

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Persirgusių Covid-19 infekcija kvėpavimo funkcija ir funkcinis pajėgumas: sisteminė literatūros apžvalga**

**Respiratory function and Functional Capacity of Patients with Covid-19 Infection: a Systematic review**

Studentė: **Greta Šimonytė** VI kursas, 15 gr.

**Sveikatos mokslų instituto  
Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra**

Darbo vadovas

Lekt. Jūratė Kesienė

Katedros vadovas

dr. Tomas Aukštikalnis

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas greta.simonyte@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

Tikslas: Įvertinti pacientų, persirgusių Covid-19 infekcija, kvėpavimo funkciją ir funkcinį pajėgumą, analizuojant atliktus mokslinius tyrimus.

Metodika: Atlikta sisteminė literatūros apžvalga, vertinant kvėpavimo funkcijos testų rodiklius ir 6 minučių ėjimo testo rezultatus bei subjektyvius funkcinio pajėgumo įverčius, ištirtus praėjus 3, 6 ar 12 mėnesių po išrašymo iš ligoninės. Paieška atlikta duomenų bazėje 2023 metų balandžio 5 dieną, neribojant straipsnių publikavimo laikotarpio.

Rezultatai: Iš 429 per paiešką identifikuotų publikacijų, į sisteminę apžvalgą įtraukti 14 mokslinių tyrimų, atitikusių nustatytus tinkamumo kriterijus. Suminis dalyvių skaičius buvo 2785, iš kurių didžioji dauguma buvo pajėgūs atlikti plaučių funkcijos tyrimus ir 6 minučių ėjimo testą. Tifno indekso sumažėjimas žemiau 70 procentų pasitaikė nuo 0,8 iki 11 procentų nuo tiriamųjų populiacijų, bendroji plaučių talpa nustatyta sumažėjusi nuo 2,4 iki 37,1 procento nuo tiriamųjų populiacijų. Difuzinės anglies monoksido talpos sumažėjimas buvo išreikštas nuo 3,9 iki 86,5 procentų tiriamųjų populiacijų, o 6 minučių ėjimo atstumas buvo sutrumpėjęs nuo 0,4 iki 33 procentų tiriamųjų populiacijų. Visų nurodytų rodiklių procentinės tiriamųjų dalys tuo labiau mažėjo, kuo vėliau buvo atliekami pakartotiniai dalyvių ištyrimai.

Išvados: Ženkli dalis pacientų, persirgusių sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronaviruso 2 sukelta infekcija, po ligos tebeturėjo reikšmingai pakitusius kvėpavimo funkcijos ir funkcinio pajėgumo rodiklius, nors ilgainiui jie buvo linkę gerėti.

Raktažodžiai: Covid-19, ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2, kvėpavimo funkcija, funkcinis pajėgumas.

## SUMMARY

Aim: To assess the respiratory function and the functional capacity of patients with Covid-19 infection by analysing scientific studies.

Methods: I conducted a systematic literature review, assessing the data of pulmonary function tests, 6 minute walking tests and the subjective evaluation of functional capacity, which was collected at 3, 6 or 12 months after discharge from a hospital. A search in the database was completed on April 5th 2023, without any limitations to study publication dates.

Results: Out of 429 identified studies, 14 met the eligibility criteria and were included in this systematic review. The total number of participants was 2785, majority of whom were able to complete pulmonary function tests and the 6 minute walk test. Tiffeneau index values below 70 percent were prevalent from 0,8 to 11 percent in patient populations, total lung capacity was reduced in 2,4 to 37,1 percent of studies' cohorts. The reduction of diffusing capacity for carbon monoxide was prevalent in 3,9 to 86,5 percent of patient populations, and 6 minute walk distance was shortened in 0,4 to 33 percent of patients from different cohorts. All percentages of patients with impaired results tended to diminish in time, more so in studies with later follow-up time.

Keywords: Covid-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, respiratory function, pulmonary function, functional capacity, functional capability, functional competence, functional efficiency.

## ĮVADAS

Covid-19 infekcija sukėlė neregėto masto pandemiją dvidešimt pirmajame amžiuje. 2023 m. balandžio 8d. duomenimis, nuo pandemijos pradžios patvirtinta apytiksliai 685 milijonai covid-19 infekcijos atvejų pasaulyje, iš kurių apie 7 milijonai atvejų baigėsi mirtimi.(1) Virusas pagrindinai pažeidžia plaučius, todėl kvėpavimo funkcijos rodikliai yra svarbus infekcijos pasekmių ir rekoalescencijos matas. Vis dėlto verta prisiminti, kad pilno vaizdo apie paciento būklę negalima susidaryti vien iš spirometrijos rodiklių – pasaulyje stebima tendencija vertinti individą holistiškai, todėl aktualu ir jo kasdienės veiklos bei gyvenimo kokybės pokyčiai. Funkcinį pajėgumą galima vertinti įvairiais fizinio krūvio toleravimo metodais, ir vienas iš dažniausiai taikomas ir gerai kasdienę veiklą atspindintis objektyvus tyrimas yra 6 minučių ėjimo testas (6MWT), nes jis nereikalauja didelių fizinių pastangų, yra nesudėtingai atliekamas bei tinkamas mažiau pajėgiai pacientų populiacijai, kuriai kiti fizinio pajėgumo vertinimo metodai per sunkūs ar net kontraindikuotini, o taip pat 6MWT pakankamai tiksliai koreliuoja su maksimaliu deguonies įsisavinimu. (2) Kartais objektyvių tyrimų rezultatai neatitinka subjektyvios paciento savijautos, todėl naudinga įvertinti ir pacientų išsakomus simptomus naudojantis įvairiais klausimynais.

Šiuo metu stebimas Covid-19 infekcijos recidyvas, todėl ši infekcija tebelieka opia sveikatos priežiūros sistemos problema. Liga nesibaigia gavus neigiamą viruso diagnostikos testo rezultatą ir išvykus iš gydymo įstaigos, jos pasekmės gali būti ilgalaikės. Šios sisteminės

literatūrinės apžvalgos tikslas - įvertinti pacientų, persirgusių Covid-19 infekcija, kvėpavimo funkciją ir funkcinį pajėgumą, analizuojant atliktus mokslinius tyrimus.

