующие жалобы: «Не могу полностью вдохнуть», «Приходится прилагать усилия, чтобы дышать», «Чувствую удушье», «Не хватает воздуха, хочется вдохнуть больше», «Тяжело дышу», «Не могу глубоко вдохнуть», «Моя грудь стеснена, сдавлена снаружи», «Выдыхаюсь», «Приходится глубже дышать».

Ощущение одышки возникает в результате поступления в дыхательный центр, который находится в стволе головного мозга, сенсорной информации от разнообразных рецепторов, расположенных в эпителии дыхательных путей, легочном интерстиции, эндотелии легочных сосудов, надкостнице, сухожилиях и сочленениях грудной клетки, эндотелии магистральных артерий и аорты,

мышечной ткани. В результате обработки респираторных сигналов с учетом ситуационных, интеллектуальных и поведенческих влияний формируется окончательное ощущение человеком своего дыхания. В отличие от других жизненно важных функций, дыхание регулируется не только дыхательным центром, но и произвольными сигналами, исходящими из коры головного мозга, т.е. человек может в определенной степени контролировать свое дыхание. Поэтому любые субъективные ощущения, связанные с дыханием, также могут влиять на частоту и паттерн дыхания, как и не зависящие от сознания патофизиологические процессы.

### ФИБРОЗ ЛЕГКИХ

Одной из основных причин одышки при постковидном синдроме является нарушение перфузии при осуществлении газообмена в легких, что отражается в снижении диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco), происходящем на фоне начальных фиброзных изменений в легких по данным рентгенологических методов исследования [6]. Для фиброзного процесса в легочной паренхиме характерны морфологические изменения, которые при рентгенологических исследованиях определяются как «сотовое легкое», тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы и объемное уменьшение легочной ткани [8].

В московском здравоохранении накоплен уникальный опыт: создана единая база данных больных, прошедших лечение в стационарах и поликлиниках города за прошедшие 2 года пандемии. При всей сложности поставленной проблемы сегодня можно утверждать, что фиброз легких является одной из ведущих клинических проблем лиц, перенесших COVID-19 [8]. По данным исследования, проведенного во Франции, легочный фиброз отмечен у 13% пациентов, перенесших COVID-19 [9].

В исследовании H. Ahmed et al. (2020) подобные нарушения были выявлены у 27% пациентов [10].

В исследовании, включавшем 80 пациентов, при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции более чем у половины обследованных все еще выявлялись интерстициальные изменения легких [11]. Еще в одном источ-

нике по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов грудной клетки умеренное поражение легких было выявлено у 25,4% пациентов, две трети из них сообщили об одышке при физической нагрузке; у 37,2% пациентов показатель DLco был незначительно или умеренно снижен, большинство из них также отмечали одышку при физической нагрузке [12].

По данным А. Г. Чучалина (2022), фиброз легких обычно наблюдается уже через 2 недели от начала заболевания. Описаны единичные наблюдения фульминантного развития фиброза легких, причина столь стремительного развития фиброза остается неясной. Пролиферации фибробластов и их дифференцировке в миофибробласты предшествует диффузное повреждение альвеолоцитов 2-го типа, а также эндотелиоцитов, что наступает во временном отношении несколько позже. В альвеолярном пространстве депонируется значительное количество гиалуроновой кислоты. При проведении рентгенологических исследований этот этап болезни характеризуется формированием феномена «матового стекла». Диффузное повреждение альвеолоцитов, нарушение функции альвеолярно-капиллярной мембраны, гибель эндотелиоцитов и, наконец, депонирование гиалуроновой кислоты в альвеолярном пространстве являются ведущими патогенетическими механизмами формирования гипоксемии на начальном этапе развития болезни [8].

