

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-18-27

UDC 616.24-008.4-092:616.98:578.834.1

¹Bakalets O. V., ¹Fedoniuk L. Ya., ²Shapoval O. M., ¹Behosh N. B.**CURRENT PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF DYSPNEA IN LONG COVID**¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine (Ternopil, Ukraine)²National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)

bakalets@tdmu.edu.ua

The article is devoted to the main pathophysiological links in the development of shortness of breath in Long COVID and methods of its monitoring. "Long COVID" describes signs and symptoms that develop after acute COVID-19 and last more than four weeks. The long course of the coronavirus disease, the presence of persistent symptoms that persist in some patients for more than one year, have become an unprecedented challenge for doctors and scientists worldwide. Although COVID-19 is no longer an emergency, at least 65 million people worldwide continue to experience more than 200 symptoms of the disease. Most often, such patients suffer from difficulty breathing.

In the pathogenesis of shortness of breath in Long COVID, in addition to direct viral damage to cells, three main mechanisms are distinguished: extravasation of exudate into the alveolar space, venous and arterial thrombosis, multifactorial damage to the myocardium, pericardium, and conduction system.

Shortness of breath in Long COVID is a symptom of multiorgan damage. Therefore it requires multidisciplinary management and a comprehensive diagnostic search. To detect structural changes in the respiratory system, hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging is the most informative diagnostic method, and gas exchange disorders are a decrease in the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide.

The multisystemic and heterogeneous nature of shortness of breath in Long COVID, the lack of experience and, often, the absence of significant changes in the results of lung function tests (for example, spirometry) requires further research aimed at finding optimal predictors of its development and informative methods of diagnosis, further introduction into practice of scientific achievements.

Key words: dyspnea, shortness of breath, pulmonary function tests/PFT, COVID, Long COVID.

Connection of the publication with planned research works.

The work was carried out based on the Department of Functional and Laboratory Diagnostics of TNMU and is a fragment of the complex initiative-research of TNMU: "Comorbidity in the clinic of internal diseases and the practice of a family doctor: peculiarities of the course of diseases, the strategy of providing medical care during global civilizational challenges", state registration number 0123U100061.

Introduction.

On May 5, 2023, the Director General of the World Health Organization (WHO) announced in his speech that the coronavirus disease (COVID-19), caused by SARS-CoV-2, no longer has an emergency status. However, he emphasized that the coronavirus has not stopped posing a threat. "Last week, COVID-19 claimed a life every three minutes – and those are just the deaths we know about. As we speak, thousands of people worldwide continue to fight for their lives in intensive care units, and millions more are living with the debilitating consequences of the coronavirus..." Tedros Adhanom Ghebreyesus noted [1].

For more than three years since the pandemic was announced, doctors and scientists almost daily encountered the epidemiological features of the new virus, with hitherto unknown symptoms, conducted numerous studies to study them, found out the mechanisms of development, and developed effective methods of treatment and influencing factors risk. Significant progress has been made in many areas, but many questions remain. One of them is the so-called "Long-COVID".

This term was proposed by the United Kingdom National Health Service (NHS) to describe signs and symptoms that develop after acute COVID-19 and persist for more than four weeks [2].

Hannah E. Davis [3] estimates that at least 65 million people worldwide have long COVID-19. But, given the fact that not all such cases are documented, their number is probably much higher. In Great Britain alone, according to the Office for National Statistics (ONS), as of March 5, 2023, 1.9 million people, or 2.8% of the population, reported symptoms of COVID-19 lasting more than one month. They often indicated fatigue, difficulty concentrating, shortness of breath, and muscle pain [4].

Since May 2020, when the Italian doctor Elisa Perego first used the term Long COVID, the number of such patients has steadily increased. It prompted the WHO to add a new separate code U09.9 to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) to describe the condition after COVID-19 [5].

Long COVID is a multisystem debilitating disease with more than 200 symptoms from different organs and systems. It shares similarities with other viral diseases, such as myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and postural orthostatic tachycardia syndrome [3].

Lauren L. O'Mahoney [6] et al. reported the results of a recent meta-analysis that included 194 studies. Of the 735,006 COVID-19 survivors who participated, 45% continued to experience at least one symptom (median follow-up 126 days), regardless of whether they were hospitalized during the acute phase of the disease or

treated as an outpatient. Most of the examined people complained of fatigue and shortness of breath.

The prevalence of pulmonary symptoms is confirmed in other works. K. Guziejko [7] and others indicate that even six months after recovery, 46% of people have a cough, 23% complain of shortness of breath, and 13% have rapid fatigue as the main symptom. According to Jose-Ramon Blanco [8] et al., symptoms of respiratory dysfunction are observed in patients three months, six months and 12 months after acute infection.

The presence of shortness of breath and cough is easy to understand in patients with severe acute SARS-CoV-2 infection, justifying it by direct viral damage to cells with angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) receptors on their membrane. The virus is tropic to these receptors, and the level of their membrane expression in the lung parenchyma is high, especially in type II pneumocytes. However, it is surprising that dyspnea also occurs in patients with mild disease [9, 10].

The current understanding of the mechanisms of shortness of breath in Long-COVID remains imperfect. Some patients have established cardiopulmonary changes after COVID-19, while others may have shortness of breath despite improvement and normalization of heart and lung function [11]. Different strains of SARS-CoV-2 continue to circulate, and the risk of post-acute complications remains; a recent study of 56,003 patients in Great Britain showed that even after Omicron infection, 4.5% of them had long-term symptoms [12].

The aim of the study.

Determination of the main mechanisms of the development of shortness of breath, its possible predictors and methods of monitoring in patients with Long COVID based on world experience by analyzing available informational and literary sources.

Object and research methods.

During the research, scientific publications with a high citation index, available on the Internet on the professional platforms Google Scholar, MEDLINE/PubMed, and Index Medicus over the last decade, were processed. The search terms in English were used: "Dyspnea", "Shortness of breath", "Pulmonary Function Tests/PFT", "COVID", "Long COVID", and "Pulmonary rehabilitation" to search for potentially relevant materials. Analytical, bibliosemantic research methods are applied.

Main part.

The consensus statement of the American Thoracic Society (ATS) defined dyspnea as "a term used to describe the subjective sensation of breathing discomfort...which results from the interaction of a variety of physiological, psychological, social, and environmental factors" [13].

Patients describe this discomfort in different ways: for some, it is a feeling of excessive effort during breathing; for others – compression in the chest; others complain of a lack of air during inhalation or difficult exhalation. According to many authors, this discomfort mainly occurs due to damage to the cardiovascular or respiratory systems, but it can be associated with metabolic, neuromuscular or psychogenic disorders [14, 15].