## LITERATŪROS APŽVALGA

### **Covid-19 infekcija**

Covid-19 infekcija – tai infekcinis susirgimas, sukeltas koronavirusų šeimai priklausančio sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronaviruso 2 (SARS-CoV-2). Virusą pagrindinė pažeidimo vieta – kvėpavimo takai. Tai sąlygoja jo molekuliniai ypatumai: spyglio baltymo subvienetas S1 jungiasi prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2, ekspresuojamo 2 tipo alveolinės epitelinės ląstelės plaučiuose, o šį viruso prisijungimo procesą paskatina fermentas furino proteazė, kurio taip pat gausu plaučiuose.(3,4) Patekęs į šių ląstelių vidų, virusas ima gaminti savo kopijas, ilgainiui pažeidžia šeimnininkes ląsteles ir taip sukelia uždegiminį atsaką. Jei įgytas imuninis atsakas yra pakitęs, o įgimtas uždegiminis atsakas nekontroliuojamas, koronaviruso infekcija gali išprovokuoti citokinų audrą, nulemiančią sunkesnę ligos eigą.(5) Manoma, kad įgyto imuninio atsako neadekvatumą gali nulemti ryškus limfocitų skaičiaus sumažėjimas, ypač T limfocitų, kartais stebimas Covid-19 infekcija sergančiųjų pacientų kraujyje.(6) Plaučių parenchimoje vykstančio uždegiminio proceso produktai stimuliuoja už kosulio refleksą atsakingas nervines galūnes, kas paaiškina vieno dažniausių Covid-19 simptomų – sauso kosulio – pasireiškimą. Uždegimą skatinantys citokinai, tokie kaip interleukinas 1 beta ir tumoro nekrozės faktorius alfa, didina kraujagyslių endotelio pralaidumą, kas palengvina ne tik kitų imuninių ląstelių patekimą į uždegimo sritį, bet ir skysčių nutekėjimą iš kraujotakos į alveoles ir intersticinį tarpą. Tai savo ruožtu sukelia plaučių edemą, kuri gali nulemti dispneją, dusulį ir kitus hipoksijos požymius.(3) Pagrindinis viruso plitimo tarp žmonių būdas yra oro-lašelinis kelias, bet taip pat gali būti perduodamas ir šiais keliais: tiesioginio kontakto nuo užkrėstų paviršių, fekaliniu-oraliniu keliais ir aerozoliais.(7) Virusą inkubacijos periodas paprastai yra 3-7 dienos, tačiau gali svyruoti nuo dienos iki dviejų savaitų.(3)

Covid-19 infekcijos sunkumo spektras platus: nuo asimptominių iki sudėtingų atvejų, reikalaujančių hospitalizacijos ir priežiūros intensyvios terapijos skyriuose. Didžioji dalis užsikrėtusiųjų susergera lengva forma, tik apie 15 procentų sergera sunkiai su hipoksija ir matomais plaučių pakitimais vaizdiniuose tyrimuose. Kritinės būklės pacientų su kvėpavimo nepakankamumu dalis yra apie 5% (3). Ligos sunkumo lygį taip pat įtakoja ir nuo patogenezės nepriklausomi rizikos faktoriai. Li X ir kitų (8) atliktoje sisteminėje literatūros apžvalgoje su

metaanalize tyrėjai atrado, kad tam tikri rizikos veiksniai, tokie kaip rūkymas, nutukimas, vyresnis amžius ir vyriška lytis, lemia didesnę sunkios Covid-19 ligos riziką. (8) Toje pačioje apžvalgoje taip pat buvo patvirtinta, kad gretutinės ligos, tokios kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga, arterinė hipertenzija, koronarinė širdies liga, cerebrovaskulinės ligos, cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga bei lėtinės kepenų ligos, taip pat galėtų pabloginti Covid-19 ligos eigą.

Asimptominė Covid-19 infekcija dažniau pasitaiko jaunesniems asmenims (ypač vaikams) be gretutinių ligų, o pagyvenusiems ir gretutinių ligų turintiems besimptomė forma pasireiškia žymiai rečiau. (9) Anot Sah P et al atliktos metaanalizės, tikrai asimptomatinių tarp laboratoriškai patvirtintų atvejų buvo 35,1 procento, tačiau dažnoje studijoje šis procentas buvo didesnis, dėl klaidingai įvardintų asimptominėmis presimptominių būklių. (9) Covid-19 infekcija kliniškai gali pasireikšti įvairiai, tačiau dažniausiai pasitaiko karščiavimas su kvėpavimo sistemos pažeidimo simptomais, ypač kosuliu, dispnėja, dusuliu. Būdingi ir kiti nespecifiniai požymiai, tokie kaip galvos skausmai, nuovargis, silpnumas, raumenų skausmai. Taip pat nereikėtų prarasti budrumo, nes daliai pacientų pasireiškia virškinamojo trakto pažeidimo simptomų, tokių kaip vėmimas ir viduriavimas. (7,10) Su Covid-19 infekcija tampriai susiję krešumo sutrikimai, ypač esant sunkiai ligos eigai, lemia didelę plaučių tromboembolijos riziką, kuri asocijuojama su prastomis išeitimis. (11) Sunkios Covid-19 infekcijos kriterijai suaugusiems yra šie: kvėpavimo dažnis daugiau nei 30 kartų per minutę, labai apsunkintas kvėpavimas, periferinė deguonies saturacija mažiau 90 procentų. (12) Kritinė ligos forma paprastai asocijuojama su ūminiu respiraciniu distreso sindromu (ARDS), sepsio ar septinio šoko, ūminės trombozės pasireiškimu. (12,13)

Covid-19 infekcijai diagnozuoti įprastinėje praktikoje imama tiriamoji medžiaga iš viršutinių kvėpavimo takų. Sunkesniais atvejais, vėlesniame ligos etape ar esant neigiamiems viršutinių kvėpavimo takų tepinėlių rezultatams bet išliekant stipriam klinikiniams Covid-19 infekcijos įtarimui, galima paimti tiriamosios medžiagos ir iš apatinių kvėpavimo takų: skreplių, endotrachėjinio aspirato ar bronchoalveolinio lavažo. (14) Gautoji tiriamoji medžiaga tuomet turi būti ištirta patikimais diagnostiniais testais. Šiais tyrimais siekiama aptikti viruso genetinę informaciją (ribonukleino rūgštį) arba viruso daleles ir antigenus arba organizmo pagamintus specifinius antikūnus prieš SARS-CoV-2. Pagrindinis metodas, naudojamas praktikoje, yra atvirkštinės transkriptazės polimerazinė grandininė reakcija. Jis laikomas Covid-19 infekcijos diagnostikos auksiniu standartu, nes jo jautrumas praktikoje siekia apie 98%, todėl esant

galimybėms rekomenduojama atlikti šį testą.(15) Papildyti infekcijos diagnozę galima ir vaizdiniais tyrimais, tokiais kaip krūtinės ląstos rentgenografija, kompiuterine tomografija bei ultragarsu. Būdingi kompiuterinės tomografijos radiniai, kaip kad matinio stiklo plotai specifiniuose plaučių segmentuose, gali būti naudingi atliekant pacientų atrankas, net jei laboratoriniuose testuose virusas dar nerastas. (16)

Covid-19 specifinio gydymo nėra sukurta, todėl gydoma simptomiškai. Pacientams, kuriems pasireiškia hipoksemija, tikslinga skirti deguonies terapiją nosies kaniulėmis ar mechaninės ventiliacijos priemonėmis, o itin sunkiais ARDS atvejais svarstyti ir ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją. (17) Gali būti skiriami antivirusiniai vaistai, skirti kitoms virusinėms infekcijoms, tokie kaip neuraminidazės inhibitoriai nuo gripo ar proteazės inhibitoriai nuo žmogaus imunodeficitu viruso. Ligos eigoje pasireiškus antrinei bakterinei infekcijai būtina skirti plataus spektro antibiotikų. Beieškant veiksmingų medikamentų, svarstomas antimaliarinių vaistų, tokių kaip chlorokvinas ar hidroksichlorokvinas, naudojimas. Kaip vienas iš terapinių variantų kritinės būklės ligoniams bandoma ir imunoterapija didelių dozių intraveniniu imunoglobulinu.(18) Taip pat yra bandymų nusitaikyti į patogenezėje dalyvaujančių citokinių pertekliaus malšinimą tokiais preparatais kaip Tocilizumabas. (19) Visgi kol kas nei vienas iš išvardintų medikamentų nėra patognominis ir patvirtintas Covid-19 gydymo standartu.