Депонирование гиалуроновой кислоты играет важную роль в формировании иммунной системы легких, которая реагирует на изменившийся гемостаз легочной ткани [13]. Система легочных макрофагов характеризуется гетерогенностью популяции этих клеток. Так, выделяют альвеолярные, интерстициальные и резидуальные макрофаги. В процессе развития фиброза легких патогенетическую роль играют эффект повреждения альвеолоцитов 2-го типа и процесс депонирования гиалуроновой кислоты. Следующим звеном фибротического процесса является пролиферация фибробластов, которая становится прогрессирующей при снижении активности CD44. В этих условиях происходит дифференцировка фибробластов в миофибробласты. Легочная паренхима теряет эластические волокна, которые заменяются коллагеном и в последующем фиброзной тканью [13].

Фактором риска развития фиброза легких является возраст больных: известно, что с возрастом растет склонность к фиброзным процессам в человеческом организме. Возрастной фактор оказывает влияние на активность врожденного иммунитета, восприимчивость к окислительному стрессу и гипоксии органов и тканей [14], также целый ряд других факторов играет патогенетическую роль в процессе фиброобразования.

В процессе фиброгенеза большая роль отводится трансформирующему фактору роста  $\beta$ . Продукция гиалуроновой кислоты фибробластами возрастает при гипоксии [15]. Гипоксия модифицирует и другие цитокины, в процессе пролиферации фибробластов большая роль отводится фактору роста тромбоцитов. С этим цитокином связана стимуляция продукции фибробластами гликозаминогликанов и последующей их дифференцировки в миофибробласты. Биологическая активность фибробластов и миофибробластов приводит к отложению коллагена в экстрацеллюлярном пространстве, что является ключевым процессом фиброобразования.

COVID-19 более чем в 20% случаев осложняется развитием респираторного дистресс-синдрома, ведущим патогенетическим развитием его являются гипоксия, последующая ишемия и гипоперфузия органов и тканей человеческого организма. Этой тяжелой группе больных проводится комплекс реанимационных мероприятий, включая и искусственную вентиляцию легких. Легочная паренхима не только повреждается из-за гипоксии, но и подвержена гипероксическому воздействию, которого порой невозможно избежать при проведении искусственной вентиляции легких. Судьба больных, выживших после развития респираторного дистресс-синдрома, является областью специального исследования. В клинической практике для описания этой группы больных применяют термин постинтенсивного синдрома. Фиброз легких у них встречается чаще, чем среди больных с другими формами постковидного синдрома [16].

Как правило, первые признаки фиброза развиваются в конце 2-й недели от начала лихорадочного периода заболевания. Процесс ремоделирования легочной паренхимы характеризуется уменьшением объема легких, которое развивается на фоне

возрастающего числа ретенционных бронхиолоэктазов и сотовой дегенерации легочной ткани.

Динамика фиброзных изменений при постковидном синдроме различна. Наблюдения за больными с постковидным синдромом свидетельствуют о частичном обратном развитии фиброза, что не позволяет однозначно рассматривать вирус SARS-CoV-2 в качестве этиологического фактора фиброзирующих заболеваний легких. Информации о показаниях к антифибротической терапии у больных COVID-19 на настоящий момент мало [8].

### УТОМЛЯЕМОСТЬ ИЛИ МЫШЕЧНАЯ СЛАБОСТЬ

Утомляемость или мышечная слабость, указанные как наиболее часто встречающиеся симптомы постковидного синдрома, также могут являться причиной одышки. E. Farr et al. (2021) провели когортное исследование, согласно результатам которого среди пациентов с одышкой в рамках постковидного синдрома у 76% имелось по крайней мере одно отклонение в структуре или функции мышц диафрагмы по данным УЗИ, что соответствует снижению сократимости диафрагмальных мышц [17]. Поэтому механизм развития одышки, связанной со слабостью дыхательной мускулатуры, не может быть полностью исключен из клинического поиска [6].