Three main components are involved in the pathogenesis of shortness of breath: central processing of information, its afferent and efferent transmission. The afferent component determines the need for ventilation through chemoreceptors in the carotid bodies and me-

dulla that provide information about blood gas levels of O_2 , CO_2 , and H^+ , pulmonary juxtacapillary receptors are sensitive to pulmonary interstitial oedema, while stretch receptors signal bronchoconstriction, and muscle spindles in the chest wall signal the stretching and tension of the respiratory muscles. Efferent signals are motor neuron signals descending to the respiratory muscles, mainly the diaphragm. Central processing is carried out by neurons in the medulla oblongata and pons. They compare afferent and efferent signals. Shortness of breath occurs when there is a discrepancy between the need for ventilation (afferent link) and its provision (efferent link). It is a symptom of multiorgan damage. The most common causes of shortness of breath are cardiac and pulmonary pathologies. Less often, it can be a manifestation of anaemia, acidosis, gastroesophageal reflux, a side effect of using certain medications, etc. [14].

Their common feature is the lack of pathognomonic shortness of breath and the non-specificity of the clinical manifestations of Long COVID. Scientists describe 50 to 200 different symptoms in patients with a long course of this viral disease [3, 16, 17]. A significant proportion of patients had no health problems before infection with SARS-CoV-2. The diversity, variability, and cyclicity of symptoms are striking: cardiovascular, thrombotic, and cerebrovascular diseases [18], type 2 diabetes [19], myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) [20, 21] and dysautonomia, especially postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) [22]. It is far from a complete list of diseases that develop in patients after acute COVID-19. And almost every one of them can be manifested by difficulty breathing.

Given the heterogeneity of clinical manifestations, it seems likely that these diverse prolonged phenotypes of COVID are driven by different pathophysiologies. However, the results of several studies, with careful selection criteria based on the mechanisms and location of the lesion, indicate their common links (fig. 1) [3, 12, 23].

Thus, Felicity Liew [12] et al. refer to the work of a group of authors who described increased expression in monocytes of chemokine receptor type 6 (CXCR6) and glycoprotein ligand P-selectin 1 (PSGL1) in patients with dyspnea after COVID-19, which plays an essential role in the process of leukocyte retention and rolling on the surface of the vascular endothelium, the initial stage of binding, sequestration and transmigration of leukocytes

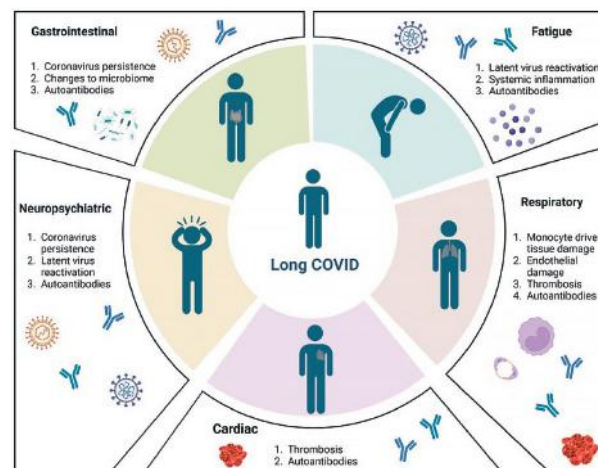


Figure 1 – Common symptoms associated with Long COVID and possible underlying pathophysiology [12].

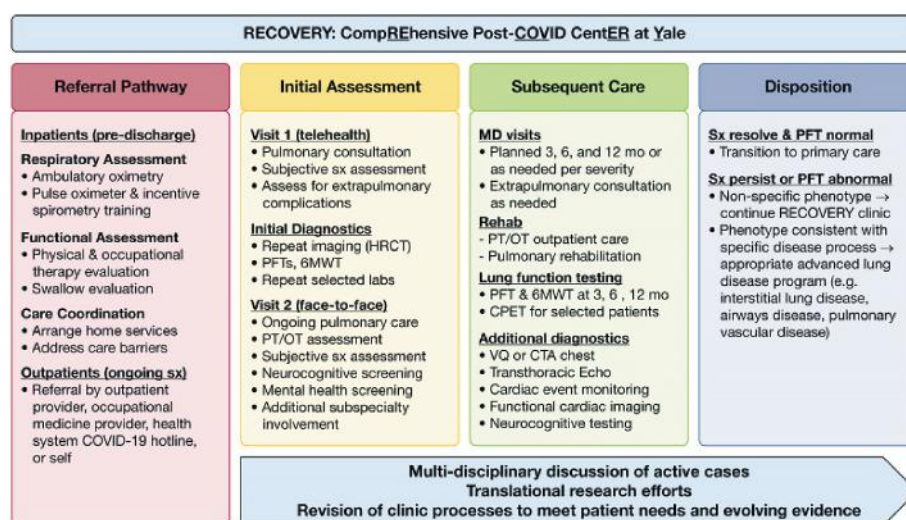


Figure 2 – Model of clinical recovery [47].

Notes: 6MWT = 6-min walk test; CPET = cardiopulmonary exercise testing; CTA = CT angiogram; Echo = echocardiogram; HRCT = high-resolution CT; OT = occupational therapy; PFT = pulmonary function test; PT = physical therapy; RECOVERY = Comprehensive Post-COVID Center at Yale; sx = symptoms; VQ = ventilation-perfusion scan [47].

during an inflammatory reaction. Both can promote cell migration into lung tissue. The specificity of these results for lung damage after COVID is confirmed by the fact that these features in the monocyte phenotype were not observed in patients with progressive fibrotic interstitial lung disease and individuals with respiratory syncytial virus infection and influenza [24, 25]. The authors suggest that lung injury caused by monocytes may cause dyspnea after COVID-19.

Rochelle Knight [26] and co-authors pay attention to the development of thrombosis after the acute period of the coronavirus disease. They note that even 49 weeks after the diagnosis of COVID-19, the rate of thromboembolic events remains high, and their regression occurs faster in arteries than in veins. Increased blood coagulation in the veins is clinically manifested mainly by pulmonary embolism, deep vein thrombosis of the lower extremities, etc., and arterial thrombosis develops tissue ischemia and necrosis (most often – myocardial infarction and ischemic stroke), and this can also explain lung inflammation caused by monocytes [26, 27]. This assumption is supported by the fact that some patients with dyspnea after COVID-19 have extremely «subtle» structural changes in the lungs that are only detected by advanced imaging techniques, such as hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging, and are not detected by routine radiographic examinations. In addition, they have a decrease in the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO), which indicates a violation of gas exchange, which is observed in thromboembolic disease and monocyte damage of the alveolar-capillary membrane [12].

According to many scientists, DLCO most often reflects disorders in the respiratory system during Long COVID. It has been confirmed that even one month after discharge from the hospital, a decrease in DLCO is the most common manifestation of pulmonary dysfunction in people who have contracted it [7, 28, 29, 30].

In clinical practice, pulmonary function tests (PFT) are also helpful for substantiating the causal relationship between persistent dyspnea and inflammatory lung tissue damage. Since they are the most informa-

tive about disorders of the function of external breathing [31, 32, 33], especially obstructive disorders [32, 34, 35], in Long COVID, their results are often ambiguous and require careful interpretation because of the understanding of the physiology of the new disease [12]. Thus, obstructive or restrictive changes were found in 17% of people, mainly after severe pneumonia, which later transformed into pulmonary fibrosis [36, 37].