Vis dėlto geriausias būdas išvengti Covid-19 pasekmių yra prevencija. Ją galima vykdyti atliekant visuomenės vakcinaciją ir ribojant ligos plitimą kitomis priemonėmis, tokiomis kaip karantinas, kaukių dėvėjimas ir atstumo laikymasis viešosiose vietose, visuomenės edukacija higienos aspektais ir panašiai. Kalbant apie vakcinas, 2022 metų sausio mėnesio Pasaulinės Sveikatos organizacijos duomenimis, 9 vakcinų oficialiai patvirtintos skubiam naudojimui.(20) Iš jų 3 inaktyvuoto viruso, 2 virusinio vektoriaus, 2 viruso baltymo subvieneto ir 2 viruso matricinės ribonukleinės rūgšties pagrindu sukurtos vakcinoms, plačiai naudotos visuomenės imunizacijai. (21) Lietuvoje kovai su šia infekcija naudojamosi net trijų gamintojų vakcinomis. (22)

### **Kvėpavimo funkcijos ir funkcinio pajėgumo įvertinimo metodai**

Plačiausiai naudojami plaučių funkcijos tyrimai yra spirometrija, plaučių tūrių matavimas bei anglies monoksido difuzinė talpa (DLCO), nors klinikinėje praktikoje nebūtina atlikti jų kartu visiems pacientams. (23) Spirometrijos duomenys paprastai interpretuojami ne atskirai, o

pagal tai, kokių plaučių pažeidimo tipą atitinka. Obstrukcinę plaučių patologiją rodo sumažėjęs forsuito iškvėpimo tūrio per 1 sekundę (FEV1) ir forsuitos gyvybinės talpos (FVC) santykis, dar vadinamas Tifno indeksu. Restrikinę plaučių patologiją atspindi sumažėjusi bendroji plaučių talpa (TLC), kai FEV1 ir FVC santykis išlieka normos ribose.(24)

DLCO yra ypač naudingas tyrimas kai kiti plaučių funkcijos tyrimai normos ribose, bet visvien įtariama patologija. DLCO sumažėjimas gali padėti diagnozuoti ne tik plautines patologijas, tokias kaip intersticinė plaučių liga, emfizema, sarkoidozė, plaučių fibrozė, plaučių kraujagyslinės ligos, bet ir signalizuoti apie ekstrapulmonines patologijas, įtakojančias plaučių funkciją, kaip kad anemija, limfangiolejomiozė. DLCO vertė normos ribose kartu su spirometrijos rodmenimis, atitinkančiais restrikinio tipo patologiją, gali indikuoti krūtinės ląstos ar neuroraumeninius sutrikimus.(25)

Funkcinio pajėgumo įvertinimo metodai gali būti skirstomi į submaksimalaus ir maksimalaus širdies susitraukimų dažnio tyrimus. Nors pastarojo tipo testais, naudojantis bėgimo takeliu ar veloergometru, vieninteliais galima tiksliai nustatyti aerobinį paciento pajėgumą, jie reikalauja specifinės aparatūros bei priežiūros tyrimo metu, ypač tiriamiesiems su padidinta kardiovaskulinių įvykių rizika. (26)

6 minučių ėjimo testas yra gana paprastas ir daug pasiruošimo nereikalaujantis funkcinio pajėgumo tyrimas, kuris gerai atspindinti asmens funkcionavimą kasdienėse veiklose. Jis ypač tinkamas trapiems, senyvo amžiaus pacientams, bei tiems, kuriems dėl tam tikrų lėtinių ligų kontraindikuotina atlikti didesnio fizinio krūvio testus. (27) Tačiau šis metodas turi ir savų trūkumų. Kadangi jo rezultatus reikšmingai įtakoja tiriamųjų amžius, lytis, ūgis bei svoris (28), todėl nėra visuotinai priimtų standartizuotų normos reikšmių. Kelios studijos bandė jas nustatyti: Casanova C. ir kitų (29) per 6 minutes nueito atstumo (6MWD) bendras vidurkis 571 metrai (90 metrų standartinis nuokrypis (SN)), pagal lytį vyrų 585 metrai (96 metrų SN) ir moterų 555 metrai (81 metrų SN), o Cazzoletti L. ir kitų (27) 6MWD vidurkis vyrams buvo 608,7 metrai (80,1 metrų SN), moterims 581,4 metrai (66,5 metrų SN).

## LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS METODAI

Šiai sisteminei literatūros apžvalgai publikacijų paieška atlikta 2023 m. balandžio 5 d. naudojantis Pubmed paieškos sistema elektroninėje Medline duomenų bazėje. Paieškos metai neriboti. Buvo naudojami šis raktinių žodžių derinys: („,covid-19“ (Medicininės Temos

Rubrikos (MeSH) terminas) OR „sars-cov-2“ (MeSH terminas)) AND (respiratory function OR pulmonary function) AND (functional capacity OR functional capability OR functional competence OR functional efficiency).

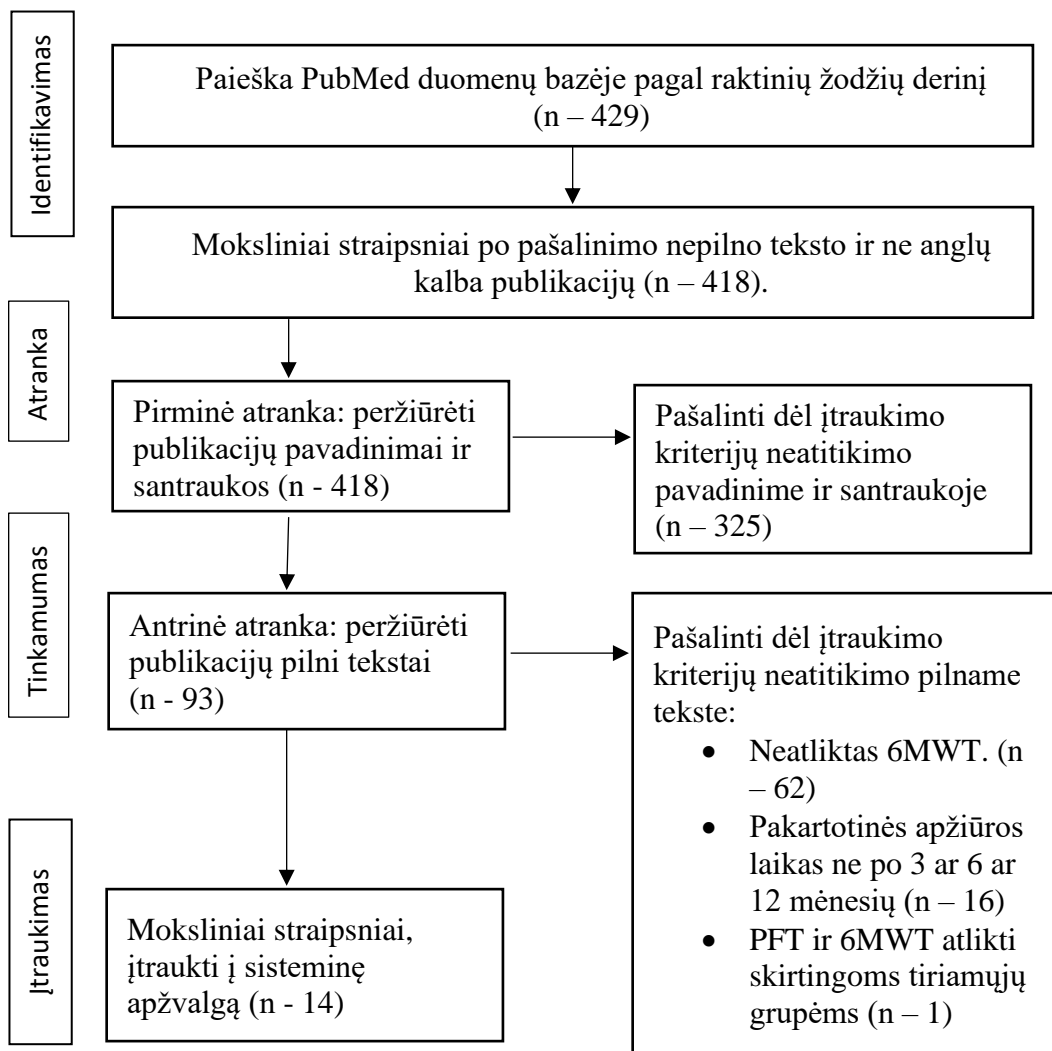
Pagrindinės apžvalgos vertinamosios baigtys buvo 6 minučių ėjimo testas, plaučių funkcijos tyrimai, iš kurių aktualiausi rodmenys buvo FEV1 ir FVC santykis, TLC, bei DLCO. Tam, kad būtų lengviau sugrupuoti rezultatus, buvo pasirinkti 3, 6 ir 12 mėnesių pakartotinio ištyrimo po išrašymo iš ligoninės laikai. Mokslinių straipsnių atrankos kriterijai pateikiami 1 lentelėje.

