Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Дельмаева Хеда Сайцелемовна

Оценка отдаленных последствий COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор РАН
Рачина Светлана Александровна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……...……..5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ……..12
1.1. Введение: Долгосрочные последствия COVID-19 и проблема терминологии.……...12
1.2. Эпидемиология постковидного синдрома ……..13
1.3. Дыхательная система ……17
1.3.1. Острый период COVID-19 и патогенез поражения легких ……17
1.3.2. Респираторные проявления постковидного синдрома …….....19
1.3.2.1. Патогенез проявлений постковидного синдрома ……19
1.3.2.2. Динамика клинико-инструментальных изменений ……20
1.3.3. Роль УЗИ легких в диагностике COVID-19 ассоциированной пневмонии……22
1.3.3.1. Сравнительная диагностическая ценность УЗИ и КТ легких ……23
1.3.3.2. Ультразвуковая семиотика поражений легких при COVID-19……24
1.4. Сердечно-сосудистая система ……..27
1.4.1. Общая характеристика и патогенез поражения сердечно-сосудистой системы 27
1.4.2. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в острый период COVID-19…..……28
1.4.3. Сердечно-сосудистые аспекты постковидного синдрома ……29
1.4.3.1. Нарушение ритма сердца при постковидном синдроме ……30
1.4.3.2. Результаты инструментальной диагностики сердца при постковидном синдроме.....31
1.5. Психоэмоциональный статус ……...33
1.5.1. Патогенез психоэмоциональных изменений ……...……33
1.5.2. Психоэмоциональный статус в остром периоде заболевания COVID-19…….…….35
1.5.3. Психоэмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома ……37
1.5.3.1. Тревожность и депрессия ……...37
1.5.3.2. Когнитивные нарушения ……38
1.5.3.3. Астения ……39
1.6. Заключение по обзору литературы ……40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……43
2.1. Основные сведения о методе исследования……43

2.1.1. Процесс набора пациентов в исследование……..43
2.1.2. План исследования ……..…44
2.2. Лабораторные методы исследования ……..…49
2.2.1. Клинический анализ крови ……..…...49
2.2.2. Биохимический анализ крови ……..…..49
2.2.3. Показатель Д-димер ……...49
2.2.4. Маркеры воспаления ……49
2.3. Инструментальные методы исследования ……..…50
2.3.1. Компьютерная томография органов грудной клетки……..…50
2.3.2. Ультразвуковое исследование легких ……...…..…50
2.3.3. Эхокардиография ……...52
2.3.4. Функциональные методы исследования бронхолегочной системы …….....54
2.4. Функциональные тесты ……54
2.4.1. Шкала оценки одышки mMRC…….....55
2.4.2. Тест шестиминутной ходьбы ……55
2.5. Оценка эмоционального статуса……..…54
2.5.1. Международный тест астении MFI-20……..54
2.5.2. Шкала тревожности Спилбергера-Ханина ……...56
2.5.3. Шкала депрессии Бека……56
2.6. Статистический анализ результатов исследования……57
2.7. Этическая экспертиза……58
2.8. Личный вклад автора……59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……...60
3.1 Госпитальный этап……..60
3.2. Амбулаторный этап……..……67
3.2.1. Через 3 месяца после выписки ……..……67
3.2.2. Через 6 месяцев после выписки ……...…79
3.2.3. Через 2 года после выписки ……...…88
3.3. Анализ систематичности выбывания из исследования ……..……99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ…...……..…..101
4.1. Роль ультразвукового исследования легких в оценке и прогнозировании отдаленных последствий COVID-19……..103

4.2. Динамика толерантности к физической нагрузке и ее предикторы у пациентов, перенесших COVID-19……..…107
4.3. Функция внешнего дыхания и газотранспортные показатели как маркер отдаленных последствий COVID-19……..109
4.4. Оценка эхокардиографических параметров……..…112
4.5. Оценка динамики эмоционального статуса ……114
4.6. Анализ систематичности выбывания из исследования…….118
ВЫВОДЫ……...…….....…….……119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ...……..…121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……..……122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ……..…125
Приложение А. Детальные результаты множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования общего УЗ-балла легких через 3 месяца после выписки...146
Приложение Б. Детальные результаты множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования дистанции теста 6-минутной ходьбы через 3 месяца после выписки …….……154
Приложение В. Детальные результаты множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования общего УЗ-балла через 6 месяца после выписки из стационара……...160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

COVID-19 рассматривается как чрезвычайно значимая пандемия XXI века: в мире зарегистрировано более 770 млн. случаев заболевания и свыше 7 млн летальных исходов, при этом на долю России приходится более 24 млн выявленных случаев и 400 тыс. смертей [1]. Вирус SARS-CoV-2 воздействует на разные органы и системы в остром периоде заболевания, однако ключевое значение в течении болезни и прогнозе связано с поражением бронхолегочной системы и развитием пневмонии [2,3]. В начале пандемии внимание исследователей было сосредоточено преимущественно на остром периоде болезни и причинах летальных исходов, однако в дальнейшем стала накапливаться информация о долгосрочных симптомах, развившихся после инфицирования SARS-CoV-2 [4].

По мере роста числа пациентов, выздоровевших от COVID-19, стало очевидным, что для многих людей «выздоровление» не является синонимом возвращения к прежнему состоянию здоровья [5]. Если симптомы, возникшие после острого периода COVID-19, сохраняются в течении более 12 недель, не объясняются альтернативным диагнозом и характеризуется вариабельностью течения, диагностируется постковидный синдром (ПКС) [6].

ПКС представляет с собой состояние, затрагивающее значительное число пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Исследования показывают, что частота ПКС в общей популяции составляет 35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85% [4,7–9]. Ведущими проявлениями ПКС являются утомляемость, слабость, одышка, снижение толерантности к физической нагрузке [10–12]. У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), длительно сохраняется одышка, нарушение функции внешнего дыхания и изменения на компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) [13].

Новая коронавирусная инфекция может также выступать триггером для развития депрессии, тревожности, посттравматического стрессового расстройства [14,15], что существенно влияет на качество жизни пациентов [10,11].

По данным мета-анализа 63,9% пациентов имели хотя бы одно последствие COVID-19 через 6 мес., 58,9% – через 12 мес. [16]. В исследовании, проведенном в Китае с участием 1864 больных через 2 года после выписки из стационара, симптомы сохранялись в 19,8% случаев [17]. Кроме того, значительное число пациентов сообщали о трудностях с возвращением к работе или о вынужденном изменении трудовой деятельности из-за последствий заболевания [18].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) приобретает все большую актуальность при обследовании пациентов с поражением легких различной этиологии благодаря своей неинвазивности, безопасности, портативности и доступности. В условиях пандемии COVID-19 УЗИ легких получило широкое распространение как инструмент быстрой оценки объема поражения легочной паренхимы [19–21]. Однако роль УЗИ в прогнозировании отдаленных последствий COVID-19 изучена недостаточно, а протоколы исследования и интерпретация результатов недостаточно стандартизированы [22–24].

Несмотря на завершение пандемии COVID-19, масштаб нанесенного ей ущерба продолжает изучаться. Остается актуальным анализ долгосрочных исходов заболевания, которые затрагивают значительное число переболевших, а также поиск инструментов их прогнозирования в ранние сроки в различных группах больных. Данное исследование направлено на комплексный анализ отдаленных последствий COVID-19, включая динамическую с помощью УЗИ госпитализированных взрослых пациентов с поражением легких. Это позволит выявить факторы риска долгосрочных изменений и улучшить ведение таких пациентов на разных этапах оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы исследования

Отдаленные последствия COVID-19 активно изучаются в России и за рубежом. Имеются работы посвящены изучению отдельных аспектов ПКС, таких как поражение дыхательной системы [13,25–27], сердечно-сосудистой системы [28–30] и нарушениям психоэмоционального состояния [31–35].

Несмотря на значительное количество публикаций, посвященных данной теме, комплексные исследования, одновременно оценивающие состояние дыхательной, сердечно-сосудистой систем и эмоционального статуса, остаются немногочисленными [36,37]. Опубликованы единичные исследования с оценкой структурных изменений легких с помощью УЗИ с длительностью наблюдения более 12 месяцев после перенесенной инфекции [38–40].

Цель исследования

Провести комплексную оценку отдаленных последствий COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов с поражением легких с использованием клинических, функциональных, ультразвуковых методов исследования и оценкой эмоционального статуса.

Задачи исследования

1. Изучить динамику патологических изменений в легких у взрослых госпитализированных больных с инфекцией COVID-19 с помощью УЗИ легких при длительном наблюдении.
2. Исследовать вентиляционную и газотранспортную функцию легких у взрослых пациентов, перенесших COVID-19, после выписки из стационара и при динамическом наблюдении.
3. Проанализировать частоту встречаемости и сроки сохранения структурно-функциональных изменений правых отделов сердца по данным эхокардиографии у взрослых пациентов на фоне перенесенной инфекции COVID-19, потребовавшей госпитализации.
4. Определить функциональный статус госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19 в период стационарного лечения и в ходе амбулаторного наблюдения.
5. Оценить частоту встречаемости, степень выраженности и сроки разрешения астении, ситуационной тревожности и депрессии у взрослых в течение 24 мес. после стационарного лечения по поводу COVID-19.
6. Выявить факторы риска сохранения патологических изменений в легких и функциональных нарушений у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких через 3 и 6 мес. после выписки из стационара.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации проведено проспективное комплексное исследование отдаленных последствий COVID-19 у взрослых пациентов, проходивших стационарное лечение.

Впервые в России изучена динамика патологических изменений в легких у пациентов после COVID-19 с помощью нелучевого метода исследования (УЗИ) в течение двухлетнего периода наблюдения, что позволило установить характер течения и сроки

регресса легочных изменений. Оценена частота и выраженность нарушения вентиляционной и газотранспортной функции легких и сроки ее сохранения в отдаленном периоде после инфекции COVID-19, протекавшей с поражением легких.

В рамках исследования впервые проведена оценка эмоционального статуса в динамике на протяжении 24 месяцев наблюдения и проанализирован отдаленный прогноз среди пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедренный протокол УЗИ может рассматриваться как простой, удобный и безопасный метод динамического наблюдения за взрослыми пациентами с COVID-19 и пневмонией с возможностью оценки сроков разрешения изменений в легких.

Полученные данные, о длительном сохранении выраженных эмоциональных нарушений (депрессии, ситуационной тревожности и астении) у госпитализированных пациентов с COVID-19, должны учитываться при разработке программ реабилитации.

Выявленные прогностические факторы, определяющие риск отдаленных последствий COVID-19 (остаточных изменений в легких и снижения толерантности к физической нагрузке), будут способствовать персонализированному подходу к ведению пациентов в условиях амбулаторно-поликлинических учреждений, в том числе выбору программ реабилитации.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе перед выпиской проводилось комплексное обследование взрослых пациентов с COVID-19 и поражением легких, включавшее помимо рутинного обследования углубленную оценку состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также эмоционального статуса. На втором, амбулаторном этапе, через 3, 6 месяцев после выписки из стационара, проводилось комплексное обследование пациентов с оценкой структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, выполнялась оценка частоты и выраженности депрессии, ситуационной тревожности и астении. Через 2 года после выписки проведена оценка структурных и функциональных изменений дыхательной системы и оценка эмоционального статуса. В рамках исследования определены частота, сроки сохранения и факторы, ассоциированные с отдаленными последствиями COVID-19.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ литературных источников по рассматриваемой проблеме, им разработан дизайн, определены цель и задачи диссертационной работы. Обследование пациентов, разработка базы данных и ее заполнение производились лично автором. Автором также выполнена статистическая обработка, анализ данных и написание публикаций по теме исследования.

Положения выносимые на защиту

1. При динамическом наблюдении взрослых пациентов с COVID-19 на протяжении 24 мес. отмечается выраженный регресс патологических изменений в легких с уменьшением объема поражения, улучшением функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких; у 44,1% больных сохраняются небольшие остаточные изменения в заднебазальных отделах легких, в единичных случаях – нарушение вентиляционной и газотранспортной функции легких.
2. Независимыми факторами, ассоциированными выявления остаточных изменений в легких по данным УЗИ через 3 мес. являются: объем поражения при поступлении, низкая сатурация при госпитализации, выраженность одышки по шкале mMRC, уровень депрессии при госпитализации; через 6 мес. – объем поражения при поступлении, уровень СДЛА и наличие сахарного диабета.
3. Функциональный статус пациентов, оцененный по 6-МТ, значимо улучшается в течение 6 мес. после выписки из стационара; независимыми предикторами меньшей дистанции в 6-МТ через 3 месяца являются объем поражения по данным УЗИ легких при госпитализации, наличие ОНМК в анамнезе и выраженность астении.
4. Показатели эхокардиографии, характеризующие структурно-функциональные изменения правых отделов сердца (СДЛА, TAPSE, индекс TAPSE/СДЛА), у большинства пациентов, перенесших COVID-19 и потребовавших стационарного лечения, демонстрируют положительную динамику и стабилизируются в пределах нормальных или субнормальных значений к 6-му месяцу наблюдения.
5. У взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19 и поражением легких, выявлена высокая распространённость и стойкость нарушений эмоционального статуса, при этом астения и ситуационная тревожность регистрировались у всех больных на протяжении всего периода наблюдения (24 мес.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни и области исследования согласно пунктам паспорта специальности 1, 2, 5:

Пункт 1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.

Пункт 2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.

Пункт 5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация результатов научной работы проходила на заседании кафедры госпитальной терапии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 27 марта 2026 года. Ранее основные результаты работы были представлены:

1. XXXI Российский национальный конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО» 15-16 апреля 2024г (Москва, Россия).
2. Конгресс с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2024», 16-17 апреля 2024г (Москва, Россия).
3. Второй Национальный конгресс с международным участием «Пульмонология XXI века», 20-21 июня 2024г (Москва, Россия).
4. II Национальный междисциплинарный конгресс с международным участием «Коморбидная неврология 2024» 11-12 октября 2024г (Москва, Россия).
5. IV научно-практическая конференция Молодежного Совета ГКБ им. С. С. Юдина “Молодежь. Медицина. Москва” 24 октября 2025г (Москва, Россия)

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации на тему «Оценка отдаленных последствий COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов» внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной терапии № 2 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Госпитальная терапия», читаемой студентам по направлению подготовки 31.05.01 Лечебное дело (акт № 772 от 30.10.2025), а также внедрены в лечебный процесс 2 терапевтического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (акт б/н от 31.10.2025).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 167 страницах. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, содержащий 203 источника, из них 23 российских и 180 зарубежных, а также 3 приложения. Работа проиллюстрирована 41 таблицей, 20 рисунками и 1 схемой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Введение: Долгосрочные последствия COVID-19, понятия и термины

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала серьезной проблемой для мировой системы здравоохранения, приведя к миллионам случаев заболеваний и смертей [1]. Высокая контагиозность вируса и его тропность не только к респираторному тракту, но и другим органам и системам организма, обусловили широкое распространение инфекции и разнообразных ее клинических проявлений [2,3]. Помимо острой фазы заболевания, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о существовании долгосрочных последствий перенесенной инфекции, которые, как показывают исследования, могут развиться даже у пациентов с легким течением COVID-19. К числу основных проблем, ассоциированных с COVID-19, относятся:

1. Полиморфная симптоматика, включающая усталость, одышку, когнитивные нарушения («туман в голове», снижение памяти), боль в груди, головную боль, нарушение сна, тревожность и депрессию [7,41].
2. Поражение различных органов и систем: сердечно-сосудистой (миокардит, тромбозы, аритмии), респираторной (фиброз легких), нервной, а также стойкие изменения психоэмоционального статуса [7,42,43].
3. Неопределенность долгосрочных последствий. Несмотря на значительный прогресс в изучении COVID-19, остаются не до конца ясными патогенетические механизмы, факторы риска развития, оптимальные алгоритмы диагностики и терапии отдаленных последствий данного заболевания.

Для описания изменений, сохраняющихся после перенесения инфекции SARS-CoV-2, в мировой практике используются различные термины: «пролонгированный ковид», «длительный COVID» («long-COVID»), «хронический COVID», «постковидный синдром» и «пост- COVID-19 состояние».

По определению всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 07 декабря 2022 года, постковидный синдром определяется как продолжение или появление новых симптомов через 3 месяца после первичного инфицирования SARS-CoV-2 и длящиеся не менее 2 месяцев без какого-либо другого объяснения. Обращает на себя внимание, что вероятность развития постковидного синдрома не связана напрямую с возрастом и тяжестью острого периода COVID-19 (в том числе с тем, была ли госпитализация)[44].

Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и long-COVID, считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме [45]. В научной литературе также встречается термин «пролонгированный COVID-19», который часто используют в качестве синонима long-COVID или постковидного синдрома, однако, четкого и общепринятого определения данного термина не найдено. Согласно определению Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention CDC, USA), от 03.02.2025 г. long-COVID и постковидный синдром объединяются в одно понятие: Long-COVID, также известный как постковидный синдром – это ассоциированное с инфекцией хроническое состояние, которое может развиться после инфицирования вирусом SARS-CoV-2, и проявляется в течение как минимум 3 месяцев в виде непрерывного, рецидивирующего и ремитирующего или прогрессирующего болезненного состояния, поражающего одну или несколько систем организма [46]. Однако Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи в Великобритании (NICE), long-COVID использует для описания признаков и симптомов, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19. Он включает в себя как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и постковидный синдром (12 недель и более) [6].Также NICE предлагает более детализированную классификацию [6]:

- Острый COVID-19: признаки и симптомы COVID-19, сохраняющиеся в течение 4 недель.
- Продолжающийся симптоматический COVID-19: признаки и симптомы от 4 до 12 недель.
- Постковидный синдром**:** симптомы, длящиеся более 12 недель, не объясняющиеся альтернативным причинами, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать.