Одним из звеньев патогенеза мышечной слабости может быть прямое инфицирование вирусом SARS-CoV-2 скелетной мускулатуры, которое вызывает ее повреждение, слабость, воспаление мышечных волокон и нервно-мышечных контактов [18-21]. Мышечная слабость (в том числе слабость дыхательной мускулатуры) помимо прямого повреждающего действия вируса может быть обусловлена применением лекарственных препаратов. В настоящее время наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения COVID-19 являются системные глюкокортикостероиды [23]. Терапия этими препаратами способна приводить к миопатии за счет нарушения электрической возбудимости мышечных волокон, уменьшения количества толстых нитей и снижения интенсивности анаболизма наряду с усилением деградации белка [24]. Есть еще ряд препаратов (например, норадреналин), применение которых является независимым фактором риска развития

слабости мускулатуры, но в терапии COVID-19 они используются значительно реже [25].

Длительная иммобилизация госпитализированных пациентов также может являться причиной мышечной слабости. В некоторых исследованиях было отмечено, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, как правило, подвергаются длительной госпитализации или пребыванию в ОИТ, в среднем до 3 недель [26]. При этом длительный постельный режим (от 4 до 6 недель) вызывает мышечное истощение: потерю способности генерировать потенциал действия, снижение силы мышечного сокращения (на 6-40%) и дисбаланс сократительных белков в мышцах (обмен мышечного белка) [27]. P. Kortebein et al. продемонстрировали, что даже короткий период абсолютного покоя (до 10 дней) может вызывать истощение скелетных мышц [28]. Гипо- или адинамия обычно приводит к дисбалансу, ускоренному распаду мышечного белка и подавлению синтеза мышечных белков, а снижение прочности быстро сокращающихся волокон по сравнению с медленно сокращающимися волокнами является причиной снижения сократительной способности [29, 30].

В работе А. С. Михайловой, А. С. Белевского (2021) описано исследование, проведенное на кафедре пульмонологии ФДПО «РНМИУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, в котором среди 40 пациентов с мышечной слабостью/атрофией 97,4% проходили лечение новой коронавирусной инфекции в условиях ОИТ. В связи с этим была освещена такая проблема, как синдром «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром) (post-intensive care syndrome), а точнее, его частный пример — синдром приобретенной в отделении реанимации и интенсивной терапии слабости (intensive care unit-acquired weakness) (в отечественной литературе используется термин «полимионевропатия критических состояний», ПМКС). В отличие от простой адинамии при этом варианте мышечной слабости теряется формирование поперечной исчерченности. Полная дезорганизация саркомера наблюдалась у 100% пациентов через 7 дней после выписки из ОИТ, преимущественно за счет потери миозина [31, 32]. В структуре ПМКС как один из вариантов течения выделяется респираторная невропатия. Вовлечение мышц и нервов респираторной системы происходит в 59% всех случаев ПМКС [33].

При длительном пребывании в горизонтальном положении возникает краниальное смещение диафрагмы, в результате чего снижается амплитуда ее движений, нарушается механика дыхания, при использовании управляемых режимов искусственной вентиляции легких диафрагма дополнительно детренируется. Постельный режим и искусственная вентиляция легких — факторы, которые могут приводить к развитию респираторной невропатии у пациентов, перенесших COVID-19 [6].

### **ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**

Свой вклад в развитие одышки на фоне поражения легких при лонг-ковиде и постковидном синдроме вносят также последствия микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия, наблюдающиеся у 20-30% пациентов с COVID-19 на фоне гипоксии, гипервоспаления и гиперкоагуляции, активации комплемента, тромбоцитов, взаимодействия тромбоцитов с лейкоцитами, высвобождения провоспалительных цитокинов [34, 35]. Риск тромботических осложнений в период постковидного синдрома, вероятно, обусловлен продолжительностью и тяжестью гипервоспалительного состояния [36]. Повышенное тромбообразование значительно увеличивает риски возникновения таких осложнений, как тромбозы и тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА), которые создают условия для развития хронической тромбозмболической легочной гипертензии, что в свою очередь является причиной возникновения одышки.