**1 lentelė.** Mokslinių straipsnių įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Mokslinių straipsnių įtraukimo kriterijai	Mokslinių straipsnių atmetimo kriterijai
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Covid-19 infekcija persirgę asmenys.</li> <li>2. Tiriamųjų amžius 18m. ir daugiau.</li> <li>3. Atlikti plaučių funkcijos tyrimai (PFT) ir 6 minučių ėjimo testas (6MWT).</li> <li>4. Pakartotinis tiriamųjų įvertinimo laikas po 3 ar 6 ar 12 mėnesių.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tiriamieji priklauso specifinėms grupėms (sportininkai, kareiviai)</li> <li>2. Plaučių funkcijos tyrimai (PFT), 6 minučių ėjimo testas (6MWT) atlikti skirtingoms tiriamųjų imtims.</li> <li>3. Tyrimo tipas: sisteminė literatūros apžvalga, pavienis klinikinis atvejis.</li> <li>4. Nepasiekiamas pilnas straipsnio tekstas.</li> <li>5. Straipsniai ne anglų kalba.</li> </ol>

Mokslinių publikacijų tinkamumas pagal nustatytus įtraukimo ir atmetimo kriterijus buvo įvertinamas dviem etapais. Pirmajame etape pašalinti nepilno teksto ir ne anglų kalba parašyti straipsniai ir atrinktos publikacijos, kurios pagal pavadinimą ir informaciją, nurodytą santraukoje, potencialiai atitiko įtraukimo kriterijus. Antrajame etape buvo išanalizuoti pilno teksto straipsniai. Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukti nustatytus įtraukimo kriterijus atitikusių 14 publikacijų, kuriuose vertinama Covid-19 infekcija persirgusių pacientų kvėpavimo funkcija ir funkcinis pajėgumas. Pilna mokslinių straipsnių atrankos schema pateikta 1 paveiksle.





**1 paveikslas.** Mokslinių straipsnių atrankos schema.

## REZULTATAI

Į sisteminę apžvalgą įtraukti 14 mokslinių tyrimų, iš kurių 9 buvo aiškiai apibrėžti kaip prospektyvios kohortinės studijos. Devynios studijos buvo atliktos Europoje, trys Kinijoje ir po vieną Turkijoje ir Kanadoje. Tyrimų imtys svyravo nuo 18 iki 1276 dalyvių, o iš viso tyrimuose dalyvavo 2785 tiriamieji, persirgę Covid-19 infekcija. Didžioji dalis pacientų buvo pajėgūs atlikti plaučių funkcijos tyrimus bei 6 minučių ėjimo testą – 2652 (95,2%) ir 2630 (94,4%) atitinkamai. Pagrindinės studijų charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.

**2 lentelė.** Į sisteminę apžvalgą įtrauktų mokslinių tyrimų pagrindinės charakteristikos

Autorius, metai	Studijos tipas	Tiriamųjų skaičius	Pakartotinės apžiūros laikas	Pacientai, atlikę PFT	Pacientai, atlikę 6MWT
Bardacki MI ir kiti, 2021 (30)	Prospektyvi atvejo studija	65	6 mėnesiai	59 (91%)	59 (91%)
Bongiovanni M ir kiti, 2023 (31)	Prospektyvi kohortinė studija	233	3, 6, 12 mėnesių	233 (100%)	233 (100%)
Cabo-Gambin R ir kiti, 2022 (32)	Prospektyvi kohortinė studija	78	3 mėnesiai, 6 mėnesiai.	74 (95%) 74 (95%)	74 (95%) 74 (95%)
Calcainu G ir kiti, 2022 (33)	Kohortinė studija	320	3, 6 mėnesiai	250 (87%)	234 (82%)
Daher A ir kiti, 2021 (34)	Prospektyvi studija	18	6 mėnesiai	18 (100%)	18 (100%)
Faverio P ir kiti, 2022 (35,36)	Prospektyvi kohortinė studija	312	6 mėnesiai, 12 mėnesių	312 (100%) 287 (92%)	312 (100%) 287 (92%)
Gonzales J ir kiti, 2021 (37)	Prospektyvi kohortinė studija	62	3 mėnesiai	62 (100%)	62 (100%)
Huang L ir kiti, 2021 (38)	Ambidirekcinė kohortinė studija	1276	6 mėnesiai, 12 mėnesių	1276 (100%) 1276 (100%)	1276 (100%) 1276 (100%)
Kattainen S ir kiti, 2022 (39)	Stebėjimo studija	85	6 mėnesiai	65 (76%)	55 (65%)
Marando M ir kiti, 2022 (40,41)	Prospektyvi kohortinė studija	39	3 mėnesiai, 12 mėnesių	39 (100%) 38 (97%)	39 (100%) 38 (97%)
Shah AS ir kiti, 2020 (42)	Prospektyvi kohortinė studija	60	3 mėnesiai	57 (95%)	57 (95%)
Thiele K ir kiti, 2022 (43)	Prospektyvi kohortinė studija	60	6 mėnesiai	60 (100%)	60 (100%)
Wu X ir kiti, 2021 (44)	Prospektyvi kohortinė studija	83	3 mėnesiai, 6 mėnesiai, 12 mėnesių	83 (100%), 83 (100%), 83 (100%)	83 (100%), 83 (100%), 83 (100%)

Zhao Y ir kiti, 2021 (45)	Prospektyvi kohortinė studija	94	12 mėnesių	90 (96%)	94 (100%)
---------------------------	-------------------------------	----	------------	----------	-----------

6MWT – 6 minučių ėjimo testas, PFT – plaučių funkcijos testai.