An alternative technique for judging the mechanisms of shortness of breath in Long COVID is the assessment of saturation in physical exercise tests: the 3 – or 6-minute walk test

(3/6MWT) or the 1-minute sit-to-stand test (1MSTST) [36, 38–40]. Desaturation (decrease in SpO₂ to 80%) during exercise has a direct correlation with spirometry and X-ray examination data [37], pO₂ and pCO₂ values in venous blood [40], the severity of clinical symptoms and DLCO level, which may be a consequence parenchymal and/or pulmonary vascular phenomena [41].

Mechanisms influencing the pathophysiology of persistent COVID-19 include direct pulmonary and extrapulmonary viral cytotoxicity and virus-independent processes such as immune dysregulation and perivascular inflammation that contribute to the breakdown of the endothelial-epithelial barrier with the invasion of leukocytes (monocytes and neutrophils) and seepage of exudate from blood vessels into tissues. It has been observed that they can affect several organs/systems [42]. First, extravasation of exudate into the alveolar space, as observed in other forms of acute respiratory distress syndrome (ARDS), can lead to the development of pulmonary fibrosis [43].

Secondly, the activation of inflammatory mechanisms (damage to the endothelium, initiation of the complement system reaction cascade, interaction of platelets and leukocytes, extracellular neutrophil traps, release of pro-inflammatory cytokines and impaired coagulation) leads to venous thromboembolism (VTE) and arterial occlusions [44, 45].

Third, the development of cardiovascular complications in the post-acute period of COVID-19 is associated with direct damage to target cells, inhibition of ACE2, immunological damage, and potential inflammation of the myocardium, pericardium, and conduction system. In addition, pro-inflammatory cytokines (interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumour necrosis factor) contribute to the development of arrhythmias due to increased production of catecholamines [45].

Patients with clinically significant dyspnea had worse sleep, mood, quality of life, and weakness 12 months after COVID infection than patients without dyspnea. Dyspnea severity and depressive symptoms three

months after COVID were the only predictors of dyspnea severity 12 months after COVID [11].

It is quite difficult to give an unequivocal answer to the question «Whether shortness of breath is a direct consequence of COVID-19, or developed after it, or caused by factors such as pulmonary fibrosis, exposure to intensive care or drugs used during treatment in acute period, etc.» [46].

With this in mind, Lutchmansingh DD [47] with co-authors propose the following approach to the management of patients with prolonged COVID within the comprehensive program «RECOVERY» (Comprehensive Post-COVID CentER at Yale), developed at Yale University (fig. 2).

The main goals of RECOVERY are to provide a comprehensive assessment of complications after COVID-19, to characterize and reduce pulmonary complications, and to address persistent symptoms experienced by people who have survived COVID-19.

The standard initial diagnostic evaluation includes a comprehensive review of clinical pulmonary symptoms, pulmonary function tests (PFT, including spirometry, determination of lung volumes), diffusion capacity, assessment of exercise tolerance, and repeat imaging (chest radiography or high-resolution CT).

In the case of detecting extrapulmonary pathology, which may cause shortness of breath, it is worth using a multidisciplinary approach involving specialists from other fields: cardiology, neurology, psychiatry, haematology, otolaryngology and sleep medicine, etc. It can be implemented through electronic/telemedicine consultations or, where appropriate, formal clinic consultations. Appointment of additional laboratory and instrumental studies should be individually adapted to each patient – following the course of the disease, comorbidities, previous laboratory changes, existing symptoms, etc. [28, 38, 47].

Long COVID is relatively new. The lack of experience and pronounced polyorganism of symptoms creates obstacles in choosing the optimal clinical strategy and prompts the search for causal mechanisms and informative diagnostic methods.

Conclusions.

From the above, it follows that in the pathogenesis of shortness of breath in Long COVID, in addition to direct viral damage to cells, extravasation of exudate into the alveolar space, venous and arterial thrombosis, multifactorial damage to the myocardium, pericardium, and conduction system play an essential role. Therefore, hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging is the most informative method of diagnosing structural changes in the respiratory system, and gas exchange disorders are decrease in the diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide. But the multiorgan and heterogeneous nature of shortness of breath requires multidisciplinary management and a comprehensive diagnostic search.

Prospects for further research.

It is essential to continue to search for informative markers to improve the interpretation of subtle changes in spirometry, such as cardiopulmonary exercise testing or immunological status.

No less important is the identification of predictors of prolonged shortness of breath. Age and the severity of acute COVID-19 (assessed by saturation index, need for mechanical ventilation, radiological changes, D-dimer level, T-cell count, and interleukin-6) appeared to be the best predictors of changes in DLCO and pulmonary function tests. Perhaps these parameters can also serve as informative criteria for shortness of breath post-COVID period and help prevent its development.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-2-169-18-27

УДК 616.24-008.4-092:616.98:578.834.1

¹Бакалець О. В., ²Федонюк Л. Я., ³Шаповал О. М., ⁴Бегош Н. Б.

СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАДИШКИ ПРИ LONG COVID

¹Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського (м. Тернопіль, Україна)

²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)

bakalets@tdmu.edu.ua

Стаття присвячена основним патофізіологічним ланкам розвитку задишки при Long COVID та методам її моніторингу. Термін «Long COVID» використовується для опису ознак та симптомів, які розвиваються після гострого COVID-19 та тривають понад 4 тижні. Пролонгований перебіг коронавірусної хвороби, наявність стійких симптомів, які зберігаються у деяких пацієнтів понад 1 рік, стали безпрецедентним викликом для медиків і науковців всього світу. Незважаючи на те, що COVID-19 вже не має статусу надзвичайної ситуації, щонайменше 65 мільйонів людей у всьому світі продовжують відчувати понад 200 симптомів цього захворювання. Найчастіше таких пацієнтів турбує утруднене дихання.

У патогенезі задишки при Long COVID окрім прямого вірусного пошкодження клітин виділяють три основних механізми: екстравазація ексудату в альвеолярний простір, венозний та артеріальний тромбоз, багатофакторне ураження міокарда, перикарда та провідної системи.

Задишка при Long COVID є симптомом поліорганного ураження, тому потребує мультидисциплінарного менеджменту та всебічного діагностичного пошуку. Для виявлення структурних змін дихальної системи найінформативнішим методом діагностики є гіперполяризована ксенонічна магнітно-резонансна томографія, а порушень газообміну – зниження дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю.

Мультисистемна та гетерогенна природа задишки при Long COVID, недостатність досвіду та, часто, відсутність значущих змін у результатах легеневих функціональних тестів (наприклад, спірографії),

потребує подальших досліджень, спрямованих на пошук оптимальних предикторів її розвитку та інформативних методів діагностики, подальшим впровадженням у практику наукових здобутків.

Ключові слова: задишка, утруднене дихання, функціональні легеневі тести/ФЛТ, COVID, тривалий COVID.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана на базі кафедри функціональної і лабораторної діагностики ТНМУ і є фрагментом комплексної ініціативно-пошукової НДР ТНМУ: «Коморбідність в клініці внутрішніх хвороб і в практиці сімейного лікаря: особливості перебігу захворювань, стратегія надання медичної допомоги в час глобальних цивілізаційних викликів», державний реєстраційний номер 0123U100061.