В настоящем обзоре, учитывая необходимость в четкой временной градации, мы будем придерживаться терминологии, предложенной NICE, с фокусом на постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель).

1.2. Эпидемиология постковидного синдрома

Постковидный синдром (ПКС) является широко распространенным и клинически гетерогенным состоянием, частота и спектр проявлений которого продолжают

уточняться по мере накопления данных отдаленного наблюдения. Современные данные свидетельствуют о том, что ПКС развивается у значительной доли лиц, перенесших COVID-19. Однако его распространенность, структура симптомов и объективные признаки органных повреждений существенно варьируют в зависимости от тяжести перенесенной острой инфекции и времени, прошедшего с момента заболевания, а также исходного преморбидного фона пациента.

Феномен сохранения симптомов после острой фазы заболевания не является исключительной особенностью SARS-CoV-2 и ранее описывался при других тяжелых респираторных инфекциях. Однако пандемия COVID-19, приведшая к беспрецедентному по масштабу распространению постинфекционного состояния, позволила систематизировать и углубить изучение этих последствий.

Сравнительные анализ данных указывает на общие черты и различия:

- После пандемии гриппа H1N1 (2009-2010 гг.) были зафиксированы постинфекционные последствия, включая астению и функциональные нарушения примерно у 13,4 % переболевших [47]. Однако масштабных проспективных исследований с длительным наблюдением, сопоставимых с исследованиями COVID-19, недостаточно.
- Коронавирусные инфекции SARS (2002-2003 гг.) и MERS (2012 г): оба вируса, родственные SARS-CoV-2, после перенесения которых регистрировались осложнения. У выживших после вспышки SARS длительно наблюдались фиброз легких, астения, депрессия, тревожность и нарушения сна. Долгосрочные наблюдение показало стойкое снижение DLco и толерантности к физической нагрузке, а отдельные нарушения легочной функции сохранялись при наблюдении до 15 лет [48]. Мета-анализ свидетельствует, что выжившие после SARS и MERS в отдаленном периоде демонстрируют легочные осложнения и психологические проблемы, а в случае MERS также отмечались хроническая усталость и симптомы постреанимационного синдрома [49]. Частота постинфекционного синдрома оценивается на уровне 12% для SARS и 9% для MERS [47].
- Полиорганность поражения: важной общей чертой является способность тяжелых форм гриппа, SARS, MERS и COVID-19 поражать не только дыхательную систему, но и другие органы, включая сердце и паренхиматозные органы, что подтверждает роль системного воспаления как общего патогенетического фона [47].

- Масштаб как ключевое отличие: принципиальным отличием пандемии COVID-19 является беспрецедентное число переболевших, что сделало проблему ПКС массовой. Для предыдущих инфекции (SARS, MERS) число случаев было на порядки меньше, что объективно ограничивает возможности для прямого статистического сравнения.

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов, перенесших COVID-19, являются одышка, боль в груди, учащенное сердцебиение, выраженная усталость, мышечная боль и слабость, снижение переносимости физической нагрузки, а также эмоциональные расстройства (депрессия, тревога) и когнитивные нарушения, которые могут отмечаться независимо от исходной тяжести заболевания [6,50,51]. Симптомы ПКС могут сохраняться в течении длительного времени, начиная с раннего постинфекционного периода. Lopez-Leon и соавт. в своем систематическом обзоре и мета-анализе 21 исследования, включившего 47 910 пациентов после COVID-19, сообщили о 55 долгосрочных последствиях. Наиболее распространенными были: усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%); при этом более высокая частота последствий COVID-19 встречалась у женщин [52]. Данные проспективных исследований демонстрируют высокую частоту сохранения симптомов в сроки от нескольких месяцев до года, при этом значимые различия отмечаются между амбулаторными и госпитализированными пациентами. Так, в двух проспективных исследованиях, выполненных в Швейцарии и Италии, отмечено сохранение патологических симптомов через 1 – 2 месяца у 32% амбулаторных пациентов с COVID-19 и 83% – госпитализированных [7,8]. Управления национальной статистики Великобритании сообщило, что у пациентов с положительным результатом обследования на вирус SARS-CoV-2 симптомы спустя 5 недель сохранялись у каждого пятого, через 12 недель – у каждого десятого [53].

В когорте госпитализированных пациентов частота стойких симптомов остается высокой и в отдаленном периоде. В исследовании Evans и соавт. (n=1077) через 5 месяцев после выписки выявили стойкую усталость у 63% пациентов, одышку - у 58%, проблемы со сном – у 31% и когнитивные нарушения – у 24%, при этом 20% больных получили инвалидность [18]. По оценкам Центра по контролю и профилактике заболеваний США, более 30% госпитализированных пациентов с COVID-19 испытывали симптомы, связанные с заболеванием, в течение 6 месяцев и дольше после инфицирования [5]. В

международном онлайн-опросе, проведенном Davis и соавт., у 86% респондентов, через 7 месяцев после перенесенной COVID-19 отмечались кардиологические симптомы (боль в груди, тахикардия, синкопе) [54].

Долгосрочные наблюдения (в течение 1-2 лет) подтверждают, что у значительной части пациентов к этому периоду времени сохраняются те или иные симптомы. По данным мета-анализа через 1 год наблюдения одышка при физической нагрузке или в покое сохранялась у 32,8% больных, утомляемость – у 22,0%, бессонница – у 21,1%, скелетно-мышечные боли – у 18,2%, выпадение волос – у 14,1%, сердцебиение – у 9,1%, расстройство обоняния или вкуса – у 5,9% [55]. В исследовании, проведенном в Китае (г. Шанхай) с длительностью наблюдения 2 года, сообщается, что более 30% участников независимо от тяжести COVID-19 в острой фазе имели те или иные стойкие остаточные симптомы болезни, наиболее частыми из них были усталость, проблемы со сном, ухудшение зрения. При этом у 39,7% участников исследования сохранялись патологические изменения в легких [35]. В итальянском исследовании сообщается, что у каждого третьего пациента (36,1%) в течение 24 мес. наблюдения выявлялся по крайней мере один патологический симптом. В течение первых 12 мес. отмечалось уменьшение распространенности симптомов, однако в последующие 12 мес. положительной динамики не наблюдалось[43].

Помимо жалоб отмечено сохранение стойких патологических изменений со стороны различных органов и систем по данным инструментальных исследований. Проспективное британское исследование с применением МРТ через 4 месяца после COVID-19 у 201 пациента с постоянными симптомами (в основном усталость, одышка, мышечная и головная боль) выявило нарушения по крайней мере в одном органе в 70% случаев. Наиболее часто поражались поджелудочная железа (40%), печень (28%), сердце (26%, включая миокардит у 19% больных) и легкие (11%, снижение жизненной емкости легких) [26]. Данные компьютерной томографии свидетельствуют о наличии изменений в легких, которые регистрируются через 3 месяца [56] и даже через два года после перенесенной инфекции COVID-19, особенно у пациентов, перенесших тяжелую пневмонию [57]. Постковидные изменения отмечены не только в легких, которые являлись основным органом поражения вируса SARS-CoV-2, но и со стороны сердца, что проявлялось развитием миокардита, нарушением систолической функции левого желудочка и повышенным риском тромбоэмболических осложнений [58,59].

Представленные данные клинических исследований свидетельствуют о высокой распространенности постковидного синдрома с широким спектром клинических проявлений, которые могут персистировать в течении многих месяцев и даже лет после перенесенной острой инфекции. Важным является не только наличие субъективных жалоб, но и выявление объективных признаков повреждения различных органов и систем, что диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения патогенеза ПКС, разработки алгоритмов диагностики и терапии, а также организации длительного динамического наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19.

1.3. Дыхательная система

1.3.1. Острый период COVID-19 и патогенез поражения легких

Вирус SARS-CoV-2 обладает выраженной тропностью к дыхательной системе, что определяет течение заболевания и его осложнения. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, кашель, усталость и одышка [60,61]. Основной причиной появления этих симптомов является вирусное поражение легких, тяжесть которого варьируется от малосимптомного до критического с развитием дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких [62]. Наиболее тяжелым респираторным осложнением COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в основе которого лежит диффузное альвеолярное повреждение (ДАП). Развитие ОРДС часто сопровождается высокой вирусной нагрузкой, лимфопенией, массивной секрецией провоспалительных цитокинов, увеличивающих повреждение легких и тяжесть заболевания [60,63]. У пациентов с хроническими респираторными заболеваниями легких инфицирование вирусом SARS-COV-2 часто приводит к их декомпенсации и повышает риск неблагоприятных исходов [64,65].

Патогенез поражения легких носит комплексный характер и реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов. В настоящее время подробно описаны эпидемиологические и клинические характеристики, патогенез и осложнения COVID-19 в острой фазе заболевания [2,3,66–69]. Хорошо известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), который экспрессируется в нескольких органах, включая легкие, сердце, почки и кишечник [70]. Экспрессия SARS-CoV-2 высока на пневмоцитах 2-го типа,

обеспечивающих синтез сурфактанта и репарацию альвеолярного эпителия [67]. Прямое цитопатическое действие вируса, наряду с чрезмерным иммунным ответом, приводит к гибели инфицированных клеток, что инициирует развитие ДАП с характерными признаками: экссудацией, десквамацией пневмоцитов и образованием гиалиновых мембран [67,68].

Важнейшим звеном патогенеза является поражение сосудистого эндотелия, который представляет собой активный паракринный, эндокринный и аутокринный орган, важный для регуляции сосудистого тонуса и поддержания гомеостаза [70]. Прямое инфицирование эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2 через рецепторы АПФ2 запускает каскад патологических процессов: активацию провоспалительных молекул, повышение экспрессии тканевого фактора, усиленную регуляцию фактора Виллебранда и молекул адгезии. Это в свою очередь, приводит к агрегации тромбоцитов, привлечению нейтрофилов и высвобождению нейтрофильных внеклеточных ловушек, которые предназначены для ограничения распространения вируса. Они усугубляют повреждение эндотелия и дополнительно активируют каскад свертывания крови, способствуя отложению фибрина и устойчивому тромбообразованию [67,68]. Возникающая эндотелиальная дисфункция смещает сосудистое равновесие в сторону вазоконстрикции, повышения проницаемости и прокоагулятного состояния, что обуславливает ишемическое повреждение тканей, воспалительный отек и способствует диссеминации вируса [67,70]. В легких это приводит к формированию микротромбов в альвеолярных капиллярах, что вызывает ишемическое повреждение паренхимы и способствует тромбоэмболическим осложнениям, ассоциированным с тяжелыми исходами заболевания [67,71]. Обширный легочный эндотелиит и полиорганное поражение микроциркуляторного русла являются характерными патоморфологическими находками при летальных случаях COVID-19 [72].

Таким образом, острое поражение легких при COVID-19 является следствием прямого вирусного повреждения альвеолярного эпителия, дисбаланс иммунного ответа и распространенной эндотелиальной дисфункции, которое в совокупности определяют тяжесть течения и риск жизнеугрожающих осложнений. Понимание механизмов клинических проявлений и характера осложнений имеет решающее значение для лечения острого периода COVID-19 и уменьшения выраженности долгосрочных последствий для выживших пациентов.

1.3.2. Респираторные проявления постковидного синдрома

По мере того, как волны инфекции COVID-19 начали стихать, долгосрочные последствия воздействия SARS-CoV-2 на организм человека стали интенсивно изучаться и систематически анализироваться. Пациенты, перенесшие COVID-19, имеют такие длительно сохраняющиеся симптомы, как хронический кашель, одышка, боль в грудной клетке, снижение толерантности к физической нагрузке и повышенная “восприимчивость” к респираторным инфекциям, также отмечаются сохраняющиеся структурные и функциональные изменения, выявляемые при проведении инструментальных исследований [13,25–27,42].

1.3.2.1. Патогенез постковидных респираторных проявлений

Центральное место в структуре долгосрочного респираторного поражении занимает развитие фиброза легких, образно охарактеризованного в работе Udwadia и соавт. как «цунами, следующее за землетрясением» острой фазы COVID-19 [73]. Данное состояние признается одним из наиболее серьезных осложнений со стороны дыхательной системы, потенциально приводящих к неблагоприятным исходам [74].

Патогенез постковидного фиброгенеза представляет собой многофакторный процесс, ключевым элементом которого является тяжелое ДАП, перенесенное в остром периоде. Существенную роль играют ятрогенные факторы, включая токсическое воздействие высоких концентраций кислорода и баротравма при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [73,75]. Пациенты группы риска развития постковидного фиброза легких – это преимущественно лица, перенесшие тяжелую форму COVID-19 с двусторонним поражением легочной ткани, длительно получавшие респираторную поддержку. Длительная гипероксия индуцирует усиленное образование кислородных радикалов, обладающих прямым повреждающим действием на легочный эпителий, в то время как механический стресс при ИВЛ потенцирует дальнейшее структурное повреждение паренхимы легких [75,73]. Наряду с этим, важным патогенетическим звеном является воспалительный ответ. Маркеры воспаления, высвобождающиеся на фоне ДАП, активируют и рекрутируют фибробласты, что запускает процесс избыточного отложения внеклеточного матрикса. После

выздоровления от COVID-19 большая часть легких восстанавливается без осложнений, но может развиться минимальный фиброз, который может прогрессировать до поздней стадии [42]. Определенный вклад вносит дисрегуляция ренин-ангиотензиновой системы: связывание вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 приводит к снижению его экспрессии, следствием чего является накопление ангиотензина II (АНГ II), обладающего не только вазоконстрикторным, но и провоспалительным и профибротическим действием [73].

Отдельный патогенетический механизм предполагается у пациентов с длительным кашлем при отсутствии признаков фиброза в легких или повреждения дыхательных путей. В таких случаях рассматривается гипотеза нейровоспаления, согласно которой инвазия вируса SARS-CoV-2 в сенсорные нейроны блуждающего нерва или воздействие нейровоспалительных медиаторов на блуждающий нерв на любом уровне – нервного окончания в дыхательных путях, легочной ткани, телах клеток или в сенсорном центре блуждающего нерва в ЦНС, что приводит к гиперреактивности центральных и периферических кашлевых путей [76].

Таким образом, формирование фиброза легких в постковидном периоде является результатом сложного взаимодействия между тяжелым первичным повреждением легочной ткани, ятрогенными воздействиями, воспалительным ответом.

1.3.2.2. Динамика клинико-инструментальных изменений

Через три месяца после перенесенной инфекции COVID-19 радиологические и функциональные отклонения со стороны дыхательной системы сохраняются у значительной части пациентов. Согласно данным систематического обзора, одышка отмечается у 32 % переболевших, в то время как снижение функциональной способности легких было зафиксировано у 39%, а изменения по данным КТ грудной клетки- у 59% [9]. Другой систематический обзор и мета-анализ указывает, что остаточные аномалии на КТ органов грудной клетки встречаются у 55,7% пациентов, причем наиболее распространенными находками были уплотнения по типу «матового стекла». Нарушения функции легких было выявлено у 44,3 % пациентов и в основном характеризовалось снижением DLco [77]. Эти данные согласуются с результатами отдельных когортных исследований. Так, в работе Zhao и соавт. изменения на КТ через 3 месяца

регистрировались у 25 % пациентов, а снижение DLco – у 16%. При этом повышенный уровень Д-димера в остром периоде заболевания коррелировал со снижением DLco в отсроченном периоде, что указывает на роль гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе долгосрочных нарушений [78]. Исследование Salem и соавт. подтвердило достоверное увеличение частоты рестриктивных изменений в легких среди переболевших COVID-19 по сравнению с контрольной группой, которая состояла из здоровых добровольцев с отрицательным результатам теста на COVID-19 [79].

Следствием выявленных структурных и функциональных нарушений является снижение толерантности к физической нагрузке. Результаты 6-минутного теста ходьбы (6-МТ) у пациентов, перенесших COVID-19, были достоверно хуже, чем в контрольной группе [80]. Аналогичное снижение дистанции, пройденной в ходе 6-МТ было зафиксировано в других исследованиях, что подтверждает стойкое ограничение функциональных возможностей [25,37].

Несмотря на положительную динамику у части пациентов распространенность респираторных последствий через 6 месяцев и более остается клинически значимой. По данным мета-анализа, по крайней мере одно долгосрочное последствие сохранялось у 63,87% пациентов, причем наиболее частыми проявлениями были утомляемость (54%) и легкая одышка (74,6%), оцениваема по шкале mMRC [16]. Патологические изменения на КТ органов грудной клетки и снижение DLco через 6 месяцев отмечались у 55,7% и 49,1% пациентов, соответственно [16]. В исследовании Orzes и соавт. пришли к выводу, что наиболее значительное спонтанное восстановление функции легких наблюдается в первые три месяца после перенесенной пневмонии, в то время как в последующий период (с 3-го по 6-й месяц) темпы восстановления существенно замедляются [81].