В ходе крупного исследования в Великобритании специалисты проанализировали данные 18 тысяч человек, перенесших COVID-19 в течение первого года пандемии. Контрольная группа состояла из 34 тысяч человек, не болевших COVID-19. В результате стало известно, что у переболевших инфекцией вероятность тромбообразования в 2,7 раза выше (у госпитализированных с COVID-19 — в 28 раз выше) по сравнению с контрольной группой [37].

В последних опубликованных исследованиях утверждается, что частота ТЭЛА у пациентов с COVID-19, которым была проведена компьютер-

ная томографическая ангиография легочных сосудов, составляла от 23 до 30% [38-40].

Одышка при ТЭЛА является постоянной, положение ортопноэ нехарактерно для этих больных, так как имеет место застой крови в большом круге кровообращения и сниженное наполнение сосудов малого круга. Одышка при этом связана с рефлекторным влиянием на дыхательный центр гипоксемии, нарастающей за счет резкого снижения перфузии легких и шунтирования крови на фоне легочной гипертензии.

### **ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИОННЫЙ СИНДРОМ**

Наличие одышки и кашля в постковидном синдроме легко объяснить у пациентов, переболевших COVID-19 тяжелого течения, из-за наличия отклонений в тестах, оценивающих функции легких, а также изменений по данным визуализирующих методов исследования сердечно-сосудистой или дыхательной системы. Однако, генез одышки, встречающейся у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме и не имеющих вышеперечисленных отклонений, остается не до конца изученным [41-44]. Должна быть принципиальная разница в причинах одышки в обеих когортах, хотя нельзя исключать, что у пациентов, перенесших COVID-19 тяжелого течения и имеющих органное поражение, также (дополнительно) могут действовать и механизмы патогенеза одышки когорты с легким течением [45].

В попытке понять механизм одышки при постковидном синдроме у пациентов с легким течением COVID-19 в нескольких исследованиях описаны результаты проведенной данным пациентам эргоспирометрии (кардиопульмонального нагрузочного теста) [41-43]. Результаты этих исследований сообщают о возникновении гипервентиляции во время физической нагрузки, при этом отсутствовали отклонения в уровне газов крови или каких-либо других параметрах, оценивающих работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые могли бы объяснить гипервентиляцию. Примечательным открытием было то, что у всех пациентов увеличилась вентиляция легких и дыхательный объем, как только началась физическая нагрузка [42]. Таким образом, именно чрезмерная стимуляция дыхательного центра в стволе мозга в результате гипервентиляции вызывала одышку.



Гипервентиляция в покое может быть психогенного генеза у пациентов, для которых характерно тревожно-депрессивное состояние после перенесенной COVID-19 [46]. Больные жалуются на невозможность глубоко вдохнуть, тревогу, боль в груди, различные парестезии [47].

В одной из последних научных публикаций приводятся результаты корейского исследования отдаленных последствий перенесенной COVID-19 у 1141 пациента, в котором депрессия и тревога встречались в 17,8% и 16,2% случаев, соответственно [48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром является актуальной проблемой, так как частота обращений пациентов с различными симптомами, появившимися или сохранившимися после перенесенной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, значительно увеличивается во всем мире. Одышка занимает одно из первых мест в списке наиболее распространенных жалоб в постковидном синдроме. Одышка — один из самых инвалидизирующих симптомов, наиболее сильно влияющий на качество жизни пациентов. Генез одышки в постковидном периоде разнообразен. Одной из основных причин одышки при постковидном синдроме являются фиброзоподобные изменения в легких, которые приводят к нарушению перфузии при осуществлении газообмена в легких, что отражается в снижении диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco). Динамика фиброзных изменений различна и изучается до сих пор. Наблюдения за больными с постковидным синдромом свидетельствуют о возможности частичного обратного развития фиброза. Утомляемость или мышечная слабость также могут являться причиной одышки. Прямое инфицирование вирусом SARS-CoV-2 скелетной мускулатуры, лекарственная миопатия, длительная иммобилизация госпи-