Iš 2785 tiriamųjų, 1682 (60,4%) buvo vyriškosios lyties asmenys. Bendrą visų tiriamųjų amžiaus vidurkį apskaičiuoti sudėtinga, nes skirtingos publikacijos rinkosi skirtingus metodus išreikšti savo pacientų populiacijos vidutinį amžių: 3 studijos naudojosi vidurkiu su standartiniu nuokrypiu, 9 studijos – mediana su interkvartiliniu intervalu, 1 studija išvis neįvardijo tiriamųjų amžiaus, o dar 1 studija įvardijo bendrą populiacijos vidurkį be standartinio nuokrypio, tačiau dviejose vidinėse tyrimo grupėse naudojosi mediana su interkvartiliniu intervalu. Vis dėlto matoma tendencija, kad vidutinis tyrimų dalyvių amžius, nepriklausomai nuo išraiškos būdo, buvo apie 63 metus, išskyrus Zhao Y ir kiti (45) publikaciją, kur amžiaus vidurkis buvo 48 metai. Iki tyrimo metų rūkyti bei jo metu rūkę 733 asmenys sudarė apie ketvirtadalį (26,3%) visų tiriamųjų, tačiau jų skaičius gali būti šiek tiek didesnis, mat Daher A studijoje (34) rūkymo statusas nebuvo įvardintas. 1039 covid-19 atvejai, apibrėžti kaip sunki ar kritinė būklė, pareikalavusi hospitalizacijos intensyviosios terapijos skyriuose, sudarė daugiau nei trečdalį (37,3%) visų atvejų. Verta atkreipti dėmesį, kad 2 studijos aiškiai neapibrėžė infekcijos sunkumo lygio, o 7 studijos išimtinai tyrė tik sunkios ir / arba kritinės būklės pacientų kvėpavimo funkciją ir funkcinį pajėgumą. Tiriamųjų charakteristikos pateiktos 3 lentelėje.

### 3 lentelė. Tiriamųjų charakteristikos.

Pirmasis autorius	Tiriamųjų skaičius	Vyrai, skaičius	Vyrai, %	Amžius, vidurkis (SN) arba mediana [IQR]	Rūkantys ar rūkę, skaičius (%)	Sunki arba kritinė būklė, skaičius (%)
Bardacki MI (30)	65	49	75,4	Neįvardinta	30 (46,2)	65 (100)
Bongiovanni M (31)	233	143	61,4	61 [41-76]	98 (42,1)	Neapibrėžta
Cabo-Gambin R (32)	78	54	69,2	62 [56-67]	46 (59)	78 (100)
Calcainu G (33)	320	205	64,1	61,7 (11,3)	127 (41,6)	205 (64,1)
Daher A (34)	18	11	61,1	61 (7)	Neįvardinta	18 (100)

Faverio P (35,36)	312 (6mėn.) 287 (12mėn.)	229 (6mėn.) 213 (12mėn.)	73,4 (6mėn.) 74,2 (12mėn.)	61 [53-69] (6, 12mėn.)	80 (25,6) (6mėn.) 76 (26,5) (12mėn.)	312 (100) (6mėn.) 287 (100) (12mėn.)
Gonzales J (37)	62	46	74,2	60 [48-65]	34 (54,8)	62 (100)
Huang L (38)	1276	681	53,4	59 [49-67]	225 (17,6)	54 (4)
Kattainen S (39)	85	52	61,2	60 [50-68]	29 (34,1)	85 (100)
Marando M (40,41)	39 (3mėn.) 38 (12mėn.)	30 (3, 12mėn.)	76,9 (3mėn.) 78,9 (12mėn.)	63 [51-71] (3mėn.) 65 [53-72] (12mėn.)	15 (38,5) (3mėn.) 15 (38,7) (12mėn.)	10 (25,6) (3mėn.) 10 (26,3) (12mėn.)
Shah AS (42)	60	41	68,3	67 [54-74]	23 (38,3)	Neapibrėžta
Thiele K (43)	60	40	66,7	61 (2)	19 (31,7)	24 (40)
Wu X (44)	83	47	56,6	60 [52-66]	0	83 (100)
Zhao Y (45)	94	54	57,4	48	7 (7,4)	43 (45,7)

IQR – tarpkvartilinis intervalas, mėn. – mėnuo, SN – standartinis nuokrypis.

Visose studijose, išskyrus Wu X ir kiti, buvo įvardintos pacientus lydinčios patologijos, diagnozuotos dar iki Covid-19 infekcijos pasireiškimo. Labiausiai paplitusios tarp tiriamųjų gretutinės būklės buvo arterinė hipertenzija (30,9% nuo visų tiriamųjų), širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (14,4%) bei abiejų tipų cukrinis diabetas (8,8%). Iš viso sergančiųjų bronchine astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga buvo 160 (5,7%), nors yra žinoma, kad šios ligos specifiskai veikia spirometrijos duomenis, todėl rezultate gali būti nevisai aišku, ar kvėpavimo funkcijos pakitimai atsirado kaip Covid-19 infekcijos pasekmė, ar jų vertės pakitusios dėl šių lydinčių patologijų. Tiriamųjų lydinčiosios patologijos pateiktos 4 lentelėje.

**4 lentelė.** Tiriamųjų lydinčiosios patologijos.

<b>Lydinti patologija</b>	<b>Tiriamųjų skaičius</b>	<b>Procentinė dalis nuo visų tiriamųjų</b>
Hipertenzija	860	30,9
Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos	401	14,4
Cukrinis diabetas	245	8,8
Astma arba lėtine obstrukcinė plaučių liga	160	5,7

Lėtinė inkstų liga	112	4,0
Esamos ar buvusios piktybinės ligos	70	2,5
Kitos	216	7,8

12 studijų pateikė 6MWT skaitinius rezultatus, t.y. 6MWD metrais vidurkį (5 studijos) arba medianą (7 studijos). Vidurkis tarp studijų svyravo nuo 396 iki 556 metrų, o mediana nuo 400 iki 615 metrų. 5 studijos pateikė procentinę dalį ir skaičių tiriamųjų, kuriems buvo sumažėjęs 6MWD nuo numatytos vertės: po 3 mėnesių 12,5%, po 6 – nuo 2,1 iki 33% , po 12 – nuo 0,4 iki 20%. Šio parametro vertės labai nevienalytės ir vieningų išvadų pateikti negalima. Beveik visuose tyrimuose, kuriuose buvo tiriama ta pati kohorta skirtingais mėnesiais, 6MWD pagerėjo ir dalyvių su nepakankamu šiuo rodikliu sumažėjo, išskyrus Faverio P ir kitų (35) publikaciją, kur buvo stebima atvirkštinė tendencija. Vertinant pagal pakartotinės apžiūros laiką, po 3 mėnesių 6MWD vidurkis arba mediana buvo intervale 396-539, po 6 mėnesių 443-585, po 12 mėnesių 460-615; todėl galima teigti, kad kuo daugiau laiko praėjo po hospitalizacijos dėl Covid-19 infekcijos, tuo geresni šio funkcinio pajėgumo testo rezultatai.

DLCO procentinės dalies nuo numatytos vertės vidurkį arba medianą pateikė 7 ir 4 studijos atitinkamai. Vidurkiai svyravo nuo 65 iki 99,5%, medianos – nuo 69 iki 90%. Tuo tarpu tiriamųjų dalis, kurių DLCO buvo sumažėjusi, tai yra DLCO <80% nuo numatytosios vertės, išsidėstė nuo 3,9% iki 86,5%. Po 3 mėnesių tokių tiriamųjų buvo 54,5-86,5%, po 6 mėnesių 14,2-78,4%, po 1 metų 3,9-47,4%. Yra tendencija laiko eigoje procentinei daliai mažėti – tai ypač akivaizdu tos pačios kohortos keliskartiniu ištyrimu ilgesniame laikotarpyje. Sąsajos su ligos sunkumo laipsniu nestebėta – studijose su didele sunkios būklės pacientų proporcija nebūtinai buvo didelė procentinė dalis su sumažėjusiu DLCO. 6MWT ir DLCO tyrimo rezultatai pateikti 5 lentelėje.