Тяжесть перенесенного острого заболевания остается ключевым предиктором долгосрочных исходов. В группе тяжелого течения COVID-19 остаточные изменения на КТ через 6 месяцев встречались достоверно чаще (52,6%), чем в группе средней тяжести (3,4%), а легочная дисфункция в основном характеризовалась нарушением диффузионной способности [82]. При этом характер КТ-изменений со временем эволюционируют: в то время как «матовые стекла» и консолидации имеют тенденцию к регрессу, фиброзоподобные изменения (тяжистость) и бронхоэктазы часто остаются стабильными [57]. Мета-анализ 15 исследований, оценивавших исходы через 1 год, показал, что изменения на КТ сохранялись у 21% пациентов с легким/умеренным

течением и у 38% - с тяжелым. У пациентов с тяжелым течением острого периода чаще встречались фиброзоподобные изменения и бронхоэктазы [55]. Нарушение DLco через 12 месяцев регистрировались у 24% пациентов, перенесших госпитализацию [83].

Через 2 года после перенесенной коронавирусной инфекции сохраняются объективные признаки повреждения легких. По данным проспективного когортного исследования, фиброзоподобные поражения паренхимы выявлялись у 39,7% пациентов [84]. Согласно мета-анализу Rahmati и соавт., через 2 года одышка сохранялась у 10,1% переболевших, а снижение DLco у 24,6% [85]. При этом пациенты с тяжелым течением острой фазы демонстрируют значительно более высокую частоту сохранения любых аномалий в отдаленном периоде по сравнению с перенесшими заболеваниями в нетяжелой форме [57].

Таким образом, долгосрочные последствия COVID-19 являются значимыми для дыхательной системы. Структурные и функциональные нарушения могут наблюдаться через 3, 6, 12 и даже 24 месяца после выписки из стационара. Несмотря на то, что в настоящее время данных о двухлетнем периоде наблюдения недостаточно, имеющиеся исследования свидетельствуют о сохранении изменений в легких по данным КТ ОГК даже спустя 2 года после COVID-19. Наибольшему риску развития долгосрочных последствий подвержены пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, что диктует необходимость организации для них программ длительного диспансерного наблюдения и реабилитации.

1.3.3. Роль УЗИ легких в диагностике COVID-19 ассоциированной пневмонии

УЗИ легких стало ценным инструментом в диагностике COVID-19 пневмонии. Ключевыми преимуществами метода, определившими его широкое применение, являются доступность портативных ультразвуковых систем, отсутствие облучения, возможность проведения быстрого прикроватного обследования и диагностического наблюдения, а также высокая информативность в выявлении характерных изменений легочной ткани [19,20]. Особую значимость УЗИ легких приобрело в стратификации риска и оценке прогноза заболевания, продемонстрировав высокую прогностическую ценность в определении необходимости госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и респираторной поддержке [86]. Диагностическая ценность УЗИ в выявлении патологии легких, связанной с COVID-19, изучалась в

различных исследованиях, где был показан большой потенциал метода в качестве передового диагностического инструмента, позволяющего, при необходимости, оценивать динамику состояния пациентов [87–89].

1.3.3.1. Сравнительная диагностическая ценность УЗИ и КТ легких

Несмотря на то, что КТ легких остается «золотым стандартом» визуализации при пневмонии COVID-19 [90], многочисленные исследования подтверждают, что УЗИ легких дает результаты, сопоставимые с КТ, и существенно превосходит стандартную рентгенографию органов грудной клетки по своей диагностической точности [91]. Полезность ультразвукового метода при COVID-19 была изучена в различных работах, подчеркивающих его потенциал в качестве надежного диагностического инструмента, в том числе для оценки динамики состояния пациентов [87–89]. Роль УЗИ легких особенно возрастает в ситуации, когда проведение КТ ограничено или нежелательно, например у беременных, пациентов в критическом состоянии, недоступности КТ-аппарата или для многократного мониторинга [20,92].

Показано, что УЗИ легких обладает высокой диагностической согласованностью с КТ. Мета-анализы и сравнительные исследования демонстрируют, что УЗИ имеет высокие показатели чувствительности и специфичности в выявлении поражений легочной ткани, что позволяет рассматривать его как альтернативу КТ, особенно когда КТ не является доступным методом диагностики [19,87,93]. В литературе представлены данные о значимой корреляции между баллами по УЗИ легких и объемом поражения по данным КТ при коронавирусной пневмонии [87,93]. Так, в одном из проспективных исследований УЗИ легких продемонстрировало чувствительность 87,9% и специфичность 91,5% в диагностике поражения легких, в то время как чувствительность и специфичность УЗ-признака – консолидации составили 84,6% и 79,2% соответственно при сравнении с КТ [93].

Диагностическая ценность УЗИ легких сохраняется и в постковидном периоде. В проспективном многоцентровом исследовании с участием 233 пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, была оценена роль УЗИ в диагностике респираторных последствий через 3 и 12 месяцев после выписки. При сравнении с КТ через 3 месяца УЗИ легких показало чувствительность 89,7% при специфичности 50%, а через 12 месяцев –

чувствительность 76% и специфичность 74%. Для сравнения, рентгенография органов грудной клетки через 3 месяца показала чувствительность 78% и специфичность 47%, а через 12 месяцев – 71% и 50% соответственно [40]. Это свидетельствует о том, что УЗИ легких обладает более высокой, чем рентгенография, чувствительностью в выявлении остаточных изменений в среднесрочной и долгосрочной перспективе.

Таким образом, УЗИ легких представляет собой портативный, экономически эффективный, безопасный (в связи с отсутствием лучевой нагрузки) и достаточно точный метод, который является ценной альтернативой КТ как для первичной диагностики пневмонии COVID-19, так и для динамического наблюдения за пациентами в остром периоде и при оценке отдаленных респираторных последствий в структуре постковидного синдрома.

1.3.3.2. Ультразвуковая семиотика поражений легких при COVID-19

Интерпретация ультразвуковой картины легких основана на анализе состояния плевральной линии и визуализируемых акустических артефактов. Ключевым ориентиром является плевральная линия – гиперэхогенная линейная структура, расположенная непосредственно под ребрами. В норме она непрерывна, а ее динамическая характеристика, феномен скольжения легких (Lung Sliding), отражает движение висцеральной плевры относительно париетальной и оценивается в В-режиме в реальном времени [87,93,94].

Акустические свойства воздухоносной легочной ткани в норме обусловливают полное отражение ультразвуковых волн, что проявляется артефактом реверберации в виде горизонтальных линии, которые называют А-линиями. При уменьшении соотношения между воздухом, тканью или другими биологическими компонентами, легкое не отражает ультразвуковые волны, а ультразвуковые волны, которые проникают между воздушными альвеолами образуют вертикальные артефакты – артефакт кометного хвоста или В-линии [87,93,94]. Единичные В-линии (не более трех в одном межреберье) могут рассматриваться как вариант нормы. Однако наличие трех и более В-линий, формирующих В-паттерн, является ультразвуковым маркером интерстициального синдрома. При этом 3 – 4 В-линии коррелируют с утолщением междольковых перегородок, а пять и более - с зонами по типу матового стекла по данным КТ, указывая

на выраженный интерстициальный отек [87,93,94]. С-паттерн (консолидация) определяется как участок легочной ткани, потерявший воздушность и характеризирующийся тканеподобной эхогенностью, сопоставимой с эхогенностью печени [87,93,94]. На Рисунке 1 изображены основные УЗ признаки.

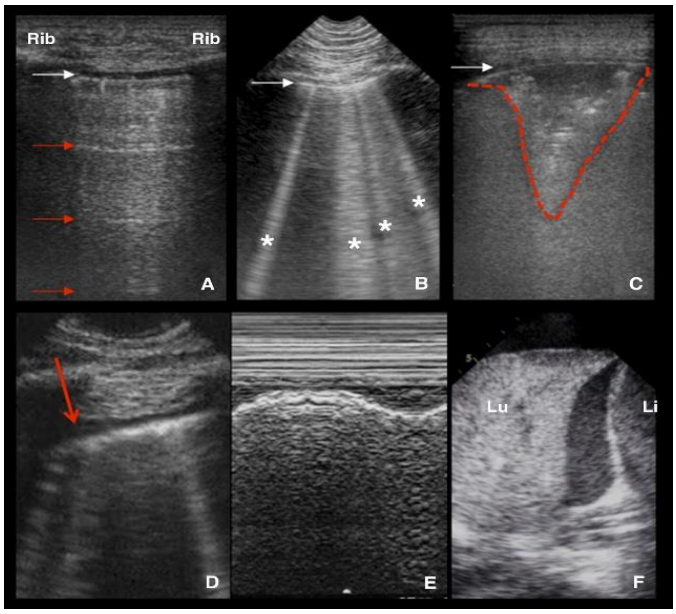


Рисунок 1 – Основные ультразвуковые характеристики легочной ткани

(A) Плевральная линия (белая стрелка) визуализируется между ребрами (симптом «летучей мыши»). Артефакты горизонтальной реверберации (А-линии, красная стрелка), расположенная на равном расстоянии, свидетельствует о нормальной воздушности легочной ткани ниже париетальной плевры.

(B) В-линии (обозначены звездочками) — это вертикальные артефакты, исходящие от плевральной линии, движущиеся синхронно со скольжением легких, обычно гиперэхогенные, четко визуализируются и достигают нижнего края экрана, замещая А-линии (белая стрелка).

(C) Субплевральная консолидация (красная пунктирная линия): гипоэхогенная структура, прилегающая к плевральной линии (белая стрелка) и ограниченная неровными контурами, «знаком разрыва».

(D) Минимальный плевральный выпот визуализируется как гипоэхогенное пространство между париетальной и висцеральной плеврой (красная стрелка).

(E) В М-режиме при том же сканировании наличие плеврального выпота подтверждается признаком свободно «плавающей» в нем легочной ткани («синусоидальный знак»).

(F) Тканеподобный паттерн указывает на долевую консолидацию, окруженную плевральным выпотом (Li = печень; Lu = легкое) [95].

M – режим используется для диагностики пневмоторакса. На Рисунке 2 представлены характерные паттерны М-режима.

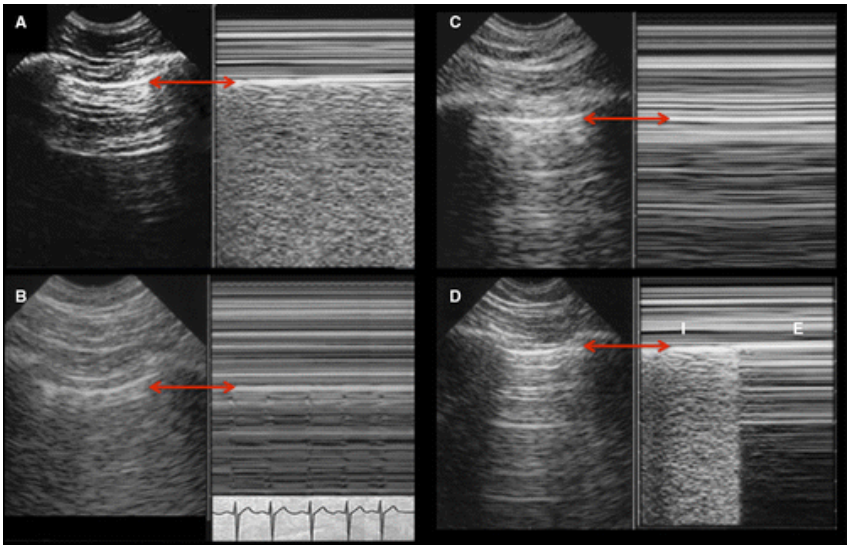


Рисунок 2 – Ультразвуковая семиотика в М-режиме с соответствующие двумерные изображения при продольном сканировании

Красными стрелками обозначена плевральная линия:

(A) В М-режиме визуализируется нормальное скольжение легких на уровне плевральной линии. Поверхностные ткани не удаляются или не приближаются к датчику и представляются в виде прямых линий. Структура под плеврой, формируемая артефактами от ее движения, представляет собой характерную картину «морского берега» (Seashore Sign), что исключает пневмоторакс.

(B) Если висцеральная плевра не скользит, а бьется синхронно с сердцем, визуализируется другой паттерн М-режима (пульс в легких).

(C) Пневмоторакс подозревается, когда скольжение легких не визуализируется, что подтверждается прямыми линиями как выше, так и ниже плевральной линии. Данный признак «штрих код» (Barcode Sign) указывает на отсутствие скольжения легкого и является диагностическим критерием пневмоторакса.

(D) Подтверждающим признаком пневмоторакса является «точка легкого», визуализируемой в М-режиме как чередование признаков «морского берега» и «штрих-кода» [95].

При COVID-19-ассоциированной пневмонии поражение легких, как правило, начинается в дистальных отделах и прогрессирует проксимально. В остром периоде характерна триада признаков: аномалии плевральной линии (утолщение, прерывистость), множественные В-линии и участки субплевральной консолидации. Выраженность этих изменений имеет прямую корреляцию с тяжестью заболевания: при более тяжелом течении наблюдаются сливающиеся В-линии и обширные участки консолидации [23,94].

В постковидном периоде ультразвуковая картина отражает процессы репарации и фиброза. Ожидается регресс острых изменений, однако у части пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания, могут длительно сохраняться патологические изменения. К ультразвуковым маркерам формирующего фиброза относятся сливающиеся и не сливающиеся В-линии на фоне утолщенной и неровной плевральной линии [57,87,93]. Дифференциальная диагностика с застойными изменениями в легких требует интеграции ультразвуковых данных с клинической картиной.

Таким образом, ультразвуковое исследование позволяет не только диагностировать характерные для COVID-19 изменения легочной ткани в остром периоде, но и проводить динамическое наблюдение за процессом восстановления, выявляя пациентов с изменениями, потенциально ассоциированными с развитием фиброза.

1.4. Сердечно-сосудистая система

1.4.1. Общая характеристика и патогенез поражения сердечно-сосудистой системы

Осложнения COVID-19 со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) ассоциируются с высокой заболеваемостью и смертностью, сохраняя свою клиническую значимость как в остром периоде, так и в постковидном [96]. Несмотря на то, что легкие являются основной мишенью SARS-CoV-2, поражение сердца и сосудов регистрируется у значительной части пациентов, определяя прогноз заболевания.

Патогенез поражения ССС является многофакторным, однако точные механизмы формирования долгосрочных осложнений SARS-CoV-2 остаются предметом интенсивного изучения. Ключевое значение имеют:

1) Прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов через рецепторы АПФ2, что приводит к их цитолизу и запускает иммунный ответ [59].

2) Системное воспаление и «цитокиновый шторм», усугубляющий повреждение миокарда и способствующий развитию миокардита, острого коронарного синдрома и стресс-индуцированной кардиомиопатии [97].
3) Эндотелиальная дисфункция и нарушение микроциркуляции. Вирусное поражение эндотелия сосудов приводит к дисбалансу вазоконстрикции и вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки и прокоагулянтному состоянию [98].
4) Гиперкоагуляция и тромботические осложнения, проявляющиеся микротромбозами в коронарных сосудах и легочной артерии, а также тромбоэмболиями [99].

В отдаленном периоде персистирующее воспаление, аутоиммунные реакции и процессы фиброза создают предпосылки для развития и прогрессирования хронических заболеваний сердца, увеличивая риск сердечно-сосудистой заболеваемости, а также приводят к декомпенсации уже имеющейся патологии [28,29,42].

1.4.2. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в острый период COVID-19

У госпитализированных пациентов с COVID-19 спектр острых сердечно-сосудистых осложнений включают дисфункцию миокарда, острую сердечную недостаточность, острый коронарный синдром, аритмии, миокардит, стресс-индуцированную кардиомиопатию (Такоцубо) и тромбоэмболические события [100,101]. Следует отметить, что у пациентов с сердечной недостаточностью отмечалась высокая восприимчивость к вирусу SARS-CoV-2 и тяжелое клиническое течение заболевания [102]. Декомпенсация сердечной недостаточности становится причиной госпитальной летальности в 24,2% случаев, при этом частота летального исхода непосредственно от острой сердечной недостаточности составляет 2,6%. В целом, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний является независимым предиктором неблагоприятного исхода COVID-19, повышая риск летальности в 5 – 10 раз [103].

Эхокардиографические исследования выявляют нарушения систолической и диастолической функции как правого (ПЖ), так и левого желудка (ЛЖ). Снижение TAPSE являлось независимым предиктором смерти от COVID-19 [104]. Дисфункция ПЖ преимущественно рассматривается как следствие повышенной постнагрузки, обусловленной поражением легких (гипоксическая вазоконстрикция), тромбоз

микроциркуляторного русла или ТЭЛА, то есть в рамках развития острого легочного сердца [84,99,105]. Дисфункция ПЖ у пациентов с COVID-19 может отражать нарушение функции легких, а не функции миокарда [106], а дисфункцию ЛЖ объясняют гемодинамической связью желудочков на фоне перегрузки давлением ПЖ [107]. Однако Pelà и соавт. предполагают, что изменения ПЖ являются вторичными по отношению к увеличению сосудистого сопротивления в острой фазе, в то время как изменения ЛЖ связывают с системным воспалением и вовлечением в патологический процесс миокарда [108]. Пациенты с фоновой кардиологической патологией демонстрируют более выраженное ухудшение функции ПЖ и диастолической функции ЛЖ. С неблагоприятным исходом ассоциированы большие размеры левого предсердия, значительное снижение функции ПЖ и высокая легочная гипертензия, в то время как систолическая функция ЛЖ значимого влияния на исход не оказывала [109].