Вступ.

5-го травня 2023 року генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у своїй промові повідомив про те, що коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена SARS-CoV-2, більше не має статусу надзвичайної ситуації. Однак, він наголосив, що коронавірус не припинив становити загрозу. «Минулого тижня COVID-19 забирав життя кожні три хвилини – і це лише ті смерті, про які відомо. Поки ми з вами говоримо, тисячі людей по всьому світу продовжують боротись за своє життя у відділеннях інтенсивної терапії і ще мільйони живуть з виснажливими наслідками коронавірусу...», – зауважив Tedros Adhanom Ghebreyesus [1].

Понад три роки, відколи було оголошено про пандемію, лікарі та науковці чи не щодня стикались з епідеміологічними особливостями нового вірусу, з невідомими донині симптомами, проводили чисельні дослідження для їх вивчення, з'ясовували механізми розвитку і розробляли ефективні методи лікування та впливу на фактори ризику. У багатьох напрямках було досягнуто значних успіхів, але все ще залишається багато питань. Одним з них є так званий «Long-COVID».

Цей термін Національна служба охорони здоров'я Великобританії (United Kingdom National Health Service, NHS) запропонувала для опису ознак та симптомів, які розвиваються після гострого COVID-19 та тривають понад 4 тижні [2].

Hannah E. Davis [3] припускає, що у всьому світі мають тривалий COVID-19 щонайменше 65 мільйонів людей. Але, зважаючи на те, що не усі такі випадки задокументовано, їх кількість, ймовірно, значно більша. Лише у Великобританії, за даними Управління національної статистики цієї країни (ONS), станом на 5 березня 2023 року 1,9 мільйонів людей, тобто 2,8% населення, повідомляли про симптоми COVID-19, які тривали понад 1 місяць. Найчастіше вони вказували на втому, складнощі з концентрацією уваги, задишку та біль у м'язах [4].

Від травня 2020 року, коли вперше був використаний термін Long COVID італійською лікаркою Елізою Перего, кількість таких пацієнтів неукліно збільшується. Це спонукало ВООЗ додати в Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям (МКХ) новий окремий код U09.9 для означення стану після COVID-19 [5].

Довгий COVID – це мультисистемне виснажливе захворювання, яке має понад 200 симптомів з боку

різних органів і систем. Воно виявляє схожість з іншими вірусними захворюваннями, такими як міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми та синдром постуральної ортостатичної тахікардії [3].

Lauren L. O'Mahoney [6] та співавтори навели результати нещодавнього метааналізу, що включав 194 дослідження. З 735006 осіб, які пережили COVID-19 і взяли у ньому участь, 45% продовжували відчувати принаймні один симптом (середній період спостереження складав 126 днів) незалежно від того, чи вони були госпіталізовані у гострому періоді захворювання, чи лікування проводилося амбулаторно. Більшість обстежених скаржилися на втому та задишку.

Превалювання легеневої симптоматики підтверджується і в інших роботах. K. Guziejko [7] та інш. вказують на те, що навіть через 6 місяців після одужання 46% осіб мають кашель, 23% скаржаться на задишку, а у 13% основним симптомом є швидка втомлюваність. За даними Jose-Ramon Blanco [8] et al. симптоми дихальної дисфункції спостерігаються у пацієнтів через 3 місяці, 6 місяців та 12 місяців після гострої інфекції.

Наявність задишки та кашлю легко зрозуміти у пацієнтів із тяжкою гострою SARS-CoV-2 інфекцією, обґрунтовуючи її прямим вірусним пошкодженням клітин, які мають на своїй мембрані рецептори ангіотензинперетворювального ферменту другого типу (АПФ2). Вірус тропний до цих рецепторів, а рівень їх мембранної експресії в паренхімі легень високий, особливо у пневмоцитах II типу. Однак дивно спостерігати те, що задишка також виникає у пацієнтів з легким перебігом хвороби [9, 10].

Сучасне розуміння механізмів виникнення задишки при Long-COVID залишається недосконалим. Деякі пацієнти мають констатовані серцево-легеневі зміни після COVID-19, в той час у інших задишка може зберігатися, незважаючи на поліпшення і нормалізацію функції серця і легень [11]. Різні штами SARS-CoV-2 продовжують циркулювати, і ризик постгострих ускладнень залишається; нещодавнє дослідження 56 003 пацієнтів у Великій Британії показало, що навіть після інфікування Omicron 4,5% з них мали тривалу симптоматику [12].

Мета дослідження.

Визначення основних механізмів розвитку задишки, її можливих предикторів та способів моніторингу у пацієнтів з Long COVID на основі світового досвіду шляхом аналізу доступних інформаційних та літературних джерел.

Об'єкт та методи дослідження.

У ході дослідження було опрацьовано наукові публікації переважно з високим індексом цитування, які доступні у мережі «Internet» на фахових платформах Google Scholar, MEDLINE/PubMed та Index Medicus за останнє десятиліття. Для пошуку потенційно релевантних матеріалів було використано пошукові терміни англійською мовою: “Dyspnea”, “Shortness of breath”, “Pulmonary Function Tests/PFT”, “COVID”, “Long COVID”, “Pulmonary rehabilitation”. За-

стосовано аналітичний, бібліосемантичний методи дослідження.

Основна частина.

Консенсусна заява Американського торакального товариства (ATS) визначила задишку як «термін, який використовується для характеристики суб'єктивного відчуття дискомфорту при диханні..., яке є результатом взаємодії різноманітних фізіологічних, психологічних, соціальних чинників та факторів навколишнього середовища» [13].

Пацієнти по-різному описують цей дискомфорт: для одних це відчуття надмірного зусилля під час дихання, для других – стискання у грудній клітці, інші скаржаться на нестачу повітря під час вдиху або утруднений видих. За даними багатьох авторів цей дискомфорт переважно виникає як наслідок ураження серцево-судинної або дихальної систем, але може бути пов'язаний із метаболічними, нервово-м'язовими або психогенними розладами [14, 15].

В патогенезі задишки беруть участь три основні компоненти: центральна обробка інформації, її аферентна та еферентна передача. Аферентна складова визначає потребу у вентиляції через хеморецептори в каротидних тільцях і мозковій речовині, що надають інформацію про рівень газів крові O_2 , CO_2 і H^+ , легеневі юсткапілярні рецептори чутливі до пухляк легеневого інтерстиційного набряку, тоді як рецептори розтягування сигналізують про бронхоконстрикцію, а м'язові веретена в грудній стінці сигналізують про розтягнення і напруження дихальних м'язів. Еферентні сигнали – це сигнали рухових нейронів, що спускаються до дихальних м'язів, основним з яких є діафрагма. Центральна обробка проводиться нейронами, які розташовані у довгастому мозку та мості. Вони порівнюють аферентні та еферентні сигнали. Задишка виникає тоді, коли є невідповідність між потребою у вентиляції (аферентна ланка) та її забезпеченням (еферентна ланка). Це симптом мультиорганного ураження. Найпоширенішими причинами задишки є серцева та легенева патології, рідше вона може бути проявом анемії, ацидозу, гастроезофагального рефлюксу, побічним ефектом використання деяких медикаментів тощо [14].