**5 lentelė.** Studijų 6 minučių ėjimo testo ir anglies monoksido difuzinio pajėgumo rezultatai.

Pirmasis autorius	Apžiūra, mėnuo	6MWD metrais, vidurkis (SN) arba mediana [IQR]	Tiriamųjų su sumažintu 6MWD, skaičius (%)	DLCO, %, vidurkis (SN) arba mediana [IQR]	Tiriamųjų su DLCO <80%, skaičius (%)
Bardacki MI (30)	6	Nepateikta	13 (23,2)	Netirta	Netirta
Bongiovanni M (31)	3	Nepateikta	29 (12,5)	Nepateikta	127 (54,5)
	6	Nepateikta	5 (2,1)	Nepateikta	33 (14,2)
	12	Nepateikta	1 (0,4)	Nepateikta	9 (3,9)

Cabo-Gambin R (32)	3	396 (85,7)	Nepateikta	65,9 (12,4)	64 (86,5)
	6	445 (74,9)	Nepateikta	67,6 (13,9)	58 (78,4)
Calcinu G (33)	6	476,0 (112,6)	Nepateikta	73,6 (16,4)	49 (15,3)
Daher A (34)	6	463 (134)	Nepateikta	65 (16)	Nepateikta
Faverio P (35,36)	6	450-485 [400-540]	46 (14,7)	76-84 [66,8-94,5]	Nepateikta
	12	460-475 [400-525]	58 (20,2)	79-88 [70,2-98]	114 (39,7)
Gonzales J (37)	3	400 [362-440]	Nepateikta	67,8 (12,5)	50 (82,6)
Huang L (38)	6	495 [450-540]	174 (14%)	Nepateikta	Nepateikta
	12	495 [443-544]	147 (12%)	Nepateikta	Nepateikta
Kattainen S (39)	6	548 [505-607]	18 (33%)	79 [70-89]	12 (18,5)
Marando M (40,41)	3	539,3 (102,8)	Nepateikta	71,3 (15,5)	22 (56,4)
	12	556,4 (92,1)	Nepateikta	75 (15,8)	18 (47,4)
Shah AS (42)	3	504 (107)	Nepateikta	77 (16)	Nepateikta
Thiele K (43)	6	443 [359-521]	Nepateikta	69 [55-77]	Nepateikta
Wu X (44)	3	535 [490-565]	Nepateikta	Nepateikta	46 (55,4)
	6	585 [552-626]	Nepateikta	Nepateikta	45 (54,2)
	12	615 [583-633]	Nepateikta	90 (82-102), 77 (66-81)	27 (32,5)
Zhao Y (45)	12	504 [486,36-540]	Nepateikta	99,5 (18,82)	10 (14,3)

6MWD – per 6 nueitas atstumas, DLCO – anglies dioksido difuzinė talpa, IQR – tarpkvartilinis intervalas, SN – standartinis nuokrypis.

Plaučių funkcijos tyrimų rezultatai buvo pateikti skirtingais būdais: didesnioji dalis studijų pateikė spirometrinių rodiklių vidurkį arba medianą, o kiti veikia rinkosi įvardinti procentinę dalį tiriamųjų su sumažintais spirometrijos rodikliais (Bongiovanni M ir kiti (31) nepateikė kiekybinių duomenų, tik tekste paminėjo, kad pakitusi spirometrija buvo būdinga tik mažumai jų tiriamųjų). FEV1 ir FVC santykis, dar vadinamas Tifno indeksu, dažnai išreiškiamas procentais, o jo sumažėjimas signalizuoja obstrukcinę plaučių patologiją, todėl jis informatyvesnis vertinant kvėpavimo funkciją nei FEV1 ir FVC rodikliai atskirai. 8 studijos pateikė Tifno indekso vidurkį arba medianą - šie svyravo nuo 80,6% iki 90% bei nuo 79,9% iki 85% atitinkamai. Bendrai visų pacientų kohortų vidurkiai ir medianos patologinės ribos neperžengė, tačiau daliai Tifno indeksas buvo mažiau 70% - jų buvo apie dešimtadalį ar mažiau

(0,8-11%) nuo tiriamųjų populiacijų. Procentinė bendroji plaučių talpa buvo išmatuota dvylikoje studijų ir pateikta skaitine verte ir/arba tiriamųjų su sumažintu TLC procentu. Vidurkiai išsidėstė 82,7-100,4% diapazone, medianos – 88-100%. Pacientų su sumažintu TLC buvo nuo 2,4% iki 37,1%. Kategorizuojant pagal mėnesius, stebima procentinės dalis mažėjimo tendencija, ypač praėjus metams nuo hospitalizacijos: po 3 mėnesių 36,5-37,1%, po 6 mėnesių 3,5-34%, po 12 mėnesių 2,4-11,5%.

**6 lentelė.** Studijų spirometrijos tyrimų rezultatai.

Pirmasis autorius	Apžiūra, mėnuo	FEV1% vidurkis (SN) arba mediana [IQR]	FVC% vidurkis (SN) arba mediana [IQR]	FEV1/FVC% vidurkis (SN) arba mediana [IQR]	FEV1/FVC% <70%, skaičius (%)	TLC% vidurkis (SN) arba mediana [IQR]
Bardacki MI (30)	6	Sumažėjęs 18 tir. (30,5%)	Sumažėjęs 27 tir. (45,8%)	-	-	-
Bongiovanni M (31)	3, 6, 12	Duomenų nėra				
Cabo-Gambin R (32)	3	85,9 (17,3)	77,6 (14,9)	82 (6)	2 (2,7)	82,7 (16,6) Sumažėjęs 27 tir. (36,5%)
	6	88,5 (16,9)	80,7 (14,9)	82 (6)	3 (4,1)	84,8 (17,7) Sumažėjęs 22 tir. (29,7%)
Calcinu G (33)	6	98,9 (19,4)	99 (18,8)	80,6 (9,2)	18 (7,3)	94,2 (16,6) Sumažėjęs 53 tir. (21,6%)
Daher A (34)	6	92 (20)	-	81 (9)	-	94 (11)
Faverio P (35,36)	6	109,0-111,0 [94,0-123,0]	102,0-107,2 [91,8-118,5]	-	7 (2,2)	91,8-96,0 [82,2-106,8]
	12	106,5-111,0 [96,0-123,5] Sumažėjęs 7 tir. (2,2%)	101,0-108,0 [93,0-119,0] Sumažėjęs 20 tir. (7,0%)	-	11 (3,8)	94,0-100,0 [84,0-109,0] Sumažėjęs 33 tir. (11,5%)
Gonzales J (37)	3	88,9 (19,1)	81,5 (16,7)	81,4 (4,8)	-	83,8 (16,4) Sumažėjęs 23 tir. (37,1%)
Huang L (38)	6	Sumažėjęs 16 tir. (1,3%)	Sumažėjęs 12 tir. (0,9%)	-	13 (1,0)	Sumažėjęs 45 tir. (3,5%)
	12	Sumažėjęs 9 tir. (0,7%)	Sumažėjęs 10 tir. (0,8%)	-	10 (0,8)	Sumažėjęs 31 tir. (2,4%)
Kattainen S (39)	6	Sumažėjęs 15 tir. (23%)	Sumažėjęs 23 tir. (35%)	-	4 (6)	85 [76-92] Sumažėjęs