Прокоагулянтный статус при COVID-19 приводит к высокому риску тромбоэмболий. Мета-анализы демонстрируют, что частота ТЭЛА составляет 7,8%, а тромбоза глубоких вен (ТГВ)-11,2%, при этом общий риск венозной тромбоэмболии возрастает более чем в 3 раза [102,110,111]. По данным Chi и соавт., несмотря на профилактическое назначение антикоагулянтов, высокий риск тромбоэмболических осложнений был выявлен у 23,9% госпитализированных пациентов с COVID-19, достигая максимальных значений в отделениях интенсивной терапии [112].

1.4.3. Сердечно-сосудистые аспекты постковидного синдрома

После перенесенной острой фазы COVID-19 сохраняется повышенный риск развития и прогрессирования ССЗ [28,29,42]. Важно отметить, что осложнения со стороны сердца могут возникнуть даже у лиц без предшествующего кардиологического анамнеза и с изначально низким сердечно-сосудистым риском [113].

В течение первого года после инфицирования SARS-CoV-2 наблюдается значимое увеличение частоты новых диагнозов ССЗ, включая аритмии, воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит), ишемическую болезнь сердца (ИБС), сердечную недостаточность и тромбоэмболические осложнения [30]. Хотя наиболее высокий риск ассоциирован с тяжелым течением острой инфекции, требовавшим госпитализации и лечения в отделении интенсивной терапии [114], повышенная

вероятность сердечно-сосудистых событий отмечается и среди пациентов, лечившихся в амбулаторных условиях [30].

Особую обеспокоенность вызывает потенциальная связь между перенесенной инфекцией и риском развития опухолей сердца. Ретроспективный анализ материалов биопсии и аутопсии 173 пациентов с опухолями сердца, проведенный в НМИЦ им. В. А. Алмазова, выявил увеличение частоты диагностики кардиальных опухолей в постковидном периоде, включая редкие формы сарком. В исследовании продемонстрирована экспрессия гена SARS-CoV-2 и наличие спайкового белка вируса в опухолевых клетках и эндотелии. Предполагаемый патогенетический механизм включает персистенцию вируса, которая вызывает хронический эндотелиит, нарушение регуляции клеточного цикла и метаболическое репрограммирование, что создает условия для дисплазии и опухолевой трансформации клеток [29].

1.4.3.1. Нарушение ритма сердца при постковидном синдроме

Спектр нарушений сердечного ритма в постковидном периоде широк и включает фибрилляцию предсердий (ФП), наджелудочковые и желудочковые тахикардии, брадиаритмии и нарушения проводимости [115]. Мета-анализ с участием 20 миллионов человек показал, что в течение первого года после COVID-19 риск развития ФП увеличивается с частотой 1,78 на 1000 случаев, при чем риск выше у мужчин, пациентов пожилого возраста и лиц с предшествующими ССЗ [116]. Патогенез аритмии после COVID-19 связывают с очаговым поражением миокарда (миокардит), перикардитом, легочной гипертензией, систолической и диастолической дисфункцией желудочков [28,29,42,117,118], хотя точные механизмы остаются предметом изучения [115].

Значительное место в структуре аритмий занимают нарушения вегетативной регуляции. Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) проявляется неадекватным увеличением частоты сердечных сокращений при переходе в вертикальное положение и часто сочетается с другими симптомами вегетативной дисфункции: хронической усталостью, непереносимостью физической нагрузки, терморегуляторными нарушениями [115,119–121].

У 20% пациентов после COVID-19 встречается синдром неадекватной синусовой тахикардии (СНСТ) [115,121]. СНСТ определяется синусовой тахикардией более 100

ударов в минуту в покое, который чаще наблюдается у молодых женщин без предшествующей кардиологической патологии и может быть ассоциирован с тревожными расстройствами [115]. По данным Stahlberg и соавт., до 50% пациентов сообщают о тахикардии через 12 недель и более после перенесенной инфекции [121].

Возможные патофизиологические механизмы развития постковидной тахикардии включают барорефлекторное нарушение, иммунноопосредованные повреждения и хроническое воспаление, гиперкоагуляцию, вызванное вирусом SARS-CoV-2 прямое повреждение вегетативной нервной системы [119,121–123]. Таким образом, сердечно-сосудистые проявления постковидного синдрома, в особенности нарушения ритма сердца, представляют собой существенную клиническую проблему, требующую дальнейшего изучения патогенеза и разработки алгоритмов ведения данной категории пациентов.

1.4.3.2. Результаты инструментальной диагностики сердца при постковидном синдроме

Данные инструментальной диагностики свидетельствует о стойких структурных и функциональных изменениях сердца у пациентов, перенесших COVID-19, с различной динамикой в отдаленном периоде. В раннем постковидном периоде (3 месяца) данные исследований демонстрируют неоднородную картину. В комбинированном когортном исследовании Ingul и соавт., было выявлено избирательное нарушение функции ПЖ, проявляющееся снижением индекса TAPSE и ухудшением глобальной продольной деформации ПЖ, в то время как функция ЛЖ существенно не отличалась от контрольной группы [106]. В противоположность этому исследование De и соавт. выявило нарушения как систолической, так и диастолической функции ЛЖ уже через 12 недель после перенесенной инфекции [124]. Более чувствительные методы визуализации, в частности МРТ сердца, позволяют обнаружить субклинические изменения. По данным Khokhlov и соавт., через 3 месяца после заболевания снижение глобальной сократительной способности ЛЖ отмечалось в 17,9% случаев, ПЖ – в 36,8%, а перикардиальный выпот визуализировался у 25,5% пациентов [99].

При наблюдении в течение 6 месяцев сохраняется бивентрикулярное поражение. Эхокардиографические исследования демонстрируют дилатацию ПЖ, признаки легочной

гипертензии и комбинированную систолодиастолическую дисфункцию, что связывают с персистирующим паренхиматозным и сосудистым повреждением легких [108,125,126]. Данные МРТ через 6 месяцев подтверждают снижение фракции выброса ЛЖ и глобальной продольной деформации [127].

К концу первого года наблюдения данные исследований становятся менее однозначными. В работе Matejova и соавт. не было выявлено значимого снижения фракции выброса ЛЖ и дисфункции ПЖ па данным Эхо-КГ, отмечалось лишь незначительное повышение давления в легочной артерии [128]. Однако в другом проспективном исследовании с применением МРТ сердца через 12 месяцев сохранялось снижение фракции выброса и глобальной продольной деформации как ЛЖ, так и ПЖ [127]. Это подчеркивает более высокую чувствительность МРТ в выявлении стойких, хотя и субклинических нарушений структуры и функции миокарда.

Патогенез выявленных изменений носит гетерогенный характер. Дисфункция ПЖ преимущественно рассматривается как следствие повышенной нагрузки, обусловленной персистирующей легочной гипертензии на фоне паренхиматозного повреждения легких, микротромбозов и/или перенесенной ТЭЛА, то есть в рамках формирования подострого легочного сердца [84,99,105,106]. В свою очередь, дисфункция ЛЖ может быть как следствием межжелудочковой взаимозависимости при перегрузке ПЖ [107], так и результатом прямого вирус-индуцированного повреждения кардиомиоцитов, персистирующего воспаления или микроваскулярной дисфункции [97].

Проведенный анализ данных визуализации подтверждает высокую частоту кардиальных осложнений у пациентов, перенесших COVID-19. Структурно-функциональные изменения миокарда, включающие систолическую и диастолическую дисфункцию, признаки легочной гипертензии и ремоделирование камер сердца, могут персистировать в течение по крайней мере 12 месяцев после перенесенной инфекции. Наиболее устойчивым оказывается поражение ПЖ, патогенетически тесно связанное с респираторными последствиями COVID-19. Выявленные субклинические нарушения, регистрируемые методами визуализации, особенно МРТ, диктуют необходимость длительного кардиологического наблюдения за данной категорией пациентов, даже при отсутствии явной клинической симптоматики.

1.5. Психоэмоциональный статус

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, представляет собой глобальную проблему здравоохранения, которая продемонстрировала не только серьезную угрозу физическому здоровью, но и оказывает глубокое влияние на психическое состояние людей во всем мире. Поствирусные эмоциональные нарушения являются частыми осложнениями не только COVID-19, но и предыдущих эпидемий коронавирусных инфекции (SARS, MERS) и пандемии гриппа H1N1. Анализ данных показывает, что подобные эмоциональные последствия наблюдались и ранее, причем их проявления могли сохраняться в течение многих месяцев и даже лет после острой фазы [129].

Хотя вирус SARS-CoV-2, безусловно, обладает высокой тропностью к дыхательной системе, в научной литературе накоплены данные, свидетельствующие о поражении центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), а также о прямом или косвенном повреждении нейронов, что может приводить к долгосрочным неврологическим и психоэмоциональным последствиям [68].

1.5.1. Патогенез психоэмоциональных изменений

Патогенез неврологических и психических нарушений при COVID-19 является мультифакторным. В настоящее время существует большое количество работ, посвященных патогенезу психоэмоциональных изменений у пациентов с COVID-19 и в постковидном периоде. Выдвигаются различные патофизиологические механизмы поражения нервной системы: 1) прямая вирусная инвазия; 2) системное воспаление и гиперкоагуляция; 3) психосоциальное воздействие самой пандемии.

Гипотеза прямой вирусной инвазии рассматривает проникновение SARS-CoV-2 в нейроны через транссинаптический перенос, включая обонятельный нерв, инфицирование эндотелия сосудов или миграцию инфицированных лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер [42,130,131]. Ключевым молекулярным механизмом, лежащим в основе этой инвазии, является способность вируса связываться с рецепторами АПФ2, которые экспрессируются в различных областях мозга, включая нейроны и глиальные клетки ЦНС, такие как средняя височная извилина, дорсальное моторное ядро

блуждающего нерва и черная субстанция [132]. Кроме того, обсуждается возможность персистенции вируса SARS-COV-2 в латентном состоянии в ЦНС, что в отдаленной перспективе может привести к появлению неврологических симптомов в результате реактивации вируса [132], а также прямой гибели нейронов при длительном сохранении вируса в ткани мозга [133].

Второй значимый механизм связан с системным воспалением и нарушением гемостаза. Повышенный риск инсульта и транзиторных ишемических атак (ТИА) у пациентов с COVID-19 связывают с тромбоэмболическими осложнениями, ассоциированными с этой инфекцией [134]. Предполагается, что непосредственная инвазия вируса SARS-CoV-2 в эндотелий капилляров может приводить к эндотелиальной дисфункции, повышая риск церебральных кровоизлияний, в том числе у пациентов в постковидном периоде [132].

Иммуновоспалительная реакция играет центральную роль в опосредовании нейропсихических проявлений. Гипоксия, вызванная поражением легких, и системный выброс провоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-6, ФНО-α) могут оказывать прямое повреждающее действие на ЦНС [135]. Многочисленные исследования демонстрируют, что у пациентов с повышенными маркерами воспаления (например, С-реактивный белок, интерлейкины) наблюдался более высокий уровень тревоги, депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТРС), что указывает на тесную связь между иммунным ответом и психическим статусом [42,136,137].

На нейрохимическом уровне также были выявлены значимые изменения. Так, в исследовании Versace и соавт. было зафиксировано снижение кортикальной ГАМК-ергической и холинергической активности у пациентов с астенией через 3 месяца после COVID-19, что может лежать в основе когнитивного дефицита и патологического восприятия усталости [138]. Феномен «мозгового тумана» у пациентов с аносмией ассоциирован со снижением метаболической активности мозга, а головная боль в постковидном периоде – с нейровоспалением, в том числе воспалением тройничного нерва [139]. Развитие психических расстройств также может быть обусловлено гипоксически-ишемическими изменениями и повреждением мелких сосудов головного мозга на фоне системного воспаления и окислительного стресса во время острой фазы COVID-19 [133]. Следует, однако, отметить, что, несмотря на растущий объем

доказательств неврологических последствий, вопрос о строгой нейротропности SARS-CoV-2 у человека остается дискутабельным [4].

Наконец, нельзя недооценить психосоциальные факторы. Любые пандемии сопровождается высоким уровнем психического напряжения. Страх, неуверенность, стресс и социальная изоляция, сопутствующие биологическим катастрофам, сами по себе являются мощными триггерами психических расстройств [140]. Пандемия COVID-19 оказала масштабное косвенное воздействие на психическое здоровье населения в целом благодаря введению ограничительных мер, социальной изоляции и экономической нестабильности [43]. Психологический дистресс, характеризующийся тревогой, раздражительностью и депрессией, достигал высоких показателей, особенно среди госпитализированных пациентов и медицинских работников [140,141]. В частности, Jafri и соавт. выявили, что 45% и 47% госпитализированных пациентов испытывали депрессию и тревогу соответственно, подчеркивая значительный вклад не только биологических, но и психосоциальных факторов [140]. Экономические последствия пандемии также вносили вклад в ухудшение психического здоровья, что подтверждает японское исследование [142].

Современные данные позволяют заключить, что вирус SARS-CoV-2 оказывает комплексное воздействие на психоэмоциональный статус, в котором переплетаются прямые вирусные, иммуноопосредованные, сосудистые и психосоциальные механизмы.

1.5.2. Психоэмоциональный статус в остром периоде заболевания COVID-19

Острый период заболевания COVID-19 характеризуется не только респираторными и системными проявлениями, но и широким спектром психоэмоциональных и неврологических нарушений. Данные осложнения наблюдались как у пациентов, так и у медицинских работников, находившихся на переднем крае борьбы с пандемией, в частности в так называемых «красных зонах». К числу наиболее значимых из них относятся депрессия, тревога и острые цереброваскулярные события.

Клиническая картина поражения ЦНС у госпитализированных пациентов была весьма разнообразна. Наиболее распространёнными симптомами являлись нарушения сна, головная боль, головокружение, когнитивные нарушения, а также эмоциональные и психические расстройства [60,143], а в ряде случаев и спутанность сознания [144]. При

этом сообщалось об остром поражении ЦНС, которое чаще всего манифестировало в виде цереброваскулярных заболеваний, нарушений сознания и делирия [130]. Ретроспективное исследование, проведенное в Китае, показало, что неврологические симптомы наблюдались у 36,4% пациентов с COVID-19, причем их распространенность была значимо выше среди пациентов с тяжелым течением заболевания [143].

Пандемия COVID-19 оказала глубокое эмоциональное воздействие на пациентов, что выразилось в высоких показателях распространенности аффективных расстройств. Согласно данным систематического обзора, во время стационарного лечения тревога регистрировалась у 45,3% пациентов, депрессия – у 42,2%, а симптомы ПТСР – у 37,0% [145]. Результаты мета-анализа подтвердили эту закономерность: общая распространенность депрессии среди пациентов с COVID-19 составила 45%, а тревоги - 47% [146]. Для контекста важно отметить, что до пандемии распространенность депрессии среди стационарных пациентов общего профиля не превышала 34%, а среди амбулаторных - 27% [146]. Авторы также выявили градацию риска в зависимости от тяжести состояния: частота депрессии была выше среди госпитализированных пациентов (48%) по сравнению с амбулаторными (35%) [146].

Отдельной и крайне уязвимой группой в острый период пандемии стали медицинские работники. Высокая психоэмоциональная нагрузка, в особенности у персонала, работающего непосредственно с инфицированными, приводила к развитию повышенного уровня страха, тревоги и депрессии [147]. Исследование, проведенное среди врачей в Смоленске (Россия), также выявило повышенную тревожность, депрессию и общее ухудшение психического состояния у врачей «красных зон» [148]. Среди ключевых стресс-факторов, способствовавших этому, исследователи выделяют высокий уровень летальности, отсутствие на ранних этапах пандемии доказательных эффективных методов лечения, а также страх заражения родных и близких [147,148].

Помимо аффективных расстройств, в остром периоде COVID-19 был зафиксирован и значительный когнитивный дефицит. Так, в исследовании Pistarini и соавт. нейропсихические изменения по шкале MMSE были выявлены у 35 % пациентов, в то время как с помощью более чувствительного инструмента – шкалы MoCA- когнитивный дефицит был обнаружен уже у 75% больных [149].

Таким образом, совокупность представленных данных убедительно свидетельствует о том, что острый период COVID-19 сопровождался значительным бременем психоэмоциональных нарушений среди различных групп населения.

1.5.3. Психоэмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома

Долгосрочные последствия COVID-19 для психического здоровья стали настоящей «пандемией внутри пандемии» [33]. Психоэмоциональные нарушения не ограничиваются острым периодом заболевания, сохраняясь и развиваясь у значительной части пациентов в рамках постковидного синдрома, что создает дополнительную серьезную угрозу для здравоохранения. Данные современных исследований подтверждают значительно повышенный риск таких нарушений. Согласно крупному мета-анализу, перенесшие COVID-19 имеют примерно в 2 раза более высокий риск наличия хотя бы одного долгосрочного симптома по сравнению с контрольной группой без COVID-19, при этом значимо повышены риски для 25 специфических симптомов, включая депрессию, тревогу и утомляемость [150].

1.5.3.1. Тревожность и депрессия

Аффективные расстройства (тревожность, депрессия) являются одними из наиболее распространенных и устойчивых проявлений постковидного синдрома. Многие исследования подтверждают, что депрессия и тревога представляют собой серьезную проблему для пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [151].

Динамика распространенности аффективных расстройств имеет временную зависимость. Согласно данным метаанализа, через 3 месяца после перенесенного COVID-19 нарушения сна отмечаются у 31% пациентов, тревога – у 23%, а депрессия – у 17% [133]. Интересно, что госпитализированные в остром периоде пациенты в целом были менее склонны к развитию психической симптоматики, однако наиболее высокий уровень тревоги и депрессии наблюдался среди тех, кто находился в отделении интенсивной терапии [133]. Региональные исследования подтверждают эти данные: в Италии через 3 месяца после перенесенной коронавирусной пневмонии симптомы

тревоги отмечались у 29 % пациентов, а депрессии – у 11 % [152]. Через 6 месяцев после заболевания тревога и депрессия регистрировались у 23% (367 из 1616) пациентов [153].