Відсутність патогномонічності задишки та неспецифічність клінічних проявів Long COVID є їх спільною ознакою. Вчені описують від 50 до 200 різноманітних симптомів у пацієнтів з тривалим перебігом цієї вірусної хвороби [3, 16, 17]. Значна частка хворих не мали проблем зі здоров'ям до зараження SARS-CoV-2. Різноманітність, варіабельність, циклічність симптомів вражає: серцево-судинні, тромботичні та цереброваскулярні захворювання [18], діабет 2 типу [19], міалгічний енцефаломієліт/синдром хронічної втоми (ME/CFS) [20, 21] та дисавтономія, особливо синдром постуральної ортостатичної тахікардії (POTS) [22]. Це далеко не повний перелік хвороб, які розвиваються у пацієнтів після гострого COVID-19. І практично кожна з них може проявлятися утрудненим диханням.

Враховуючи неоднорідність клінічних проявів, здається ймовірним, що ці різноманітні пролонговані фенотипи COVID обумовлюються неоднаковою патофізіологією. Проте, результати ряду досліджень, з ретельними критеріями відбору за механізмами та

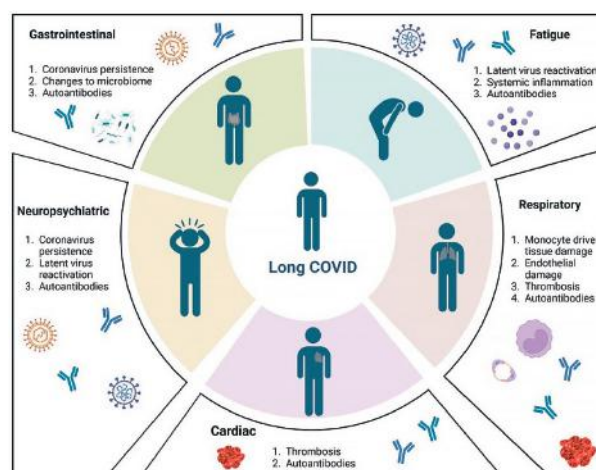


Рисунок 1 – Загальні симптоми, пов'язані з Long COVID, і можлива основна патофізіологія [12].

локалізацію ураження, зазначають їх спільні ланки (рис. 1) [3, 12, 23].

Так, Felicity Liew [12] et al. посилаються на роботи групи авторів, які описали у пацієнтів із задишкою після COVID-19 посилену експресію в моноцитах рецептора хемокіну 6-го типу (CXCR6) і глікопротеїнового ліганда Р-селектину 1 (PSGL1), який відіграє важливу роль у процесі затримки та ролінгу лейкоцитів на поверхні ендотелію судин, початкового етапу зв'язування, секвестрації та трансміграції лейкоцитів при запальній реакції. Обидва можуть сприяти міграції клітин у легеневу тканину. Специфічність цих результатів щодо пошкодження легень після COVID підтверджується тим, що ці особливості у фенотипі моноцитів не спостерігались у пацієнтів з прогресуючою фіброзною інтерстиційною хворобою легень та осіб, які перехворіли респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією і грипом [24, 25]. Автори припускають, що ураження легень, викликане моноцитами, може спричинити задишку після COVID-19.

Rochelle Knight [26] і співавтори звертають увагу на розвиток тромбозів після гострого періоду коронавірусної хвороби. Вони зазначають, що навіть через 49 тижнів після встановлення діагнозу COVID-19 частота тромбоемболічних подій залишається високою, а їх регрес швидше відбувається в артеріях, ніж у венах. Посилення згортання крові у венах клінічно проявляється переважно тромбемболією легеневої артерії, тромбозом глибоких вен нижніх кінцівок тощо, а при артеріальному тромбозі розвиваються ішемія та некроз тканин (найчастіше – інфаркт міокарда та ішемічний інсульт), і це також може пояснити запалення легень, викликане моноцитами [26, 27]. Це припущення підтверджується тим, що деякі пацієнти із задишкою після COVID-19 мають надзвичайно «тонкі» структурні зміни в легенях, які виявляються лише за допомогою передових методів візуалізації, таких як гіперполяризована ксенонна магнітно-резонансна томографія, і не визначаються при рутинних рентгенографічних обстеженнях. Крім того, вони мають зниження дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю (DLCO), яке свідчить про порушення газообміну, що спостерігається при тромбоемболічній хворобі та моноцитарному пошкодженню альвеоларно-капілярної мембрани [12].

На думку багатьох вчених, саме DLCO найчастіше віддзеркалює порушення у дихальній системі при Long COVID. Підтверджено, що в осіб, які ним переохворіли, навіть через 1 місяць після виписки з лікарні, зниження DLCO є найпоширенішим проявом порушення функції легень [7, 28, 29, 30].

В клінічній практиці для обґрунтування причинно-наслідкового зв'язку між стійкою задишкою та запальним пошкодженням легеневої тканини корисними також є легеневі функціональні тести (ЛФТ/ PFT). Оскільки вони найінформативніші щодо порушень функції зовнішнього дихання [31, 32, 33], особливо обструктивних порушень [32, 34, 35], при Long COVID їх результати часто неоднозначні і вимагають ретельної інтерпретації з огляду на розуміння фізіології нового захворювання [12]. Так, обструктивні або рестриктивні зміни було виявлено у 17% осіб, переважно після тяжкої пневмонії, яка згодом трансформувалась у легеневий фіброз [36, 37].

Альтернативною методикою для судження про механізми задишки при Long COVID є оцінювання сатурації в тестах з фізичним навантаженням: 3 – або 6-хвилинний тест з ходьбою (3/6MWT) або 1-хвилинний тест «сісти-встати» (1MSTST) [36, 38-40]. Десатурація (зниження SpO₂ до 80%) під час фізичного навантаження має прямий кореляційний зв'язок з даними спірометрії та рентгенологічних обстежень [37], значеннями рО₂ і рCO₂ у венозній крові [40], важкістю клінічних симптомів і рівнем DLCO, що може бути наслідком паренхіматозних та/або легневих судинних феноменів [41].

Механізми, що впливають на патофізіологію тривалого COVID-19, включають пряму легеневу та позалегеневу вірусну цитотоксичність та незалежні від вірусу процеси, такі як імунна дисрегуляція та периваскулярне запалення, які сприяють руйнуванню ендотеліально-епітеліального бар'єру з інвазією лейкоцитів (моноцитів і нейтрофілів) та випотіванню

ексудату з кровоносних судин у тканини. Було помічено, що вони можуть впливати на декілька органів/систем [42]. По-перше, екстравазація ексудату в альвеолярний простір, як це спостерігається при інших формах гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), може призвести до розвитку фіброзу легень [43].