						22 tir. (34%)
Marando M (40,41)	3	93,4 (16,1)	92,5 (13,6)	-	3 (7,7)	98,5 (13,6)
	12	96,5 (17,9)	96,2 (14,6)	-	4 (10,5)	100,4 (14)
Shah AS (42)	3	93 (16)	94 (16)	90 (13)	6 (11)	86 (13)
Thiele K (43)	6	95 [81-106]	93 [80-104]	81 [77-86]	-	98 [85-107]
Wu X (44)	3	-	Sumažėjęs 19 tir. (23%)	-	-	-
	6	-	Sumažėjęs 13 tir. (16%)	-	-	-
	12	88-97 [75-110]	92-99 (79-111) Sumažėjęs 9 tir. (11%)	82-85 [78-86]	-	88-95 [72-104]
Zhao Y (45)	12	100,9 (87,9-108,7) Sumažėjęs 16 tir. (17,8%)	101,17 (16,6)	79,7 (75,9-84,2)	9 (10)	98,86 (12,24) Sumažėjęs 4 tir. (5,71%)

FEV1 – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę, FVC – forsuota gyvybinė talpa, IQR – tarpkvartilinis intervalas, SN – standartinis nuokrypis, TLC – bendroji plaučių talpa, tir. – tiriamieji.

Dešimtyje studijų pakartotinės apžiūros metu tiriamieji buvo apklausti dėl liekamųjų reiškinių, atsiradusių po Covid-19 infekcijos. Dažniausiai buvo įvardijama įvairaus laipsnio dispnėja (procentinė pacientų dalis tyrimuose svyravo nuo 20% iki 81%), nuovargis ar raumenų silpnumas (nuo 20% iki 52%), kosulys (nuo 16,4% iki 20%), nerimo ir depresijos sutrikimai. Kiti rečiau įvardinti simptomai buvo: plaukų slinkimas, kognityviniai ir atminties sutrikimai, nemiga, raumenų ar sąnarių skausmai, galvos skausmas, krūtinės skausmas bei uoslės ar skonio sutrikimai. Pacientų dalis, įvardijusi dispnėją persistuojančiu simptomu, tarp tyrimų varijuoja labiausiai, nestebint aiškių tendencijų laike. Wu X stebėjo dispnėjos simptomo tarp tiriamųjų retėjimą: nuo 81% atlikus patikrą po 3 mėnesių, 30% po 6 mėnesių, iki 5% pacientų po vienerių metų nuo išrašymo iš ligoninės. Tačiau 2 studijos, vertinusios savo kohortas 6 ir 12 mėnesiais, gavo priešingus radinius - tiriamųjų dalis, besiskundžianti persistuojančia dispnėja, nežymiai išaugo: nuo 38% iki 40% (Faverio P (35,36)) bei nuo 26% iki 30% (Huang L (38)). Taip pat paminėtina, kad didžiajai daugumai pacientų persistuojanti dispnėja buvo lengvo laipsnio - 1 balo, apibrėžiama kaip „dispnėja skubant ar einant aukštyr nedidele įkalne“, jei buvo naudojama modifikuota Medicinos Tyrimų Tarybos (mMRC) Dispnejos skale.



Tam, kad įvertintų funkcinį pajėgumą ir kasdienio gyvenimo kokybę, 7 studijos pateikė savo tiriamiesiems įvairių klausimynų. Dvi studijos atliko Trumpos Formos 36 punktų (SF-36) apklausą, o dar dvi – sutrumpintą jos variantą iš 12 punktų (SF-12). Paprastai kuo daugiau laiko buvo praėję po hospitalizacijos, tuo mažesnė dalis pacientų turėjo pakitusius įverčius, bei buvo stebima teigiama fizinio komponento dinamika.

## APTARIMAS

Lyginant gautus rezultatus su ankstesnėmis literatūros apžvalgomis, gauti panašūs rezultatai. Torres-Castro R. ir kitų (46), So M. ir kitų (47) bei 2022 metų J.H. Lee ir kitų (48) atliktose sisteminėse apžvalgose su metaanalizėmis dažniausiai pakitęs plaučių funkcijos rodiklis buvo DLCO (39%, 34,8% ir 35% tiriamųjų atitinkamai). Restrikiniai bei obstrukciniai plaučių pakitimai taip pat buvo aktualūs, bet pasireiškė rečiau. Savo apžvalgoje nepastebėjau koreliacijos tarp pakitusių plaučių funkcijos rodiklių ir ligos sunkumo, nors J.H Lee metaanalizėje buvo rasta sąsaja, jog kritinės būklės pacientai turėjo didesnę riziką turėti sumažėjusį DLCO. Toje pačioje sisteminėje apžvalgoje, kaip ir Ma Y ir kitų (49), buvo pastebėta, kad ilgainiui plaučių funkcinių tyrimų rodikliai gerėja ir tiriamųjų su jų patologinėmis reikšmėmis mažėja. Taip pat Ma Y ir kiti įvertino pacientų persistuojančius simptomus ir jų paplitimą, bei gyvenimo kokybę pagal Euro Gyvenimo Kokybės 5 dimensijų 5 lygių (EQ-5D-5L) klausimyną: maždaug du trečdaliai tiriamųjų pranešė patiria bent vieną liekamąjį simptomą, tarp kurių 29% net ir po metų nuo infekcijos pabaigos įvertino patiriamą dispneją 1 ir daugiau balų pagal mMRC, o anot klausimyno rezultatų, trečdalis ir daugiau pacientų turėjo problemų su skausmu ar diskomfortu bei nerimu ar depresijos požymių, kad taip pat kai kuriems gali lemti išliekantį funkcinio pajėgumo sumažėjimą. Sisteminių literatūros apžvalgų, vertinančių 6MWT rezultatus tarp Covid-19 persirgusių pacientų, neradau, tačiau Parry S. M. ir kitų (50) atliktoje apžvalgoje su metaanalize rasta, kad pacientų su ARDS 6MWD buvo prastesni, nei kitų kritinės būklės ligonių, bet ilgainiui šis rodiklis taip pat linkęs gerėti.

Ši sisteminė literatūros apžvalga turi savo trūkumų. Pirmiausia, pacientų kohortų dydžiai labai skiriasi: didžiausia kohorta apie 70 kartų didesnė už mažiausiąją. Antra, nehomogeniškos tiriamųjų populiacijos: kai kurios išimtinai sudarytos tik iš sunkios ar kritinės būklės pacientų, kai kuriose proporcijos tarp lyčių buvo nelygios, vienuose tyrimuose į kohortą nebuvo įtraukti pacientai su tam tikromis gretutinėmis patologijomis, kitose šitokie pacientai atmesti nebuvo. Trečia, kadangi tiriamieji buvo vertinami po hospitalizacijos, trūksta duomenų apie

ambulatorinius pacientus, persirgusius lengvesne Covid-19 infekcijos forma, kuriems kvėpavimo funkcija ir funkcinis pajėgumas taip pat gali būti sutrikę. Ketvirtas trūkumas yra tas, kad tarp analizuotų mokslinių tyrimų nebuvo vieningos gautų duomenų išraiškos: vienos studijos rinkosi vidurkius su standartiniais nuokrypiais, kitos naudojo medianas su tarpkvartiliniais intervalais, trečios išvis pateikė tik tiriamųjų su pakitusiais rodikliais skaičių ir / arba jų procentinę dalį.

## IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS

Daliai pacientų, persirgusių sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronaviruso 2 sukelta infekcija, kvėpavimo funkciją vertinantys spirometrijos rodikliai išliko reikšmingai pakitę skirtingais vertinimo po išrašymo iš ligoninės laikotarpiais, nors ilgainiui buvo stebima tendencija rodikliams gerėti. Tiriamųjų funkcinis pajėgumas taip pat ilgainiui buvo linkęs gerėti, tačiau tam tikrai daliai sirgusiųjų gyvenimo kokybę visvien blogino poinfekciniai liekamieji reiškiniai.

Rekomenduojama ateityje atlikti nuodugnesnę sisteminę apžvalgą (jei įmanoma, su metaanalize) šia tema bent dviems tyrėjams, kad būtų užtikrinta geresnė apžvalgos kokybė bei būtų galima priskirti rezultatus tam tikram įrodymų lygmeniui. Šioje apžvalgoje buvo analizuojamas tik vienas funkcinį pajėgumą vertinantis testas, todėl ateityje būtų naudinga atlikti literatūros analizę ir su kitais funkcinį pajėgumą vertinančiais metodais. Studijoms, vertinančioms plaučių funkcijos tyrimus siūloma rinktis kuo homogeniškesnes tiriamųjų kohortas, bei kiek įmanoma eliminuoti galinčius iškreipti duomenis faktorius, tokius kaip obstrukcinės ar restriktinės plaučių ligos, jei šios nėra tyrimo akcentas. Taip pat gali būti naudinga atlikti tyrimus su lengva forma ambulatoriškai persirgusiais šia infekcija pacientais.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. COVID - Coronavirus Statistics - Worldometer [Internet]. [cited 2023 Apr 8]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Çiftci F, Şen E, Akkoca Yıldız Ö, Saryal S. A comparison of cardiopulmonary exercise test and 6 minute walking test in determination of exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Ve Toraks*. 2014;62(4):259–66.
3. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. :1–21.

4. Huang Y, Yang C, Xu X feng, Xu W, Liu S wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* 2020 Sep;41(9):1141–9.
5. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):250–6.
6. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020 Apr 18;55:102763.
7. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100–15.
8. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2021 May 3;16(5):e0250602.
9. Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci.* 2021 Aug 24;118(34):e2109229118.
10. Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, Daoudi NE, Imtara H, Bencheikh N, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res.* 2020 Jul 10;2020:1357983.
11. Levi M, Coppens M. Vascular mechanisms and manifestations of COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021 Jun;9(6):551–3.
12. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - Criteria | BMJ Best Practice [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/criteria>
13. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56.e1.
14. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2023 Apr 10]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
15. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. *Talanta.* 2022 Jul 1;244:123409.
16. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses.* 2021 Jan 29;13(2):202.
17. Badraoui R, Alrashedi MM, El-May MV, Bardakci F. Acute respiratory distress syndrome: a life threatening associated complication of SARS-CoV-2 infection inducing COVID-19. *J Biomol Struct Dyn.* :1–10.

18. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Mar 21;7(3):ofaa102.
19. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e474–84.
20. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)
21. Li M, Wang H, Tian L, Pang Z, Yang Q, Huang T, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 May 3;7:146.
22. COVID-19 vakcinosis: ko tikétis? [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: <https://sam.lrv.lt/lt/naujienos/covid-19-vakcinosis-ko-tiketis>
23. Dempsey TM, Scanlon PD. Pulmonary Function Tests for the Generalist: A Brief Review. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jun;93(6):763–71.
24. Delgado BJ, Bajaj T. Physiology, Lung Capacity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541029/>
25. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov 1;26(5):948–68.
26. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):329–43.
27. Cazzoletti L, Zanolin ME, Dorelli G, Ferrari P, Dalle Carbonare LG, Crisafulli E, et al. Six-minute walk distance in healthy subjects: reference standards from a general population sample. *Respir Res*. 2022 Apr 5;23(1):83.
28. ATS Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul;166(1):111–7.
29. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, Torres JP de, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011 Jan 1;37(1):150–6.
30. Bardakci MI, Ozturk EN, Ozkarafakili MA, Ozkurt H, Yanc U, Yildiz Sevgi D. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Sep;93(9):5574–81.
31. Bongiovanni M, Barilaro G, Bini F. Twelve-month clinical, functional, and radiological outcomes in patients hospitalized for SARS-CoV-2 pneumonia. *J Med Virol*. 2023 Feb;95(2):e28524.

32. Cabo-Gambin R, Benítez ID, Carmona P, Santieste S, Mínguez O, Vaca R, et al. Three to Six Months Evolution of Pulmonary Function and Radiological Features in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Cohort. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58:59–62.
33. Calcaianu G, Degoul S, Michau B, Payen T, Gschwend A, Fore M, et al. Mid-term pulmonary sequelae after hospitalisation for COVID-19: The French SISCOVID cohort. *Respir Med Res*. 2022 Nov;82:100933.
34. Daher A, Cornelissen C, Hartmann NU, Balfanz P, Müller A, Bergs I, et al. Six Months Follow-Up of Patients with Invasive Mechanical Ventilation due to COVID-19 Related ARDS. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 29;18(11):5861.
35. Faverio P, Luppi F, Rebora P, Busnelli S, Stainer A, Catalano M, et al. Six-Month Pulmonary Impairment after Severe COVID-19: A Prospective, Multicentre Follow-Up Study. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2021;100(11):1078–87.
36. Faverio P, Luppi F, Rebora P, D'Andrea G, Stainer A, Busnelli S, et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res*. 2022 Mar 21;23(1):65.
37. González J, Benítez ID, Carmona P, Santieste S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest*. 2021 Jul;160(1):187–98.
38. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2021 Aug 28;398(10302):747–58.
39. Kattainen S, Lindahl A, Vasankari T, Ollila H, Volmonen K, Piirilä P, et al. Lung function and exercise capacity 6 months after hospital discharge for critical COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2022 Jun 22;22(1):243.
40. Gianella P, Rigamonti E, Marando M, Tamburello A, Grazioli Gauthier L, Argentieri G, et al. Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2021 Apr 26;21(1):136.
41. Marando M, Fusi-Schmidhauser T, Tamburello A, Grazioli Gauthier L, Rigamonti E, Argentieri G, et al. 1-year radiological, functional and quality-of-life outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia - A prospective observational study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2022 Mar 3;32(1):8.
42. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT, Johnston JC, Ryerson CJ, et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2021 Apr;76(4):402–4.
43. Thiele K, Balfanz P, Müller T, Hartmann B, Spiesshoefer J, Grebe J, et al. Cardiopulmonary work up of patients with and without fatigue 6 months after COVID-19. *Sci Rep*. 2022 Oct 27;12(1):18038.

44. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):747–54.
45. Zhao Y, Yang C, An X, Xiong Y, Shang Y, He J, et al. Follow-up study on COVID-19 survivors one year after discharge from hospital. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2021 Nov;112:173–82.
46. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328–37.
47. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2021 Mar 22;21(1):97.
48. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2022 Sep 6;23(1):233.
49. Ma Y, Deng J, Liu Q, Du M, Liu M, Liu J. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jun 3;19(11):6865.
50. Parry SM, Nalamalapu SR, Nunna K, Rabiee A, Friedman LA, Colantuoni E, et al. Six-minute walk distance after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med*. 2021 Mar;36(3):343–51.