Проблема аффективных расстройств остается актуальной и в отдаленном периоде. Спустя год после перенесенного COVID-19 депрессия и тревога сохраняются у значительной доли пациентов. В одном из итальянских исследований при обследовании через 12 месяцев после выписки тревога была выявлена у 16,9 %, а депрессия - у 19,1 % пациентов. При этом наблюдалась положительная динамика по сравнению с показателями через 4 месяца (34,5% и 32%, соответственно) [154]. В другом исследовании, напротив, не было отмечено значимого улучшения между 3 и 12 месяцами: через год тревога сохранялась у 28,4% пациентов, депрессия- у 24,1%, а ПТРС- у 33,3% [155].

Через два года после острой фазы COVID-19 все еще сохранялись проблемы психического здоровья у значительной части переболевших. Согласно проспективному исследованию Colizzi и соавт., через 2 года тревога выявлялась у 9,1%, а депрессия - у 11,3% пациентов [156]. Мета-анализ Shang и соавт. показал сходные результаты: через 2 года тревожность отмечалась у 10 %, а депрессия - у 9 % пациентов, при этом авторы подчеркивают положительную динамику на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения [157].

1.5.3.2. Когнитивные нарушения

Когнитивный дефицит – широко распространенное последствие COVID-19, которое проявляется в виде нарушений внимания, исполнительных функций, памяти, зрительно-пространственного функционирования и речи [31,32]. Уже через 3 месяца после перенесенной инфекции когнитивные нарушения носят выраженный характер: исследование Mazza и соавт. показало, что 78% из 226 пациентов продемонстрировали снижение показателей, по крайней мере, в одной когнитивной области, причем исполнительные функции были нарушены у 50%, а психомоторная координация – у 57% пациентов [158].

Динамика когнитивных нарушений представляется неоднородной. Так, в одном из исследований через 4 месяца после острого периода значительных неврологических дефицитов и изменений по шкале MMSE выявлено не было [130]. Однако при более

длительном наблюдении и использовании чувствительных методик нарушения сохраняются. Например, у пациентов, перенесших COVID-19, через 7 месяцев после инфекции было зафиксировано более низкое общее когнитивное функционирование по шкале МоСА по сравнению с контрольной группой, а также специфические нарушения исполнительных функций, внимания и памяти [31]. Когнитивные симптомы были отмечены и спустя 10 месяцев после заболевания [4] и даже через 2 года после COVID-19 (у 18,3 % пациентов) [156].

Можно констатировать, что когнитивная сфера страдает у значительной части пациентов в постковидном периоде, хотя для более точной оценки динамики и специфики этих нарушений требуются дальнейшие исследования с детальной оценкой отдаленных когнитивных доменов.

1.5.3.3. Астения

Астения, или патологическая усталость, занимает центральное место в структуре постковидного синдрома. Постинфекционная астения представляет собой распространенный синдром, основными проявлениями которого являются выраженная утомляемость, общая слабость, нарушения сна и снижение толерантности к умственным и физическим нагрузкам [159]. Снижение функциональных возможностей организма может сохраняться в течение длительного времени, оказывая значительное негативное влияние на качество жизни пациентов. В частности, повышенная утомляемость приводит к снижению качества жизни в среднем на 50% по сравнению с исходным уровнем и может сохраняется от нескольких недель до более чем 6 месяцев [159].

Патологическая усталость является одним из самых частых симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции. Согласно данным Ирландского исследования, более половины пациентов в среднем через 10 недель после перенесения SARS-CoV-2 сообщали о наличии сильной усталости, причем ее выраженность не имела четкой связи с первоначальной тяжестью заболевания [160]. Данные крупного когортного исследования, проведенного в Китае, показали, что через 6 месяце после COVID-19 патологическая усталость и мышечная слабость сохранялись более чем у 50% пациентов [153]. Систематический обзор и мета-анализ свидетельствуют о наличии патологической усталости у 31% пациентов даже через 12 месяцев после перенесенного заболевания

[161]. Более того, в проспективном когортном исследовании отмечена тенденция к нарастанию распространенности патологической усталости с 41,7 % на 5-м месяце до 53,1% на 12-м месяце после COVID-19, что коррелировало со снижением качества жизни пациентов [162]. Важно подчеркнуть, что у 39 % пациентов патологическая усталость сохранялась и через 2 года после выздоровления [156].

Таким образом, патологическая усталость как ключевое проявление астении сохраняется у значительной части пациентов даже через 24 месяца после COVID-19, оставаясь серьезной клинической проблемой.

Многочисленные исследования демонстрируют тесную связь между астенией и другими психоэмоциональными симптомами постковидного синдрома. Было показано, что ранее диагностированная депрессия может усиливать тяжесть патологической усталости в течение нескольких месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 [163]. Mazza и соавт. пришли к выводу, что усталость не была ассоциирована с тяжестью острого COVID-19, но сильно коррелировала с показателями психопатологии. Авторы подчеркивают, что психический статус пациентов тесно связан с персистирующей патологической усталостью, что, в свою очередь, снижает качество жизни переболевших [164]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании, где когнитивные симптомы, депрессия и тревожность являлись значимыми предикторами развития патологической усталости в постковидном периоде [163].

Вышеописанные данные указывают на комплексный характер постковидного синдрома, в котором тесно переплетаются психоэмоциональные, когнитивные и астенические нарушения. Хотя у части пациентов со временем выраженность симптомов может уменьшаться, значительная доля больных продолжает нуждаться в помощи, что диктует необходимость целостного, междисциплинарного подхода к планированию терапии и реабилитации для пациентов с психоэмоциональными нарушениями после COVID-19.

1.6. Заключение по обзору литературы

Проведенный анализ научной литературы позволяет сделать вывод о том, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 является отправной точкой для развития

мультисистемного патологического состояния – ПКС, который представляет собой значительную и долгосрочную проблему для здравоохранения.

Несмотря на то, что острая фаза COVID-19 изучена достаточно подробно, отдаленные последствия заболевания, механизмы которых на сегодняшний день остаются не до конца расшифрованными, несут в себе потенциал для формирования хронической патологии и могут представлять даже более серьезную угрозу для системы здравоохранения в средне- и долгосрочной перспективе [35]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности ПКС, который развивается у значительной доли переболевших, независимо от исходной тяжести острой инфекции, и характеризуется клиническим гетерогенной симптоматикой, способной персистировать в течение многих месяцев и даже лет.

Ключевыми органами – мишенями в структуре ПКС являются:

1. Дыхательная система, где на фоне перенесенного ДАП формируются долгосрочные функциональные (снижение DLco) и структурные изменения (фиброз легочной ткани), выявляемые инструментальными методами диагностики через 12 и 24 месяца после заболевания, особенно у пациентов с тяжелым первоначальным поражением легких.
2. Сердечно-сосудистая система, с характерным для ПКС спектром нарушений, включающим устойчивую эндотелиальную дисфункцию, бивентрикулярное ремоделирование, нарушения ритма, а также повышенный риск тромбоэмболических осложнений и, что вызывает особую обеспокоенность, потенциальный онкологический риск.
3. Психоэмоциональная и когнитивная сфера, в котором доминируют аффективные (тревога, депрессия) и астенические расстройства, а также когнитивный дефицит, патогенез которых связан с переплетением прямого вирусного воздействия, нейровоспаления, цереброваскулярных нарушений и психосоциальных факторов.

Важным практическим аспектом является разработка и внедрение диагностических алгоритмов. Как показано в обзоре, такие методы, как УЗИ легких, демонстрируют высокую диагностическую ценность не только в острой фазе, но и при динамическом наблюдении за респираторными последствиями ПКС, являясь доступной и безопасной альтернативой КТ.

В Российской Федерации предприняты значительные усилия по систематизации помощи пациентам с ПКС, что отражено в соответствующих методических рекомендациях, включающих вопросы реабилитации [45]. Однако, несмотря на то, что, ведущей клинической проблемой остаются респираторные симптомы, нельзя недооценивать глубокое влияние психоневрологических проявлений, которые не только существенно снижают качество жизни, но и ассоциированы с повышенным суицидальным риском [165].

Таким образом, для эффективного оказания помощи пациентам на амбулаторном этапе становится необходимым создание персонифицированного, междисциплинарного алгоритма ведения, который бы интегрировал: 1) скрининг отдаленных последствий со стороны ключевых систем органов; 2) оценку психоневрологического статуса; 3) индивидуальные программы медицинской реабилитации; 4) длительное динамическое наблюдение для групп риска по развитию прогрессирующей патологии (например, фиброз легких, сердечной недостаточности). Дальнейшее исследования должны быть сфокусированы на углубленном изучении патогенетических механизмов ПКС, идентификации предикторов неблагоприятных исходов и разработке на этой основе доказательных методов терапии и профилактики отдаленных осложнений COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Основные сведения о методе исследования

2.1.1. Процесс набора пациентов в исследование

В проспективное наблюдательное когортное исследование в период с января по март 2022 г. включались взрослые пациенты, госпитализированные в ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован» (код по Международной классификации болезней (МКБ-10)-U07.1). Всего за период с января по март 2022 г. в двух корпусах стационара было зарегистрировано 3135 случаев COVID-19, из которых 1584 пациентов проходили лечение в одном корпусе (в том числе 696 пациентов были выписаны непосредственно из терапевтического отделения).

Объем выборки настоящего исследования (n=59) определялся доступным количеством пациентов, соответствующих критериям включения и невключения, а также давших информированное согласие на участие в длительном проспективном наблюдении. Формальный расчет размера выборки, достаточного для выявления статистически значимых различий в динамике изучаемых параметров, не проводился в связи с отсутствием на момент планирования исследования надежных литературных данных о предполагаемой частоте и выраженности отдаленных последствий COVID-19 у госпитализированных пациентов, необходимых для корректного априорного расчета.

Ввиду экстремальной нагрузки на систему здравоохранения в период активной фазы пандемии, строгих противоэпидемиологических ограничений, лимитированного доступа исследователей в «красные зоны», а также высокого уровня отказов от участия среди пациентов, истощенных тяжелым заболеванием, включение в исследование всех соответствующих критериям пациентов не представлялось возможным. Кроме того, по мере снижения очередной волны заболеваемости COVID-19, стационар был перепрофилирован для оказания плановой и экстренной неинфекционной помощи, что объективно ограничило возможность дальнейшего включения пациентов в исследование. В связи с этим формирование когорты осуществлялось из числа всех доступных за период набора пациентов, что соответствует общепринятой практике выполнения описательных

работ в условиях чрезвычайных ситуаций и позволяет максимизировать обобщаемость результатов на целевую популяцию госпитализированных больных.

Критерии включения в исследование:

- Наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании.
- Возраст 18 лет и старше.
- Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в респираторном образце.
- Инфильтрация в легких, выявляемая при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), соответствующая с высокой степенью вероятности вирусной этиологии (изменения, затрагивающие не менее 25% паренхимы легких).

Критерии невключения в исследование:

- Установленные ранее интерстициальные заболевания легких.
- Выраженное ожирение - индекс массы тела (ИМТ)> 35 кг/м^2) в сочетании с плохим акустическим окном
- ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ$_1$ <50% от должного).
- Перенесенная ранее ТЭЛА.
- Значимая сердечно-сосудистая патология в анамнезе: дилатационная кардиомиопатия, пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность III – IV ФК по NYHA.
- Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения на госпитальном этапе.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.1.2. План исследования

Исследования состояло из 2-х частей:

1. Госпитальный этап, выполнявшийся за 1-3 дня до выписки из стационара. В рамках стандартного обследования у пациентов осуществлялся сбор анамнеза, демографических характеристик, данных о симптомах заболевания, проводилось физическое обследование, пульсоксиметрия, выполнялись рутинные инструментальные и лабораторные исследования, в частности, КТ ОГК, общий анализ крови (ОАК), биохимический анализ

крови (креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин общий, общий белок), определение Д-димера и маркеров воспаления - СРБ, у отдельных пациентов - ИЛ-6, прокальцитонина. Дополнительно проводилось УЗИ легких, эхокардиография (Эхо-КГ), функциональная оценка дыхательной и сердечно-сосудистой системы с помощью шкалы одышки mMRC, 6-МТ, оценивался эмоциональный статус с помощью международного теста астении MFI-20, шкалы ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии Бека.

2. Амбулаторный этап (лонгитудинальное наблюдение). Контрольные визиты были запланированы на сроки через 3 месяца, 6 месяцев и 2 года после выписки. Выбор данных временных точек был обусловлен следующими соображениями:

- 3 месяца: соответствует временной границе определения «постковидный синдром» согласно критериям NICE (симптомы более 12 недель) и позволяет оценить ранние отдаленные последствия. На данной контрольной точке проводился сбор данных о симптомах заболевания, выполнение УЗИ легких, Эхо-КГ, изучение вентиляционной (бодиплетизмография) и газотранспортной функции легких, 6-МТ, оценка одышки с помощью mMRC, эмоционального статуса с помощью международного теста астении MFI-20, шкалы ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии Бека.
- 6 месяцев – рассматривается в литературе как период наиболее активного восстановления как респираторных, так и кардиальных последствий COVID-19, что важно для оценки динамики и выделения группы пациентов с замедленной регрессией. Пациентам выполнялось сбор данных о симптомах заболевания, выполнение УЗИ легких, Эхо-КГ, изучение вентиляционной (бодиплетизмография) и газотранспортной функции легких, 6-МТ, оценка одышки с помощью mMRC, эмоционального статуса с помощью международного теста астении MFI-20, шкалы ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии Бека. Оценка вентиляционной и газотранспортной функции легких проводилась 10 участникам исследования, которым проводилось исследование на предыдущем визите.
- Через 2 года – позволяет оценить истинно отдаленные, потенциально стойкие последствия коронавирусной инфекции. Промежуточное наблюдение через 12 месяцев не планировалось для снижения нагрузки на пациентов и снижения риска выбывания, а также для фокусировки на оценке конечных исходов в максимально отдаленном периоде. Пациентам выполнялось сбор данных о симптомах

заболевания, выполнение УЗИ легких, изучение вентиляционной (бодиплетизмография) и газотранспортной функции легких, оценка эмоционального статуса с помощью международного теста астении MFI-20, шкалы ситуационной тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии Бека. Оценка вентиляционной и газотранспортной функции легких проводилась 10 участникам исследования, которым проводилось исследование на визите 3 мес. наблюдения. Формировались следующие группы по исходам:

- Группы для анализа легочных исходов на основе данных УЗИ легких через 24 месяца, сравнение групп проводилось ретроспективно
    - Группа 1 (n=15): пациенты с изменениями легочной ткани, где общий УЗ-балл $\geq$1.
    - Группа 2 (n=19): пациенты с общим УЗ-баллом=0.
- Для анализа депрессии были сформулированы следующие группы:
    1) Группы по наличию депрессии через 2 года: группа 1 при оценке по шкале Бека $\geq$10 баллов; группа 2, пациенты без депрессии при оценке по шкале Бека менее 10 баллов.
    2) Группы по динамике депрессии в течение всего периода наблюдения: на основании последовательной оценки по шкале Бека на этапах госпитализации, через 3, 6 и 24 месяца все пациенты, завершившие 2-летнее наблюдение, были распределены по характеру динамики депрессивных нарушений:
        - Группа А (устойчивая депрессия): пациенты с наличием депрессии (оценка $\geq$10 баллов), зафиксированной как в стационаре, так и в амбулаторном наблюдении (через 3, 6 и 24 месяца после выписки).
        - Группа В (разрешившаяся депрессия): пациенты с наличием депрессии в стационаре и/или через 3 месяца после выписки, но с ее отсутствием к 24 месяца наблюдения.
        - Группа С (поздняя депрессия): пациенты, у которых была зафиксирована депрессия (оценка $\geq$10 баллов) на визите через 6 и 24 месяца.
        - Группа Д (без депрессий): пациенты, не имевшие депрессии (оценка $\geq$10 баллов) ни на одном этапе (Схема 1).

В ходе исследования регистрировалась терапия, получаемая пациентами в период госпитализации (глюкокортикостероиды, антикоагулянты, биологическая терапия, противовирусная терапия), как часть характеристики когорты. Однако анализ влияния конкретных лекарственных средств на отдаленные исходы не проводился. Терапия в амбулаторном периоде, включая лечение вновь возникших заболеваний не регистрировались и не анализировались. Пациенты также не получали психологическую помощь, это позволило оценить течение постковидного синдрома без влияния контролируемых вмешательств, что соответствует задачам наблюдательного исследования.