По-друге, активація запальних механізмів (пошкодження ендотелію, запуск каскаду реакції системи комплементу, взаємодія тромбоцитів і лейкоцитів, позаклітинні нейтрофільні пастки, вивільнення прозапальних цитокінів і порушення коагуляції) призводять до венозної тромбоемболії (VTE) та артеріальних оклюзій [44, 45].

По-третє, розвиток серцево-судинних ускладнень у постгострому періоді COVID-19 пов'язаний з прямим ураженням клітин-мішеней, пригніченням АПФ2, імунологічним пошкодженням та потенційним запаленням міокарда, перикарда та провідної системи. Крім того, прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6 і фактор некрозу пухлини) через посилення вироблення катехоламінів сприяють розвитку аритмій [45].

У пацієнтів із клінічно значущою задишкою через 12 місяців після інфікування COVID спостерігався гірший сон, настрій, якість життя та слабкість порівняно з пацієнтами без задишки. Тяжкість задишки та симптоми депресії через 3 місяці після COVID були єдиними предикторами її тяжкості через 12 місяців після COVID [11].

Дати однозначну відповідь на запитання «Чи є задишка прямим наслідком COVID-19, чи розвинулась після нього, чи зумовлена такими факторами як легеневий фіброз, вплив інтенсивної терапії або ліків, які використовувалися під час лікування в гострому періоді тощо» досить складно [46].

Зважаючи на це, Lutchmansingh DD [47] зі співавторами пропонують наступний підхід менеджменту пацієнтів з тривалим COVID в рамках комплексної програми «RECOVERY/Відновлення» (CompREhensive Post-COVID Center at Yale), розробленої в Єльському університеті (рис. 2).

Основними цілями «RECOVERY» є забезпечення комплексної оцінки ускладнень після COVID-19, характеристика і зменшення легневих ускладнень та усунення стійких симптомів, які відчувають люди, що пережили COVID-19.

Стандартна первинна діагностична оцінка включає комплексний аналіз пульмональних клінічних симптомів, легеневі функціональні тести (PFT, включаючи спірометрію, визначення легневих об'ємів), дифузійну здатність, оцінку толерантності до фізичних навантажень і повторну ві-

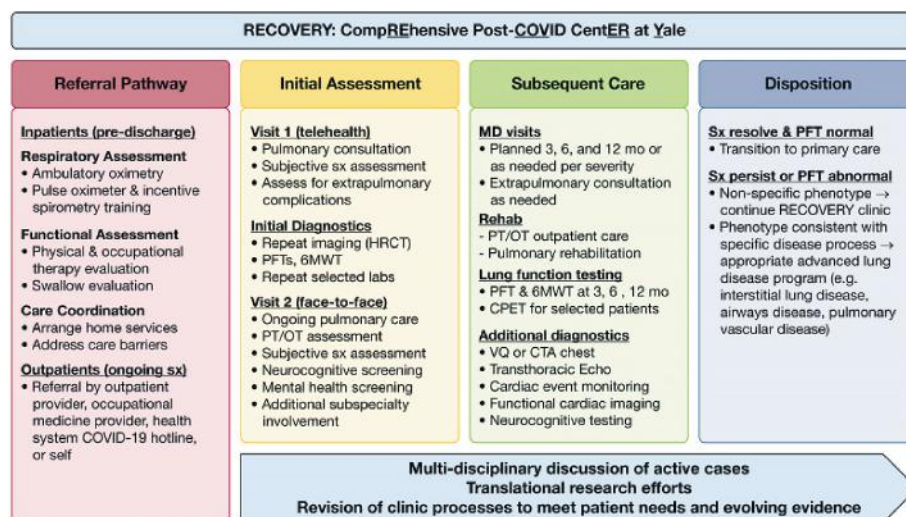


Рисунок 2 – Модель клінічного відновлення [47].

Примітки: 6MWT = 6-min walk test/тест з 6-ти хвилинною ходьбою; CPET = cardiopulmonary exercise testing / кардіопульмональне тестування з фізичним навантаженням; CTA = CT angiogram/ комп'ютерна томографічна ангіографія; Echo = echocardiogram / ехокардіографія; HRCT = high-resolution CT / Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності; OT = occupational therapy / ерготерапія; PFT = pulmonary function test / тестування функції легень; PT = physical therapy/ фізіотерапія; RECOVERY = Comprehensive Post-COVID Center at Yale/ Комплексний центр пост-COVID в Єльському університеті; sx = symptoms / симптоми; VQ = ventilation-perfusion scan / вентиляційно-перфузійне сканування [47].

зуалізацію (рентгенографію грудної клітки або КТ високої роздільної здатності).

У разі виявлення позалегенової патології, яка може бути причиною задишки, варто використовувати мультидисциплінарний підхід, залучаючи спеціалістів інших галузей: кардіології, неврології, психіатрії, гематології, отоларингології та медицини сну тощо. Це можна реалізовувати за допомогою електронних/телемедицинських консультацій або, якщо це доречно, формальних консультацій у клініці. Призначення додаткових лабораторних та інструментальних досліджень потрібно індивідуально адаптовувати до кожного пацієнта – відповідно до перебігу захворювання, супутніх хвороб, попередніх лабораторних змін, наявних симптомів тощо [28, 38, 47].

Long COVID є відносно новим, недостатність досвіду та виражена поліорганність симптоматики створює перешкоди у виборі оптимальної клінічної стратегії, спонукає до пошуку причинних механізмів та інформативних методів діагностики.

Висновки.

З вищенаведеного витікає, що у патогенезі задишки при Long COVID окрім прямого вірусного пошкодження клітин важливу роль відіграють екстравазація ексудату в альвеолярний простір, венозний та артеріальний тромбоз, багатофакторне ураження

міокарда, перикарда та провідної системи. Найінформативнішим методом діагностики структурних змін дихальної системи є гіперполяризована ксенон-нова магнітно-резонансна томографія, а порушень газообміну – зниження дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю. Але поліорганна та гетерогенна природа задишки потребує мультидисциплінарного менеджменту та всебічного діагностичного пошуку.

Перспективи подальших досліджень.

Важливо продовжувати пошук інформативних маркерів для покращення інтерпретації ледве помітних змін спірометрії, наприклад, за допомогою кардіопульмонального тестування з фізичним навантаженням або імунологічного статусу.

Не менш важливим є виявлення предикторів тривалої задишки. Вік, тяжкість гострого COVID-19 (яка оцінюється за показником сатурації, за потребою у штучній вентиляції легень, радіологічними змінами, рівнем D-димеру, кількості Т-клітин, інтерлейкіну-6) виявилися найкращими прогностичними факторами змін DLCO та функціональних дихальних тестів. Можливо ці параметри так само можуть служити інформативними критеріями щодо виникнення задишки у періоді пост-COVID і допоможуть запобігти її розвитку.