тализованных пациентов могут быть причинами мышечной слабости. Последствия микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия приводят к повышенному тромбообразованию, что значительно увеличивает риски возникновения таких осложнений, как тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии, что создает условия для развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. У пациентов с отсутствием отклонений в уровне газов крови или каких-либо других параметрах, позволяющих оценить работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем, одышка может быть обусловлена гипервентиляционным синдромом. Гипервентиляция в покое может быть психогенной у пациентов, для которых характерно тревожно-депрессивное состояние после перенесенной коронавирусной инфекции.

Таким образом, изучение патогенетических и молекулярных механизмов развития одышки является актуальной проблемой. Необходимость выбора специалистами правильной тактики ведения пациентов с жалобами на одышку, подбора эффективной медикаментозной и немедикаментозной терапии влечет за собой потребность в дальнейшем исследовании данного вопроса.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, et al. *A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus*. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
2. *Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия*. Методические рекомендации // Терапия. 2022. Т. 8. № 1 (Приложение). С. 1-147. [Features

- of long-COVID infection clinical course. Therapeutic and rehabilitation measures. Methodological recommendations. *Therapy*. **2022**;8(1:Suppl):1-147 (In Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147.
3. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. *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.
  4. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. *JAMA*. **2020**;324(6):603-605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
  5. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. *Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?* *ERJ Open Res*. **2020**;6(4):00542-2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
  6. Михайлова А.С., Белевский А.С. *Постковидный синдром: патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции* // Практическая пульмонология. 2021. № 3. С. 3-10. [Mikhaylova AS, Belevskiy AS. *Post-Covid Syndrome: Pathological Mechanisms of Dyspnea Development, and the Ways to Correct it*. *Prakticheskaya pul'monologiya*. **2021**;(3):3-10. (in Russ.)]. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12415. EDN: OTHZSZ.
  7. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. *Am J Respir Crit Care Med*. **2012**;185(4):435-452. DOI: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
  8. Чучалин А.Г. *Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19* // Терапевтический архив. **2022**. Т. 94, № 11. С. 1333-1339. [Chuchalin AG. *Pulmonary Fibrosis in Patients with COVID-19: A Review*. *Terapevticheskii Arkhiv*. **2022**;94(11):1333-1339. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201943. EDN: CNOATK.
  9. Frija-Masson J, Debray MP, Boussouar S, et al. *Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: The post Covid M3 study*. *Respir Med*. **2021**;184:106435. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106435.
  10. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, 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.
  11. Mumoli N, Bonaventura A, Colombo A, et al. *Lung Function and Symptoms in Post-COVID-19 Patients: A Single-Center Experience*. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. **2021**;5(5):907-915. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.08.002.
  12. Fortini A, Torrigiani A, Sbaragli S, et al. *COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3-6 months from hospital discharge*. *Infection*. **2021**;49(5):1007-1015. DOI: 10.1007/s15010-021-01638-1.
  13. Cheng P, Li S, Chen H. *Macrophages in Lung Injury, Repair, and Fibrosis*. *Cells*. **2021**;10(2):436. DOI: 10.3390/cells10020436.
  14. Wu Y, Goplen NP, Sun J. *Aging and respiratory viral infection: from acute morbidity to chronic sequelae*. *Cell Biosci*. **2021**;11(1):112. DOI: 10.1186/s13578-021-00624-2.
  15. Papakonstantinou E, Roth M, Tamm M, et al. *Hypoxia differentially enhances the effects of transforming growth factor-beta isoforms on the synthesis and secretion of glycosaminoglycans by human lung fibroblasts*. *J Pharmacol Exp Ther*. **2002**;301(3):830-837. DOI: 10.1124/jpet.301.3.830.
  16. Sweeney RM, McAuley DF. *Acute respiratory distress syndrome*. *Lancet*. **2016**;388(10058):2416-2430. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00578-X.
  17. Farr E, Wolfe AR, Deshmukh S, et al. *Diaphragm dysfunction in severe COVID-19 as determined by neuromuscular ultrasound*. *Ann Clin Transl Neurol*. **2021**;8(8):1745-1749. DOI: 10.1002/acn3.51416.
  18. Ferrandi PJ, Alway SE, Mohamed JS. *The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies*. *J Appl Physiol* (1985). **2020**;129(4):864-867. DOI: 10.1152/jappphysiol.00321.2020.