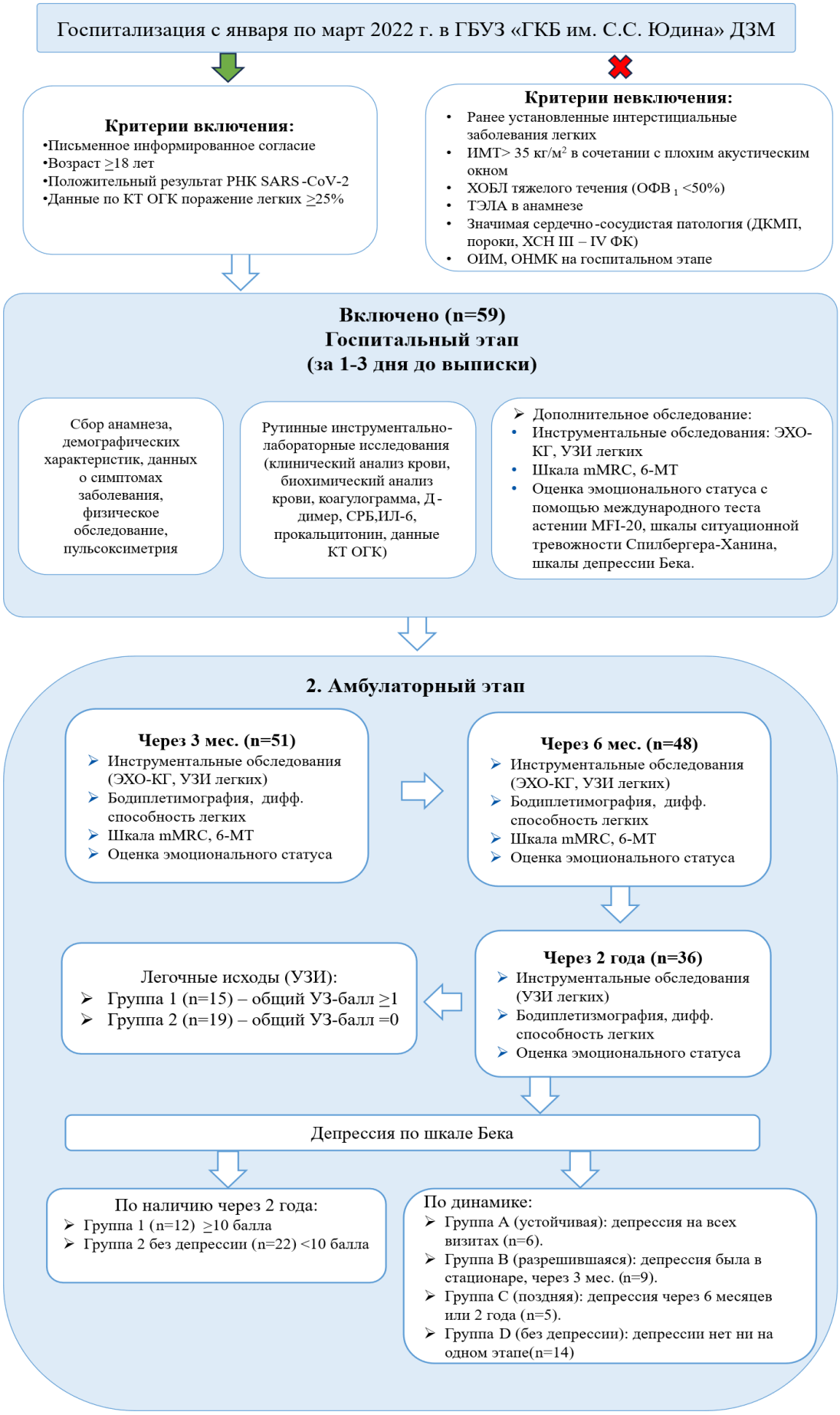


Схема 1 – Дизайн исследования

2.2. Лабораторные методы исследования

2.2.1. Клинический анализ крови

Проведение ОАК осуществлялось с помощью гематологического анализатора (Advia 2120i, Siemens, Германия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: гемоглобин – женщины 120-140 г/л, мужчины 130-160 г/л; эритроциты 3,7 -4,9х10*9/л; MCH 26-33,5 пг; MCV 80-100 фл; тромбоциты 180-320х10*9/л; лейкоциты 4,0-9,0х10*9/л, лимфоциты абсолютное количество 1,26-3,2х10*9/л.

2.2.2. Биохимический анализ крови

Проведение биохимического анализа крови осуществлялось с помощью биохимического анализатора (BS-800M, Mindray, Китай). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: креатинин 53-106 мкмоль/л, общий белок 64-82 г/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 0-40 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 0-40 ЕД/л, билирубин общий 3-20,5 мкмоль/л.

2.2.3. Показатель Д-димер

Определение Д-димера производилось с помощью анализатора-коагулометра (Destiny Max, Tcoag Ireland Limited, Ирландия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: Д-димер – 0-250 нг/мл.

2.2.4. Маркеры воспаления

Определение прокальцитонина производилось методом ИХА (Right Sign, Biotest Biotech, Китай). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией. Определение прокальцитонина проводилось как количественным методом (0-0,12 нг/мл), так и полуколичественным методом (0-0,5 мкг/л). Определение интерлейкина – 6 проводилось методом ИХЛА (Siemens ADVIA Centaur XPT, Германия). За референсные значения интерлейкина – 6 принимались показатели, принятые

лабораторией: 0-7 пг/мл. С помощью биохимического анализатора (BS-800M, Mindray, Китай) оценивался С-реактивный белок. За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: СРБ – 0-5 мг/л.

2.3. Инструментальные методы исследования

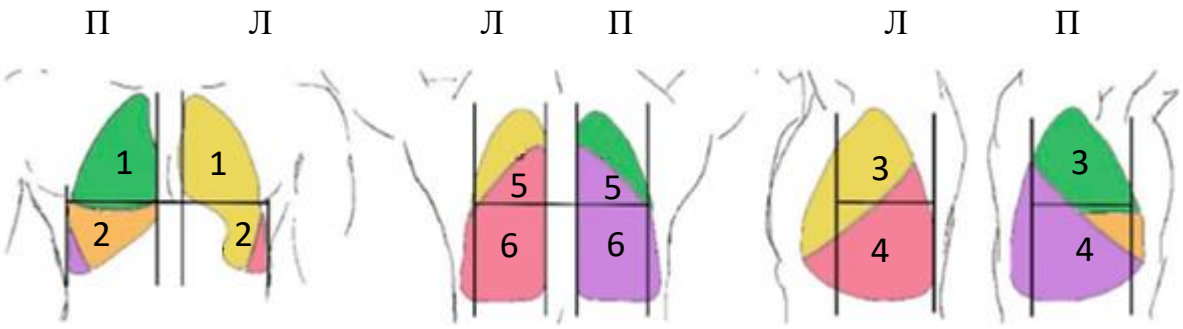
2.3.1. Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ ОГК проводилось с помощью аппарата Aquilion Prime SP, Cannon, Япония. Оценка объема поражения легких осуществлялась согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [45]. По объему выявленных изменений в легких пациенты были разделены на следующие группы: КТ-2 – 25-50%, КТ-3 – 50-75%, КТ-4 – более 75% поражения.

2.3.2. Ультразвуковое исследование легких

Ультразвуковое исследование легких проводилось на аппарате Phillips EPIQ5 (Release 6.0). УЗИ легких выполнялось конвексным датчиком с частотой 5 МГц, глубина сканирования составляла 5-10 см. Для детализации и лучшей визуализации скольжения висцеральной плевры и поиска субплевральной консолидации применялся линейный датчик с частотным диапазоном 7-10 МГц. Исследование проводилось в B- и M-режимах. Сканирование проводилось в положении сидя (предпочтительно) или лежа в зависимости от тяжести состояния пациента.

На основании исследований Soldati и соавт. [24] и Demi и соавт. [22] разработан свой модифицированный 12-зональный протокол УЗИ легких. Переднюю поверхность легких исследовали от парастернальной до передней подмышечной линии, боковую поверхность – от передней подмышечной до задней подмышечной линии, заднюю поверхность – от задней подмышечной до паравертебральной линии. Каждая исследуемая область была поделена на верхнюю и нижнюю зоны. Таким образом, в каждой половине грудной клетки были выделены 6 зон сканирования (УЗ-зон) – Рисунок 3.



Передняя поверхность Задняя поверхность Боковая поверхность

Рисунок 3 – УЗ-зоны сканирования легких

При УЗИ легких определяли наличие и выраженность альвеолярно-интерстициального синдрома (В-профиль), альвеолярной консолидации (С-профиль), оценивали характер плевральной линии, наличие пневмоторакса и плеврального выпота. В каждой сканируемой зоне легких оценивалась степень изменения воздушности легочной ткани от 1 до 3 баллов, определение которой осуществлялось следующим образом:

- В-профиль:

В0 – А-линии и менее 3-х В-линий на УЗ изображении – норма;

В1 – 3 и более В-линий, при этом В-линии не сливаются и занимают менее 50% сектора датчика;

В2 – В-линии занимают более 50% сектора датчика, при этом некоторые В-линии сливаются;

В3 – множественные сливающиеся В-линии образуют профиль «белое легкое».

- С–профиль:

С0 – консолидаты отсутствуют;

С1 – неровная плевральная линия, наличие мелких субплевральных консолидатов <1,0 см;

С2 – кортикальная консолидация от 1,0 см до консолидата, занимающего менее, чем 1 сегмент;

С3 – размер консолидата более 1 сегмента.

В каждой зоне сканирования определялся максимальный балл, соответствующий В - или С- профилю:

- Балл 0 – С0 и/или В0

- Балл 1 – B1 и/или C1
- Балл 2 – B2 и/или C2
- Балл 3 – B3 и/или C3

Общий УЗ–балл был рассчитан как сумма баллов, полученных во всех сканированных зонах, диапазон варьировался от 0 до 36 баллов. При выявлении пневмоторакса или плеврального выпота данные регистрировались отдельно.

2.1.3. Эхокардиография

Эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась по стандартному протоколу согласно консенсусу экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики [166] и современным рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации [167] и Американского эхокардиографического общества [168].

Основное внимание при анализе эхокардиологических данных уделялось оценке структурно-функционального состояния правых отделов сердца и легочной гемодинамики. Данный выбор обусловлен патогенетическими механизмами поражения при COVID-19: вирус-индуцированное повреждение легочной паренхимы, эндотелиальная дисфункция и тромбообразование в легочных сосудах закономерно приводят к повышению нагрузки на правый желудок, формированию легочной гипертензии и, в ряде случаев, к развитию правожелудочковой недостаточности. Таким образом, оценка параметров ПЖ и СДЛА представляла наибольший интерес для понимания кардиальных последствий перенесенной инфекции и их связи с респираторными нарушениями.

Всем пациентам выполнялось измерение камер сердца, оценивалась систолическая и диастолическая функция обоих желудочков. Систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) оценивалась по методу Simpson для исключения значимой исходной патологии, однако в рамках настоящего исследования детальный анализ показателей ЛЖ не проводился ввиду их меньшей специфичности для постковидного синдрома.

Основные анализируемыми параметрами являлись:

1. Систолическая функция правого желудочка (ПЖ), оцениваемая по систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE).

2. Определение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) проводилось с помощью модифицированного уравнения Бернулли. При отсутствии стеноза клапана легочной артерии и выходного тракта ПЖ расчет СДЛА осуществляется по следующей формуле: СДЛА = PG_{TP} + $Д_{ПП}$, где PG_{TP} – максимальный систолический транстрикуспидальный градиент давления, $Д_{ПП}$ – давление в ПП (оценивается эмпирически по состоянию нижней полой вены и ее реакции на дыхательный маневр).

3. Индекс TAPSE/СДЛА, отражающий степень сопряжения систолической функции ПЖ с уровнем легочной гипертензии и рассматриваемый в современный интегральный маркер правожелудочкового-легочного взаимодействия.

4. Базальный диаметр ПЖ и площадь правого предсердия (Sпп) для оценки наличия дилатации правых камер. Нормальные показатели, использованные для интерпретации результатов, представлены в Таблице 1.

Для оценки вовлечения правых отделов сердца анализировалась частота отклонений от референсных значений по каждому из эхокардиографических параметров в отдельности, а также доля пациентов, имеющих хотя бы одно такое отклонение на каждом этапе наблюдения. Наличие отклонений от нормы хотя бы по одному из параметров расценивалось как признак вовлечения правых отделов сердца.

Таблица 1 – Нормальные показатели Эхо-КГ, использованные для оценки структурно-функционального статуса сердца пациентов

Показатели	Норма
ПЖ базальный диаметр, мм	25-41
Sпп, $см^2$	≤20
СДЛА, мм рт.ст.	≤35
TAPSE, мм	>17
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	>0,55

Примечания: Sпп – площадь правого предсердия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК [168,169].

2.1.3.4 Функциональные методы исследования бронхолегочной системы

Оценка функциональных параметров легких осуществлялось с помощью диагностической системы Quark PFT (COSMED, 2020 г). Исследование включало выполнение форсированной спирометрии и бодиплетизмографии с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ, а также оценку диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLco). Все функциональные показатели были соотнесены к должным значениям и рассчитаны проценты от должных значений. Должные значения были определены в соответствие со стратегией глобальной легочной инициативы (GLI) [170–172] (Таблица 2). Для оценки функционального состояния легких анализировалась частота отклонений от нормы по каждому из показателей в отдельности, а также доля пациентов, имевших хотя бы одно вентиляционное нарушение на каждом этапе наблюдения.

Бодиплетизмография с оценкой вентиляционной и газотранспортной функции легких не проводили в период стационарного лечения из-за противоэпидемиологических ограничений. Функциональное исследование выполнялось на амбулаторном этапе – через 3, 6 и 24 месяца после выписки, на базе Университетской клинической больницы № 4 Клинического центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Через 3 месяца на контрольный осмотр явился 51 пациент, из них исследование прошли 28, основной причиной неполного охвата стал отказ пациентов от визита в другое лечебное учреждение. Через 6 и 24 месяца после выписки оценка вентиляционной и газотранспортной функции легких проводилась тем участникам исследования, у которых были выявлены отклонения от нормы через 3 месяца.

Таблица 2 – Критерии нормальных значений функциональных показателей бронхолегочной системы

Показатели	Норма
DLco	$\geq$80 % от должной
$ОФВ_1$	$\geq$80 % от должного
ФЖЕЛ	$\geq$80 % от должной
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	$\geq$70 % от должного соотношения

2.4. Функциональные тесты

2.4.1. Шкала оценки одышки mMRC

Степень тяжести одышки при повседневной деятельности оценивали с помощью шкалы Modified Medical Research Council (mMRC) - представлена в Таблице 3 [173].

Таблица 3 – Шкала одышки mMRC

Степень	Тяжесть	Описание
0	Нет	Одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки
1	Легкая	Одышка при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение
2	Средняя	Одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста, или появляется необходимость делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности
3	Тяжелая	Одышка заставляет больного делать остановки при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности
4	Очень тяжелая	Одышка делает невозможным для больного выход за пределы своего дома, или одышка появляется при одевании и раздевании

2.4.2. Тест шестиминутной ходьбы

Тест шестиминутной ходьбы (6-МТ) выполнялся и интерпретировался согласно стандартной методике [174].

2.5. Оценка психоэмоционального статуса

2.5.1. Международный тест астении MFI-20

Для оценки астении использовалась шведская версия многомерного опросника усталости MFI-20 [175]. MFI-20 представляет собой опросник из 20 пунктов, предназначенный для измерения усталости по пяти субшкалам из четырех пунктов: общая усталость, физическая усталость, снижение активности, снижение мотивации и

умственная усталость. MFI-20 имеет равномерное соотношение положительных и отрицательных формулировок, которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта. Баллы по субшкале (диапазон 4–20) рассчитываются как сумма оценок предметов, а общий балл усталости (диапазон 20–100) рассчитывается как сумма баллов по субшкале. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень усталости. В нашем исследовании рассчитывался общий балл [176,177].

2.5.2. Шкала тревожности Спилбергера-Ханина

Шкала тревожности Спилбергера-Ханина является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная или ситуационная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека) [178]. В нашем исследовании определялась ситуативная (реактивная) тревожность. Уровень ситуационной (реактивной) тревожности вычисляется по формуле: ТР=Σрп−Σро+50, где: ТР - показатель реактивной тревожности; Σрп - сумма баллов по прямым вопросам (3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 18); Σро - сумма баллов по обратным вопросам (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20). Интерпретация: от 20 до 30 баллов - низкая тревога (тревожность), 31 - 44 балла - умеренная; 45 и более – высокая.

2.5.3 Шкала депрессии Бека

Депрессия определялась по опроснику депрессии Бека [179]. Опросник депрессии Бека состоит из 21 пункта, каждый пункт содержит ряд утверждений, который описывает состояние здоровья в течении недели. Каждый пункт включает 4-5 утверждений, соответствующих специфическим признакам депрессии. Утверждения распределены с учетом повышения значимости вклада определяемых показателей в общую степень тяжести депрессии. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Каждый пункт категории шкалы оценивается от 0 до 3 баллов, суммарный балл составляет от 0 до 63. Тяжесть депрессии оценивалась по следующим категориям: от 0 до 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10 до 15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16 до 19 – умеренная депрессия; 20 до 29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30 до 63 – тяжелая депрессия.

2.6. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 27.0, SPSS Inc. Чикаго, Иллинойс, США). Предварительная систематизация данных и формирование баз анализа осуществлялись в среде Microsoft Excel.

Все количественные переменные были проверены на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для подавляющего большинства анализируемых показателей гипотеза о нормальности распределения была статистически значимо отвергнута ($p<0,05$). В связи с этим, описание количественных данных представлено в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей Me (Q1-Q3). Качественные (номинальные) признаки в выборке представлены в виде абсолютных значений и процентов (n, %).