References / Література

1. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023 [Internet]. WHO; 2023 May 5 [updated 2023 May 5; cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>.
2. NHS. National commissioning guidance for post COVID services (2022) [Internet]. NHS; 2022 [updated 2022 July; cited 2023 May 5]. Available from: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/07/C1670_National-commissioning-guidance-for-post-COVID-services_V3_July-2022-1.pdf.
3. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023 Mar;21(3):133-46. DOI: [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2).
4. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 30 March 2023 [Internet]. ONS; 2023 Mar 30 [updated 2023 Mar 30; cited 2023 May 4]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023>.
5. ICD10Data.com. 2023 ICD-10-CM Diagnosis Code U09.9 [Internet]. ICD10Data.com.; 2022 [updated 2022 Oct 1; cited 2023 May 12]. Available from: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/U00-U85/U00-U49/U09-U09.9>.
6. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: a systematic review and meta-analysis. eClin Med. 2023;55:101762. DOI: [10.1016/j.eclinm.2022.101762](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762).
7. Guziejko K, Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Dubatówka M, Łapinska M, Raczkowski A. Assessment of Pulmonary Function Tests in COVID-19 Convalescents Six Months after Infection J. Clin. Med. 2022;11(23):7052. DOI: [10.3390/jcm11237052](https://doi.org/10.3390/jcm11237052).
8. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz de Las Revillas F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. Clin. Microbiol. Infect. 2021 Jun;27(6):892-6. DOI: [10.1016/j.cmi.2021.02.019](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.019).
9. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Crit Care. 2020 Jul 13;24(1):422. DOI: [10.1186/s13054-020-03120-0](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0).
10. 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 Mar 12;58(3):419. DOI: [10.3390/medicina58030419](https://doi.org/10.3390/medicina58030419).
11. Grewal JS, Carlsen C, Johnston JC, Shah AS, Wong AW, Ryerson CJ. Post-COVID dyspnea: prevalence, predictors, and outcomes in a longitudinal, prospective cohort. BMC Pulmonary Medicine. 2023;23:84. DOI: [10.1186/s12890-023-02376-w](https://doi.org/10.1186/s12890-023-02376-w).
12. Liew F, Efstathiou C, Openshaw PJ. Long Covid: clues about causes. Eur Respir J. 2023 May 11;61(5):2300409. DOI: [10.1183/13993003.00409-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.00409-2023).
13. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15;185(4):435-52. DOI: [10.1164/rccm.201111-2042ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2042ST).
14. Coccia C, Palkowski GH, Schweitzer B, Motsohi TS, Ntusi N. Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. S Afr Med J. 2016 Jan;106(1):32-6. DOI: [10.7196/samj.2016.v106i1.10324](https://doi.org/10.7196/samj.2016.v106i1.10324).
15. Scano G, Ambrosino N. Pathophysiology of dyspnea. Lung. 2002;180(3):131-48. DOI: [10.1007/s004080000087](https://doi.org/10.1007/s004080000087).
16. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1):16144. DOI: [10.1038/s41598-021-95565-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8).
17. Peter RS, Nieters A, Kräusslich HG, Brockmann SO, Göpel S, Kindel G, et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study. BMJ. 2022 Oct 13;379:e071050. DOI: [10.1136/bmj-2022-071050](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071050).
18. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022 Mar;28(3):583-90. DOI: [10.1038/s41591-022-01689-3](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3).
19. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May;10(5):311-21. DOI: [10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).
20. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. JACC Heart Fail. 2021 Dec;9(12):927-37. DOI: [10.1016/j.jchf.2021.10.002](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.10.002).

21. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun*. 2022 Aug 30;13(1):5104. DOI: [10.1038/s41467-022-32507-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32507-6).
22. Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. *Front Neurol*. 2022 Oct 19;13:1012668. DOI: [10.3389/fneur.2022.1012668](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1012668).
23. Zhang H, Zang C, Xu Z, Zhang X, Xu J, Bian J, et al. Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. *Nat Med*. 2023;29:226-235. DOI: [10.1038/s41591-022-02116-3](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02116-3).
24. Xia L, Sperandio M, Yago T, McDaniel JM, Cummings RD, Pearson-White S, et al. P-selectin glycoprotein ligand-1-deficient mice have impaired leukocyte tethering to E-selectin under flow. *J Clin Invest*. 2002 Apr;109(7):939-50. DOI: [10.1172/JCI14151](https://doi.org/10.1172/JCI14151).
25. Morgan AJ, Guillen C, Symon FA, Huynh TT, Berry MA, Entwistle JJ, et al. Expression of CXCR6 and its ligand CXCL16 in the lung in health and disease. *Clin Exp Allergy*. 2005 Dec;35(12):1572-80. DOI: [10.1111/j.1365-2222.2005.02383.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02383.x).
26. Knight R, Walker V, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, et al. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales. *Circulation*. 2022 Sep 20;146(12):892-906. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785).
27. Moldobaeva A, van Rooijen N, Wagner EM. Effects of ischemia on lung macrophages *PLoS One*. 2011;6(11):e26716. DOI: [10.1371/journal.pone.0026716](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026716).
28. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccacal PM, Nicod LP, von Garnier C, et al. Swiss recommendations for the follow-up and treatment of pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021;100(8):826-841. DOI: [10.1159/000517255](https://doi.org/10.1159/000517255).
29. Ekborn E, Frithiof R, Emilsson Öi, Larson Im, Lipcsey M, Rubertsson S, et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide is common in critically ill Covid-19 patients at four months post-discharge. *Respir Med*. 2021 Jun;182:106394. DOI: [10.1016/j.rmed.2021.106394](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106394).
30. Daugherty SE, Guo Y, Heath K, Dasmarinas MC, Jubilo KG, Samranvedhya J, et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021 May 19;373:n1098. DOI: [10.1136/bmj.n1098](https://doi.org/10.1136/bmj.n1098).
31. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 15;200(8):e70-e88. DOI: [10.1164/rccm.201908-1590ST](https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST).
32. McGowan A, Laveneziana P, Bayat S, Beydon N, Boros PW, Burgos F, et al. International consensus on lung function testing during the COVID-19 pandemic and beyond. *ERJ Open Res*. 2022 Mar 7;8(1):00602-2021. DOI: [10.1183/23120541.00602-2021](https://doi.org/10.1183/23120541.00602-2021).
33. Bakalets OV, Behosh NB, Dzyha SV, Zaiets TA, Bakalets OV, Behosh NB, et al. Suchasni vymohy do provedennia spirometrii. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 2019;2:57-64. DOI: [10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10605](https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10605). [in Ukrainian].
34. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J*. 2022 Jul 13;60(1):2101499. DOI: [10.1183/13993003.01499-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021).
35. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023 Apr 1;61(4):2300239. DOI: [10.1183/13993003.00239-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023).
36. Javaherian M, Shadmehr A, Keshtkar A, Beigmohammadi MT, Dabbaghpour N, Syed A, et al. Safety and efficacy of pulmonary physiotherapy in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia (PPTCOVID study): A prospective, randomised, single-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2023;18(1):e0268428. DOI: [10.1371/journal.pone.0268428](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268428).
37. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021 Jun;288:103644. DOI: [10.1016/j.resp.2021.103644](https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103644).
38. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID-19 follow-up. *Eur Respir J*. 2022 Aug 4;60(2):2102174. DOI: [10.1183/13993003.02174-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.02174-2021).
39. Kammin EJ. The 6-Minute Walk Test: Indications and Guidelines for Use in Outpatient Practices. *J Nurse Pract*. 2022 Jun;18(6):608-10. DOI: [10.1016/j.nurpra.2022.04.013](https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.04.013).
40. Eksombatchai D, Wongsinin T, Phongnarudech T, Thammavaranucupt K, Amornputtisathaporn N, Sungkanuparph S. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2021 Sep 2;16(9):e0257040. DOI: [10.1371/journal.pone.0257040](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257040).
41. Bohannon RW, Crouch R. 1-minute sit-to-stand test: systematic review of procedures, performance, and clinimetric properties. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019 Jan;39(1):2-8. DOI: [10.1097/HCR.0000000000000336](https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000336).
42. Mazzaglia G. Long COVID Syndrome: Lesson Learned and Future Implications *J. Clin. Med*. 2023;12(10):3450. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12103450>.
43. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med*. 2021 Jun 1;10(11):2452. DOI: [10.3390/jcm10112452](https://doi.org/10.3390/jcm10112452).
44. Corrao S, Gervasi F, Di Bernardo F, Natoli G, Raspanti M, Catalano N, et al. Immunological Characteristics of Non-Intensive Care Hospitalized COVID-19 Patients: A Preliminary Report. *J Clin Med*. 2021 Jun 10;10(4):849. DOI: [10.3390/jcm10040849](https://doi.org/10.3390/jcm10040849).
45. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J Am Heart Assoc*. 2021 Feb 2;10(3):e019650. DOI: [10.1161/JAHA.120.019650](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019650).
46. Zadeh FH, Wilson DR, Agrawal DK. Long COVID: Complications, Underlying Mechanisms, and Treatment Strategies. *Archives of Microbiology and Immunology*. 2023;7:36-61. DOI: [10.26502/ami.936500103](https://doi.org/10.26502/ami.936500103).
47. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest*. 2021 Mar;159(3):949-958. DOI: [10.1016/j.chest.2020.10.067](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.067).

СУЧАСНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАДИШКИ ПРИ LONG COVID

Бакалець О. В., Федонюк Л. Я., Шаповал О. М., Бегош Н. Б.

Резюме. Щонайменше 65 мільйонів людей у всьому світі після перенесеного COVID-19 продовжують відчувати його симптоми понад 4 тижні. Long COVID – це мультисистемне виснажливе захворювання, що у багатьох хворих проявляється утрудненням диханням. Задишка є неспецифічним симптомом і може бути проявом як кардіо-пульмональної патології, так і метаболічних, нервово-м'язових або психогенних розладів. Тому для ефективної первинної і вторинної профілактики, вибору стратегії надання медичної допомоги та контролю важливо визначити, яка патофізіологія її виникнення і тривалості персистенції. Ця стаття присвячена з'ясуванню основних механізмів розвитку задишки, її можливих предикторів та способів моніторингу в пацієнтів з Long COVID. У ході дослідження було опрацьовано наукові публікації переважно з високим індексом цитування, які доступні у мережі «Internet» на фахових платформах GoogleScholar, MEDLINE/PubMed та Index Medicus за останнє десятиліття.

Розвиток задишки при Long COVID з одного боку обумовлений прямим вірусним пошкодженням клітин, в тому числі легень, які мають на своїй мембрані рецептори ангіотензинперетворювального ферменту другого типу. Певну роль відіграють і особливості клітинного фенотипу, що сприяє розвитку моноцитарного запалення і ушкодження альвеолярно-капілярної мембрани. Це підтверджується переважно результатами гіперпо-

ляризованої ксенонової магнітно-резонансної томографії та зниженням дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю.

З іншого – відбувається екстравазація ексудату в альвеолярний простір, венозний та артеріальний тромбоз, багатofакторне ураження міокарда, перикарда та провідної системи, які також можуть викликати утруднене дихання, і, отже, потребують мультидисциплінарного діагностичного пошуку.

Гетерогенність в патофізіології задишки при Long COVID потребує подальших досліджень для того, щоб пацієнтам і клініцистам краще зрозуміти причини та методи діагностики стійкої задишки після COVID для ефективного менеджменту конкретного клінічного сценарію.

Ключові слова: задишка, утруднене дихання, функціональні легеневі тести/ФЛТ, COVID, тривалий COVID.

CURRENT PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF DYSPNEA IN LONG COVID

Bakalets O. V., Fedoniuk L. Ya., Shapoval O. M., Behosh N. B.

Abstract. At least 65 million people around the world continue to feel COVID – symptoms for more than 4 weeks after its acute period. Long COVID is a multisystem debilitating disease which in many patients is manifested by difficulty breathing. Dyspnea is a nonspecific symptom and may be a manifestation of both cardio-pulmonary pathology and metabolic, neuromuscular or psychogenic disorders. Therefore, it is important to find out what is the pathophysiology of its occurrence and long-term persistence for its effective primary and secondary prevention, choice of medical care strategy and control. This article focuses on the elucidating the main mechanisms for the development of dyspnea, its possible predictors and methods of monitoring in patients with Long COVID. The study is analyzed scientific publications mostly with a high citation index. An information search on the Internet was carried out on the Google Scholar, MEDLINE/PubMed and Index Medicus platforms for the last ten years. The development of shortness of breath in Long COVID, on the one hand, is due to direct viral damage to cells, that have angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors on their membrane, including in the lungs. Features of the cell phenotype also contributes to the development of monocytic inflammation and damage to the alveolar-capillary membrane. This is mainly confirmed by the results of hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging and a decrease in the carbon monoxide diffusing capacity. On the other hand, there is extravasation of exudate into the alveolar space, venous and arterial thrombosis, multifactorial damage of myocardium, pericardium and conductive system. Each of them can also cause difficulty breathing which requiring multidisciplinary diagnostic search.

Heterogeneity in the pathophysiology of dyspnea in Long COVID needs further research in order for patients and clinicians to better understand causes and methods for diagnosing persistent dyspnea after COVID for an effective manager of a specific clinical scenario.

Key words: Dyspnea, Shortness of breath, Pulmonary Function Tests/PFT, COVID, Long COVID.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Bakalets O. V.: [0000-0002-5309-4675](https://orcid.org/0000-0002-5309-4675) ^{ABDEF}

Fedoniuk L. Ya.: [0000-0003-4910-6888](https://orcid.org/0000-0003-4910-6888) ^{ABDEF}

Shapoval O. M.: [0000-0002-1868-7811](https://orcid.org/0000-0002-1868-7811) ^{ABDEF}

Behosh N. B.: [0000-0003-2037-124X](https://orcid.org/0000-0003-2037-124X) ^{ABDEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Bakalets Olena Valeriyivna / Бакалець Олена Валеріївна

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Ukraine, 46001, Ternopil, 1 Maydan Voli str. / Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, вул. Майдан Волі 1

Tel.: +380675836411 / Тел.: +380675836411

E-mail: bakalets@tdmu.edu.ua

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 20.11.2022 / Стаття надійшла 20.11.2022 року

Accepted 05.05.2023 / Стаття прийнята до друку 05.05.2023 року