19. Arnold P, Njemini R, Vantieghem S, et al. *Peripheral muscle fatigue in hospitalised geriatric patients is associated with circulating markers of inflammation*. *Exp Gerontol*. **2017**;95:128-135. DOI: 10.1016/j.exger.2017.05.007.
20. Jin M, Tong Q. *Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19*. *Emerg Infect Dis*. **2020**;26(7):1618-1620. DOI: 10.3201/eid2607.200445.
21. Chaudhuri A, Behan PO. *Fatigue in neurological disorders*. *Lancet*. **2004**;363(9413):978-988. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2.
22. Sagarra-Romero L, Viñas-Barros A. *COVID-19: Short and Long-Term Effects of Hospitalization on Muscular Weakness in the Elderly*. *Int J Environ Res Public Health*. **2020**;17(23):8715. DOI: 10.3390/ijerph17238715.
23. Xu X, Ong YK, Wang Y. *Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines*. *Mil Med Res*. **2020**;7(1):22. DOI: 10.1186/s40779-020-00251-x.
24. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. *Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy*. *J Endocrinol*. **2008**;197(1):1-10. DOI: 10.1677/JOE-07-0606.
25. Yang T, Li Z, Jiang L, et al. *Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis*. *Acta Neurol Scand*. **2018**;138(2):104-114. DOI: 10.1111/ane.12964.
26. Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, et al. *Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency*. *Eur J Phys Rehabil Med*. **2020**;56(3):323-326. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06305-4.
27. Bloomfield SA. *Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest*. *Med Sci Sports Exerc*. **1997**;29(2):197-206. DOI: 10.1097/00005768-199702000-00006.
28. Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, et al. *Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2008**;63(10):1076-1081. DOI: 10.1093/gerona/63.10.1076.
29. Phillips SM, Dickerson RN, Moore FA, et al. *Protein Turnover and Metabolism in the Elderly Intensive Care Unit Patient*. *Nutr Clin Pract*. **2017**;32(1\_suppl):112S-120S. DOI: 10.1177/0884533616686719.
30. Parry SM, Puthuchery ZA. *The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment*. *Extrem Physiol Med*. **2015**;4:16. DOI: 10.1186/s13728-015-0036-7.
31. McGavock JM, Hastings JL, Snell PG, et al. *A forty-year follow-up of the Dallas Bed Rest and Training study: the effect of age on the cardiovascular response to exercise in men*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. **2009**;64(2):293-299. DOI: 10.1093/gerona/gln025.
32. Greenleaf JE, Kozłowski S. *Physiological consequences of reduced physical activity during bed rest*. *Exerc Sport Sci Rev*. **1982**;10:84-119.
33. Белкин А.А. *Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. **2018**. № 2. С. 12-23. [Belkin AA. *Syndrome Effects of Intensive Therapy - Post Intensive Care Syndrome (PICS)*. *Annals of Critical Care*. **2018**;(2):12-23. (in Russ.)]. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-12-23. EDN: XUAIUH.
34. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, et al. *Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions*. *Acute Med Surg*. **2019**;6(3):233-246. DOI: 10.1002/ams2.415.
35. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. *Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection*. *Nat Med*. **2020**;26(10):1609-1615. DOI: 10.1038/s41591-020-1021-2.
36. Кобелев Е., Берген Т.А., Таркова А.Р., и др. *COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики // Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. **2021**. Т. 20. № 5. С. 126-133. [Kobelev E, Bergen TA, Tarkova AR, et al. *COVID-19 as a Cause of Chronic Pulmonary Hypertension: Pathophysiological Rationale and Potential of Instrumental Investigations*. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. **2021**;20(5):126-133. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2844. EDN: IDVYAF.
37. Raisi-Estabragh Z, Cooper J, Salih A, et al. *Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank*. *Heart*. **2022**;109(2):119-126. DOI: 10.1136/heartjnl-2022-321492.