Для сравнения двух зависимых (связанных) выборок в динамике использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения трех и более зависимых выборок применялся критерий Фридмана. Для оценки силы и направления связи между двумя количественными признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для построения прогностической моделей использовался метод множественной линейной регрессии. Отбор переменных осуществлялся методом пошагового отбора с контролем уровня значимости отдельных переменных на уровне $p\leq0,05$. Качество моделей оценивали по коэффициенту детерминации (R^2), средней абсолютной ошибке (MAE); устойчивость – повторной 5-кратной кросс-валидацией с 3 повторениями [180].

Ограничением исследования является относительно небольшой размер выборки (n=59). Поэтому при построении прогностических моделей мы руководствовались следующими принципами:

1) С учетом ограниченного размера выборки количество предикторов в финальных моделях было ограничено (3-4 переменные), что соответствует рекомендациям для множественной линейной регрессии.

2) Была проведена проверка выполнения всех необходимых условий для применения линейной регрессии (гомоскедастичность, нормальность распределения

остатков, отсутствие мультиколлинеарности). Как показано на Рисунках 8, 13 и 18 диссертации, грубых нарушений предпосылок выявлено не было, что делает применение метода корректным даже на выборке такого объема.

3) Ключевым аргументом в пользу надежности полученных моделей является проведенная нами внутренняя кросс-валидация (перекрестная проверка). Мы применили метод k-fold кросс-валидации (5 выборок, 3 повторения), который позволяет оценить, как модель будет работать на новых данных, и широко используется для проверки стабильности моделей на небольших выборках.

- Коэффициенты детерминации (R^2) на валидационных выборках (0.56, 0.40, 0.50) оказались сопоставимы с показателями на обучающей выборке (0.58, 0.41, 0.52).
- Средняя абсолютная ошибка (MAE) оставалась в клинически приемлемых пределах (2.5 балла, 69 метров, 2.02 балла соответственно).

Такая стабильность показателей при перекрестной проверке снижает риск выраженного переобучения модели и подтверждает, что выявленные взаимосвязи носят не случайный, а системный характер, несмотря на ограниченный размер выборки. Следует подчеркнуть, что основной целью построения моделей было выявление многофакторных ассоциаций с общим УЗ-баллом лёгких через 3 месяца и через 6 месяцев после выписки; для применения модели именно для прогноза в реальной клинической практике обязательно требуется внешняя валидация.

2.7. Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», выписка из протокола №3 от 11.08.2021г.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка №29-24 от 05.12.2024г.

2.8. Личный вклад автора

Постановка цели и задач, разработка дизайна и процедур исследования в значительной мере произведены с участием автора диссертационной работы. В рамках проспективного этапа автор проводил анализ данных, полученных при включении пациентов, включая данных анамнез, осмотра и объективного обследования. Разработка базы данных исследования и ее заполнения также проводилась автором. Статистическая обработка данных, анализ данных и написание публикаций по теме исследования также осуществлялось автором.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Госпитальный этап

В период с января по март 2022 г. в исследование включено 59 пациентов, госпитализированных в стационар с подтверждённой инфекцией COVID-19, в том числе 32 (54,2%) мужчины. Возраст больных варьировался от 33 до 84 лет (медиана - 65,0 [60,0-71,0] лет). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь, сахарный диабет и ожирение.

Медиана с момента появления первых симптомов до госпитализации составила 8 [6-10,5] дней. При госпитализации снижение сатурации кислорода (SpO_2) на воздухе ≤94% было выявлено у 50,8% пациентов. Подробная характеристика пациентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19

Характеристика	Значение
Демографические данные	
Возраст, годы	65,0 [60,0-71,0]
Женщины	27 (45,8%)
Мужчины	32 (54,2%)
Вес, кг	88 [80-92,5]
ИМТ, кг/м2	30 [26,5-33]
Сопутствующие заболевания	**n (%)**
Гипертоническая болезнь	46 (78%)
Сахарный диабет	13 (22 %)
ИБС, в т.ч. ранее перенесенный ИМ	15 (25,5%)
Фибрилляция предсердий	4 (6,8%)
ХСН	13 (22%)
ОНМК в анамнезе	5 (8,5%)
Бронхиальная астма	5 (8,5 %)
ХОБЛ	3 (5,1 %)
Ожирение, в т.ч. I степени II степени III степени	30 (50,9%) 21 (35,6%) 6 (10,2 %) 3 (5,1%)
Анемия, в т.ч. легкая средней тяжести тяжелая	11 (18,7%) 8 (13,6%) 2 (3,4%) 1 (1,7%)

Продолжение Таблицы 4.

Состояние при госпитализации	
Длительность симптомов до госпитализации, дни	8 [6-10,5]
SpO_2 на воздухе, %	93 [91-95]
Доля пациентов с SpO_2 на воздухе ≤94%	30 (50,8%)

У всех пациентов, включенных в исследование, выявлено двустороннее поражение легких по данным КТ ОГК, у большинства больных (62,7%), выраженность изменения легочной паренхимы соответствовала КТ-2. Максимальная степень поражения легочной паренхимы (КТ-4) отмечена у 4 пациентов – Таблица 5.

Таблица 5 – Основные лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с COVID-19 при госпитализации

Характеристика	**Значение**
Лабораторные данные	
Гемоглобин, г/л	139 [127-151]
Эритроциты, х 10^9/л	4,5 [4,2-5,1]
MCV, фл	88 [84,5-91,5]
MCH, пг	30,2 [28,6-31,4]
Лейкоциты, х 10^9/л Лейкоцитоз, кол-во пациентов Лейкопения, кол-во пациентов	7,2 [5,3-9,7] 17 (28,8%) 7 (11,9%)
Лимфоциты, х 10^9/л Лимфопения, кол-во пациентов	1,1 [0,9-1,6] 34 (57,7%)
Тромбоциты, х 10^9/л Тромбоцитопения, кол-во пациентов	201 [136,5-262,5] 23 (39%)
С-реактивный белок, мг/л	82,8 [37,5-132,8]
Интерлейкин-6, пг/мл (n=20)	36,1 [11,1-99,6]
Прокальцитонин: количественный, нг/мл (n=17) полуколичественный, ≥ 0,5 нг/мл (n=39)	 0,13 [0,11-0,49] 10 (16,9%)
Креатинин, мкмоль/л	94,7 [74,9-106,3]
Доля пациентов с повышенным креатинином	30 (50,8%)
АЛТ, ЕД/л	35 [25,2-52,1]
АСТ, ЕД/л	36,6 [22,6-50]
Билирубин общий, мкмоль/л.	13,8 [7,8-17,9]
Общий белок, г/л	68,6 [62,6-74,1]
Д-димер максимальные значения за период госпитализации, нг/мл	667 [362-1434]
Данные КТ ОГК при поступлении	
КТ-2, 25-50% поражения	37 (62,7%)
КТ-3, 50-75% поражения	18 (30,5%)
КТ-4, >75% поражения	4 (6,8%)

Примечание к Таблице 5: MCV – средний объем эритроцитов, MCH- среднее содержание гемоглобина в эритроците, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза КТ– компьютерная томография

Медиана продолжительности стационарного лечения составила 8 [6-11] дней. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) проходили лечение 13 (22%) пациентов (госпитализация или перевод из линейного отделения). Респираторная поддержка потребовалась в 34 (57,6%) случаях, чаще всего использовалась низкопоточная оксигенотерапия (НПО) (Таблица 6). Все включенные в исследование пациенты получали терапию системными глюкокортикостероидами.

Таблица 6 – Характеристика лечения пациентов с COVID-19 в стационаре

Характеристика	Значение
Длительность стационарного лечения, дни	8 [6-11]
Доля получавших лечение в ОРИТ	13 (22%)
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	5 [2-10]
Частота респираторной поддержки*, в т.ч.	34 (57,7%)
НПО	23 (39%)
ВПО	7 (11,9%)
НИВЛ	4 (6,8%)
Фармакотерапия во время госпитализации	
Противовирусные препараты	21 (35,6%)
Иммунобиологическая терапия**	33 (55,9%)
Антибактериальная терапия	22 (37,3%)
Гепарин нефракцинированный/низкомолекулярные	43 (72,9%)
Прямые пероральные антикоагулянты	20 (33,9%)

Примечание: * максимальный уровень при текущей госпитализации, ** иммунобиологическая терапия – левилимаб, олокизумаб, тоцилизумаб, сотровимаб, НПО-низкопоточная оксигенотерапия, ВПО-высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ-неинвазивная вентиляция легких.

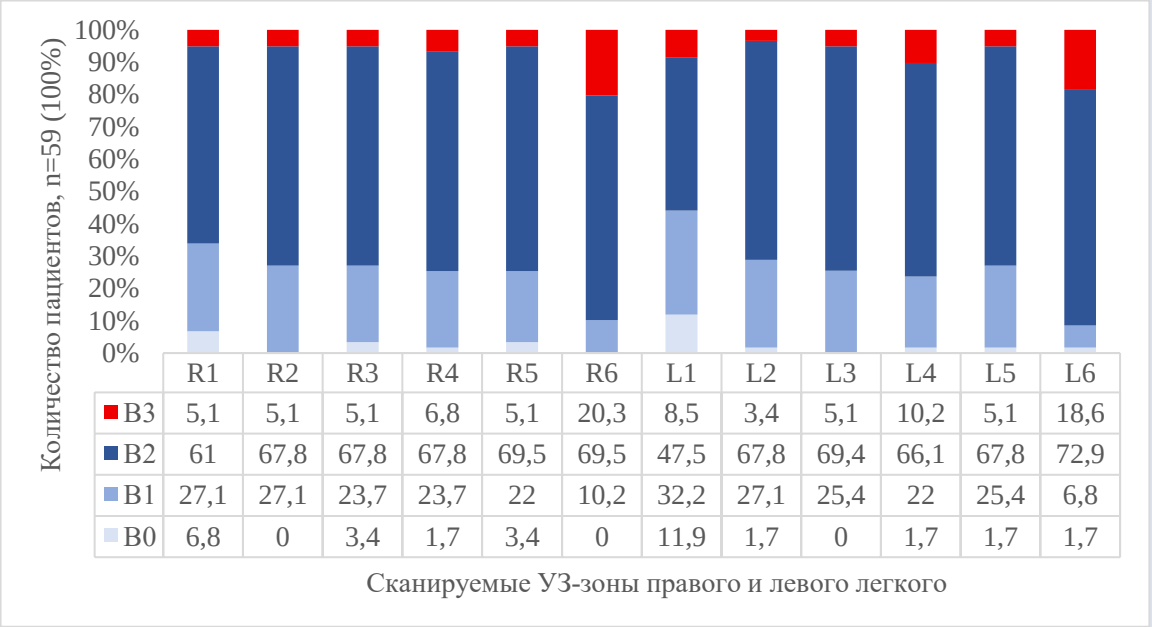
Функциональный статус пациентов перед выпиской представлен в Таблице 7. Одышка наблюдалась у 58 (98,3%), выраженная одышка выявлена у 9 (15,3%) пациентов. Клинически значимая десатурация 4% и более при 6-МТ отмечена у 28 (47,5%) пациентов.

Таблица 7 – Функциональные показатели у взрослых пациентов, с COVID-19 перед выпиской из стационара

Показатели	Me [Q_1-Q_3]
Пройденное расстояние во время 6-МТ, м	200 [120-280]
ΔЧСС, уд/мин	10 [6-15]
ΔЧДД, /мин	3 [2-4]
ΔSpO_2, %	3 [1-6]
ΔBorg, балл	2[1-3]
mMRC: 1 степень тяжести 2 степень тяжести 3 степень тяжести	 13 (22%) 36 (61%) 9 (15,3%)

Примечание: Δ-изменение показателя, рассчитанное как разность между значением после проведения теста и исходным значением теста.

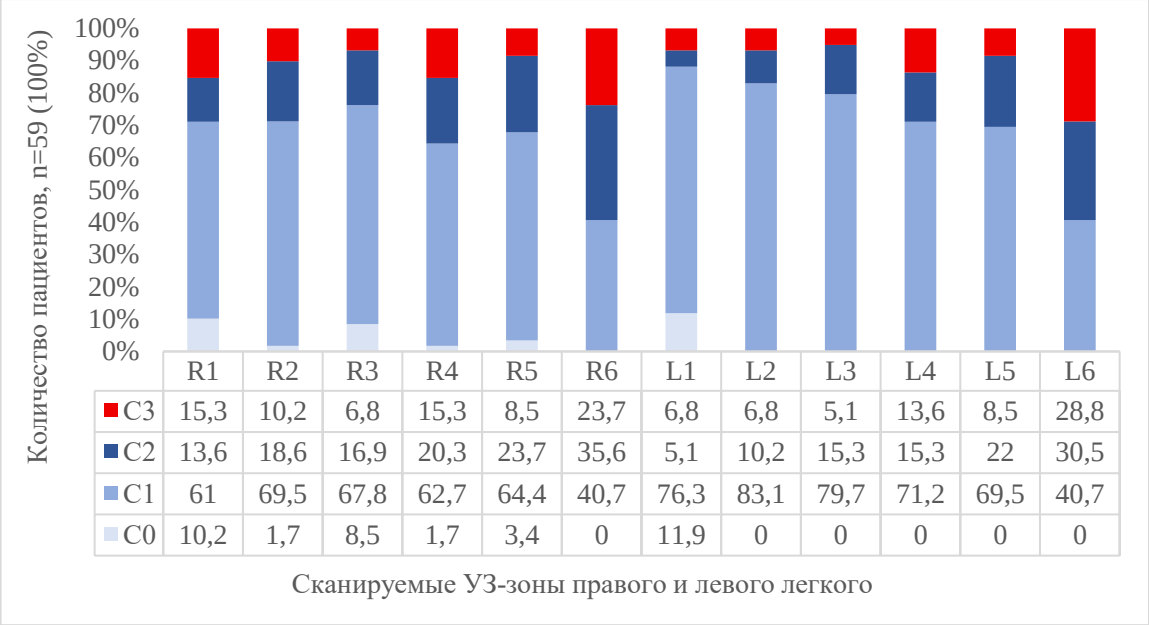
При оценке структурных изменений легких у пациентов на момент выписки из стационара общий УЗ-балл нарушения воздушности легочной ткани составил 23,0 [20,0-25,0], при этом выраженность поражения правого и левого легкого статистически значимо не отличались. Во всех зонах сканирования при оценке по В-профилю степень снижения воздушности легочной ткани у более 60% пациентов соответствовала В2 (Рисунок 4).



	R1	R2	R3	R4	R5	R6	L1	L2	L3	L4	L5	L6
B3	5,1	5,1	5,1	6,8	5,1	20,3	8,5	3,4	5,1	10,2	5,1	18,6
B2	61	67,8	67,8	67,8	69,5	69,5	47,5	67,8	69,4	66,1	67,8	72,9
B1	27,1	27,1	23,7	23,7	22	10,2	32,2	27,1	25,4	22	25,4	6,8
B0	6,8	0	3,4	1,7	3,4	0	11,9	1,7	0	1,7	1,7	1,7

Рисунок 4 – Распределение В-профиля по зонам сканирования при УЗИ легких у пациентов с COVID-19 перед выпиской из стационара

Частота встречаемости нарушений воздушности легких, соответствующей С1 в С-профиле была наибольшей (Рисунок 5).



	R1	R2	R3	R4	R5	R6	L1	L2	L3	L4	L5	L6
C3	15,3	10,2	6,8	15,3	8,5	23,7	6,8	6,8	5,1	13,6	8,5	28,8
C2	13,6	18,6	16,9	20,3	23,7	35,6	5,1	10,2	15,3	15,3	22	30,5
C1	61	69,5	67,8	62,7	64,4	40,7	76,3	83,1	79,7	71,2	69,5	40,7
C0	10,2	1,7	8,5	1,7	3,4	0	11,9	0	0	0	0	0

Рисунок 5 – Распределение С-профиля по зонам сканирования при УЗИ легких у пациентов с COVID-19 перед выпиской из стационара

По данным Эхо-КГ у одного (1,7%) пациента выявлена низкая фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), у 2 (3,4%) – умеренно сниженная ФВ ЛЖ. В 17 (28,8%) случаях систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) превышало 35 мм рт.ст. Снижение показателя TAPSE <17 мм определялось у 6 (10,2%) больных. У 12 (20,3%) пациентов наблюдалось снижение TAPSE/СДЛА ≤0,55 мм/мм рт.ст. Признаки вовлечения правых отделов сердца наблюдалось у 21 (35,6%) пациента. В Таблице 8 представлены результаты Эхо-КГ пациентов перед выпиской.

Таблица 8 – Результаты эхокардиографии у взрослых пациентов с COVID-19 перед выпиской из стационара

Показатели	Me [Q_1-Q_3]
СДЛА, мм рт.ст.	25 [15-40]
TAPSE, мм	21,4 [19,0-23,0]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,87 [0,57-1,67]
ПЖ базальный диаметр, см	3,1 [2,95-3,5]
Sпп, $см^2$	15,2 [14,0-17,6]

Примечание: TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца ТК, Sпп – площадь правого предсердия, ПЖ – правый желудочек.

Депрессия перед выпиской выявлена у 28 (47,5%) пациентов, чаще легкой (25,4%) и умеренной (15,3%) степени. Астения и ситуационная тревожность отмечены у всех больных (Таблица 9).