38. Grillet F, Behr J, Calame P, et al. *Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography*. Radiology. **2020**;296(3):E186-8. DOI: 10.1148/radiol.2020201544.
39. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. *Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels*. Radiology. **2020**;296(3):E189-91. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
40. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. *Acute Pulmonary Embolism and COVID-19*. Radiology. **2020**;297(3):E335-E338. DOI: 10.1148/radiol.2020201955.
41. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. *Hyperventilation: A Possible Explanation for Long-Lasting Exercise Intolerance in Mild COVID-19 Survivors?* Front Physiol. **2021**;11:614590. DOI: 10.3389/fphys.2020.614590
42. Aparisi Á, Ybarra-Falcón C, García-Gómez M, et al. *Exercise Ventilatory Inefficiency in Post-COVID-19 Syndrome: Insights from a Prospective Evaluation*. J Clin Med. **2021**;10(12):2591. DOI: 10.3390/jcm10122591.
43. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, et al. *Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post-Coronavirus Disease*. JACC Heart Fail. **2021**;9(12):927-937. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
44. Taverne J, Salvator H, Leboulch C, et al. *High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19*. J Thorac Dis. **2021**;13(6):3918-3922. DOI: 10.21037/jtd-20-2753.
45. Овчаренко С.И., Сыркына А.Л., Дробыжев М.Ю., и др. *Гипервентиляционный синдром. Сопоставление клинической картины и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме, гипертонической болезни, паническом расстройстве* // Пульмонология. **2004**. № 4. С. 16-21. [Ovcharenko SI, Syrkin AL, Drobizhev MY, et al. *Hyperventilation syndrome. Comparison of clinical features and lung function in bronchial asthma, essential arterial hypertension, and panic disorders*. Pulmonologiya. **2004**;(4):16-21. (In Russ.)].
46. Петрова Н.Н. *Нейропсихиатрические последствия COVID-19* // Juvenis scientia. **2022**. Т. 8. № 4. С. 5-14. [Petrova NN. *Neuropsychiatric Consequences of COVID-19*. Juvenis Scientia. **2022**;8(4):5-14. (in Russ.)]. DOI: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_4\_5-14. EDN: BUEPRW.
47. Wirth KJ, Scheibenbogen C. *Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach*. Medicina (Kaunas). **2022**;58(3):419. DOI: 10.3390/medicina58030419.
48. Kim Y, Bitna-Ha, Kim SW, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea*. BMC Infect Dis. **2022**;22(1):93. DOI: 10.1186/s12879-022-07062-6.

## АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Позднякова Татьяна Дмитриевна, клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0009-0009-2807-4822; email: doc.tatapz@vk.com.

✉ Pozdnyakova Tatiana Dmitrievna, Clinical resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0009-0009-2807-4822; email: doc.tatapz@vk.com.

Суханов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0003-3681-0067.

Sukhanov Dmitry Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0003-3681-0067.

*Исаков Владимир Анатольевич*, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0003-2014-0847.

*Isakov Vladimir Anatolievich*, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0003-2014-0847.

*Коршунова Александра Львовна*, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0009-0005-1107-8879.

*Korshunova Alexandra Lvovna*, Assistant Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0009-0005-1107-8879.

**Поступила в редакцию: 19.06.2023**

**Принята к печати: 24.07.2023**

**Опубликована: 30.08.2023**