Таблица 9 – Эмоциональный статус пациентов с COVID-19 перед выпиской из стационара

Показатели	Me [Q_1-Q_3]
Оценка по шкале Бека, балл	9,0 [4-14,5]
Доля пациентов с депрессией, в т.ч.:	28 (47,5%)
-легкой степени	15 (25,4%)
-умеренной степени	9 (15,3%)
-выраженной степени	4 (6,8%)
Оценка по шкале Спилбергера-Ханина, балл	41,0 [35,5-45,0]
Доля пациентов с ситуационной тревожностью, в т.ч.:	59 (100%)
-низкая	5 (8,5%)
-умеренная	35 (59,3%)
-высокая	19 (32,2%)
Оценка по шкале MFI-20, балл	64,0 [62,0-67,0]

Установлены статистически значимые прямые корреляционные связи дистанции, пройденной при 6-МТ, с сатурацией при госпитализации (r=0,38; *p*=0,003), с показателями сатурации после 6-МТ (r=0,65; *p*<0,001). Обнаружена статистически значимая обратная корреляция между дистанцией и объемом поражения легочной ткани, оцененным по данным КТ ОГК (r= -0,47; *p*<0,001), УЗИ легких (r= -0,54; *p*<0,001), также десатурацией при 6-МТ (r= - 0,55; *p*<0,001) (Таблица 10).

Таблица 10 – Корреляционный анализ дистанции 6-МТ с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с COVID-19 во время стационарного лечения

Показатели	r	*p*
SpO_2 при госпитализации, %	0,38	0,003
Borg исходно, балл	-0,38	0,002
SpO_2 в покое, %	0,37	0,004
SpO_2 после нагрузки, %	0,65	<0,001
Borg в покое, балл	-0,37	0,004
Borg после нагрузки, балл	-0,51	<0,001
ΔSpO_2, %	-0,55	<0,001
ΔBorg, балл	-0,28	0,03
ΔЧД, /мин	-0,51	<0,001
mMRC, балл	-0,5	<0,001
СРБ, мг/л	-0,3	0,01
Д-димер, нг/мл	-0,38	0,01
Степень поражения легких по данным КТ ОГК	-0,47	<0,001
Степень поражения легких по данным УЗИ легких, общий балл	-0,54	<0,001
Ситуационная тревожность, балл	-0,3	0,02

Корреляционный анализ выявил значимые связи более высокого суммарного УЗ-бал поражения легких с рядом показателей (Таблица 11). Была установлена корреляционная связь с показателями функционального статуса: обратная корреляция с дистанцией в тесте 6-МТ (r= -0,54; *p* <0,001), и прямая – с десатурацией (ΔSpO_2, r=0,56; *p* <0,001), выраженностью одышки по шкале mMRC (r=0,46; *p* <0,001) и по шкале Борга после нагрузки (r=0,63; *p* <0,001). Также обнаружена связь с сатурацией как при госпитализации (r= -0,55; *p* <0,001), так и после нагрузки (r= -0,6; *p* <0,001). Кроме того, УЗ-балл значимо коррелировал с степенью поражения легких по данным КТ (r=0,39; *p*=0,001), уровнем Д-димера (r=0,41; *p*=0,02).

При проведении корреляционного анализа выявлены статистически значимая связь между показателями СДЛА и сатурацией в покое (r= -0,28; *p*= 0,03).

Таблица 11 – Корреляционный анализ общего УЗ-балла легких с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с COVID-19 во время стационарного лечения

Параметр	r	*p*
Возраст, полных лет	0,28	0,04
Степень поражения по КТ	0,39	0,002
Длительность госпитализации, день	0,36	0,005
Дистанция 6-МТ, м	-0,54	<0,001
SpO_2 при госпитализации, %	-0,55	<0,001
mMRC, балл	0,46	<0,001
Borg в покое, балл	0,53	<0,001
Borg после нагрузки, балл	0,63	<0,001
ЧСС в покое, уд/мин	0,27	0,04
ЧСС после нагрузки, уд/мин	0,28	0,03
ЧДД в покое	0,27	0,04
ЧДД после нагрузки	0,39	0,002
SpO_2 после нагрузки, %	-0,6	<0,001
Δ SpO_2, %	0,56	<0,001
СРБ, мг/л	0,35	0,006
Д-димер, нг/мл	0,41	0,02

Корреляционный анализ выявил ряд статистически значимых связей ситуационной тревожности с клинико-инструментальными показателями (Таблица 12). Наблюдалась умеренная прямая корреляция ситуационной тревожности с депрессией (r=0,38; *p*= 0,003), с ЧСС после нагрузки (r=0,40; *p* =0,02). При проведении корреляционного анализа астении и клинико-функциональных показателей связей не было выявлено.

Таблица 12 – Корреляционный анализ ситуационной тревожности и клинико-инструментальными показателями у пациентов с COVID-19 в период госпитализации

Параметр	r (Спирмен)	*p*
Депрессия, балл	0,38	0,003
Дистанция 6-МТ, м	-0,30	0,02
SpO_2 в покое, %	-0,29	0,02
SpO_2 после нагрузки, %	-0,34	0,01
ΔSpO_2, %	0,27	0,04
ЧСС после нагрузки, уд/мин	0,40	0,02

3.2. Амбулаторный этап

3.2.1. Через 3 месяца после выписки

Обследован 51 пациент, перенесший COVID-19, в том числе 29 (56,9%) женщин. Медиана возраста составила 64,5 (60,0-70,0) года. К 3 мес. наблюдения из исследования выбыли 8 человек: 5 отказались от дальнейшего участия в исследования, в 3 случаях зафиксирован летальный исход, в том числе вследствие массивной тромбоэмболии легочной артерии (2) и острой сердечно-сосудистой недостаточности (1).

Через 3 месяца после выписки одышка (≥1 балла по шкале mMRC) сохранялось у 88,2% пациентов, при этом преобладала 1 степень тяжести - 28 (54,9%) пациентов; 2 степень тяжести одышки зарегистрирована в 17 случаях (33,3%).

При контрольной Эхо-КГ повышение СДЛА более 35 мм рт. ст. сохранялось у 9 (17,6%) пациентов vs 17 (28,8%) во время госпитализации. Снижения индекса TAPSE/СДЛА <0,55 мм/мм рт.ст выявлено у 6 (11,8%) пациентов, тогда как в стационаре регистрировалось у 12 (20,3%) больных. Признаки вовлечения правых отделов сердца выявлено у 9 (17,6%) пациентов, тогда как в стационаре у 21 (35,6%) больных. Исследование функции легких проводилось 28 пациентам, из которых снижение DLco менее 80% выявлено у 10 (35,7%), $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70% - у 3 (10,7%), ФЖЕЛ менее 80% - у 3 (10,7%) пациентов. Доля пациентов, имевших хотя бы одно вентиляционное нарушение (по показателям $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$/ФЖЕЛ) составило 8 (28,6%) пациентов.

Астения и тревожность на данном визите наблюдались у всех пациентов. Высокая ситуационная тревожность встречалась у 9 (17,6%) больных. Признаки депрессии по шкале Бека выявлены в 15 (29,4%) случаях, депрессия тяжелой степени у пациентов не регистрировалась. Основные клинико-инструментальные показатели пациентов представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-инструментальные параметры у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 3 месяца после выписки

Показатели	**Me [Q_1-Q_3]**
Дистанция 6-МТ, м	420 [360-480]
ΔBorg, балл	2 [1-3]
ΔЧД, /мин	3 [2-4]
ΔSpO_2, %	1 [0-2]
Общий УЗ- балл	14 [11-16]
СДЛА, мм рт.ст.	24 [13-32]
TAPSE, мм	21 [19,7-22,0]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	1,0 [0,64-1,67]
ПЖ, см	3,3 [3,0-3,6]
Sпп, $см^2$	14,4 [12,7-16,5]
$ОФВ_1$, %	99,0 [76,5-115,5]
ФЖЕЛ, л	3,4 [2,45-4,2]
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	78,8 [71,8-87,0]
DLco, %	84 [67,3-93,0]
Оценка по шкале Бека, балл Доля пациентов с депрессией, в т.ч.: -легкой степени -умеренной степени -выраженной степени	5 [2-10] 15 (29,4%) 11 (21,6%) 2 (3,9%) 2 (3,9%)
Оценка по шкале Спилбергера-Ханина, балл Доля пациентов с тревожностью, в т.ч.: -низкая -умеренная -высокая	35 [32-42] 51 (100%) 11 (21,6%) 31 (60,8%) 9 (17,6%)
Оценка по шкале MFI-20, балл	54 [50-59]

При выполнении УЗИ легких через 3 месяца после выписки у всех пациентов сохранялись изменения легочной ткани разной степени выраженности. Наиболее часто встречались ультразвуковые паттерны, соответствующие профилю В1, УЗИ паттерн тяжелого поражения отсутствовал (Рисунок 6).

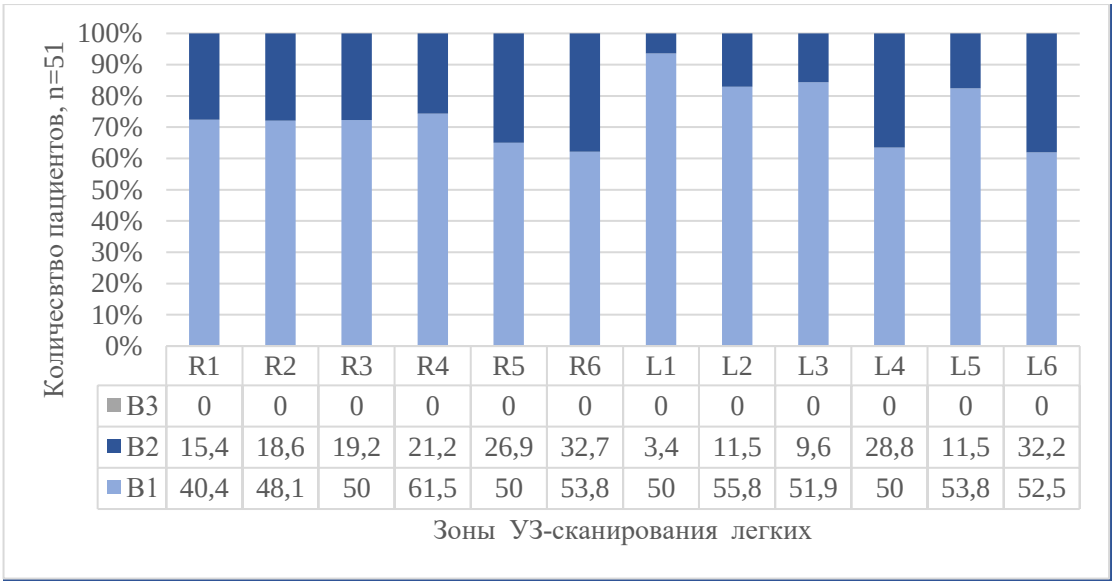


Рисунок 6 – Распределение В-профиля по зонам сканирования при УЗИ легких через 3 месяца после выписки у пациентов перенесших COVID-19

Участки консолидации легочной ткани выявлены у 42 (80,8%) пациентов, консолидации более 1 сегмента (С3) легких встречались у 3 пациентов (5,8%). Патологические изменения преимущественно локализовались в заднебазальных сегментах легких (Рисунок 7).

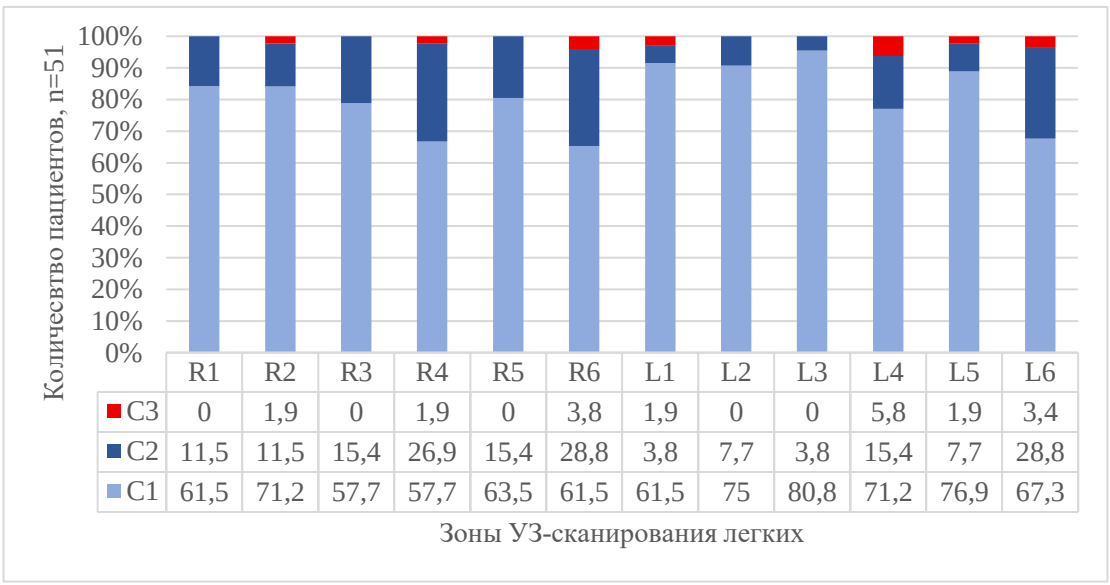


Рисунок 7 – Распределение С-профиля по зонам сканирования при УЗИ легких через 3 месяца после выписки у пациентов перенесших COVID-19

Через 3 месяца после перенесенного COVID-19 у пациентов наблюдалась положительная динамика, характеризующаяся значительным уменьшением изменений в легких по данным УЗИ, улучшением переносимости физической нагрузки, снижением СДЛА, а также снижением ситуационной тревожности и астении (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика клинико-инструментальных показателей у пациентов, перенесших COVID-19

Показатели	Госпитальный этап (n=51)	3 мес. после выписки (n=51)	*p*
Общий УЗ-балл	22 [19-25]	14 [11-16]	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	25 [15-40]	24 [13-32]	0,01
TAPSE, мм	21,4[19,0-23,0]	21 [19,7-22,0]	0,86
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,87 [0,58-1,53]	1 [0,65-1,65]	0,02
Sпп, $см^2$	15, [14-17,5]	14,4 [12,7-16,5]	0,08
ПЖ, см	3,1 [3,0-3,5]	3,3 [3,0-3,6]	0,03
Дистанция 6-МТ, м	220 [120 -280]	420 [360-480]	<0,001
ΔBorg, балл	2 [1-3]	2[1-3]	0,5
ΔSpO_2, %	3 [1-6]	1[0-2]	<0,001
mMRC	2 [1-2]	1[1-2]	<0,001
Оценка по шкале Бека, балл	9 [4-10]	5 [2-10]	<0,001
Доля пациентов с депрессией через 3 мес. (n=15), балл	16 [11-18]	12 [10-16]	0,43
Ситуационная тревожность, балл	40 [35-45]	35[32-42]	<0,001
Астения, балл	64 [62-67]	54[50-59]	<0,001

Корреляционный анализ выявил, что более высокий общий УЗ-балл поражения легких через 3 месяца после выписки статистически достоверно ассоциирован: с сатурацией (в покое r= -0,65 и после нагрузки r= -0,69), с снижением толерантности к нагрузке (r= -0,43 с дистанцией 6-МТ), усилением одышки (r=0,52 по шкале mMRC, r=0,52 в покое и r= 0,57 после нагрузки по шкалой Борга), снижением диффузионной способности легких (DLco= -0,55) (Таблица 15).

Таблица 15 – Корреляционный анализ общего УЗ-балла легких с клинико-лабораторными и инструментальными показателями через 3 месяца после выписки

Параметры	r (Спирмен)	*p*
Возраст, полных лет	0,58	<0,001
SpO_2 при госпитализации, %	-0,47	<0,001
Дистанция 6-МТ, м	-0,43	<0,001
SpO_2 в покое, %	-0,65	<0,001
SpO_2 после нагрузки, %	-0,69	<0,001
ΔSpO_2, %	0,32	0,02
Borg в покое, балл	0,52	<0,001
Borg после нагрузки, балл	0,57	<0,001
ЧСС после нагрузки, уд/мин	0,29	0,04
ЧДД в покое	0,3	0,03
ЧДД после нагрузки	0,54	<0,001
mMRC, балл	0,52	<0,001
DLco, %	-0,55	0,002
СДЛА, мм рт.ст.	0,31	0,006

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная, но статистически значимая связь СДЛА с сатурацией и одышкой по шкале Борга после нагрузки; слабая, но значимая связь с возрастом, общим УЗ-баллом легких (Таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционный анализ СДЛА с клинико-лабораторными и инструментальными показателями через 3 месяца после выписки у пациентов с COVID-19

Параметры	r (Спирмен)	*p*
Возраст, полных лет	0,29	0,04
Общий УЗ-балл	0,31	0,03
SpO_2 после нагрузки, %	-0,36	0,01
Borg после нагрузки, балл	0,38	0,007

Диффузионная способность легких через 3 месяца после COVID-19 значимо коррелировала с СРБ в остром периоде заболевания, с изменениями в легких по данным УЗИ и пройденной дистанцией во время 6-МТ (Таблица 17).

Таблица 17 – Корреляционный анализ диффузионной способности легких с клинико-лабораторными и инструментальными показателями через 3 месяца после выписки у пациентов с COVID-19

Параметры	r (Спирмен)	*p*
СРБ, мг/л	-0,45	0,02
Дистанция 6-МТ, м	0,47	0,01
Общий УЗ-балл через 3 мес после выписки	-0,51	0,006
Общий УЗ-балл, стационар	-0,55	0,002
Длительность стационарного лечения, кол-во дней	-0,48	0,01
ФЖЕЛ, %.	0,42	0,043

Через 3 месяца после выписки дистанция 6-МТ демонстрировала статистически значимые корреляции с большинством исследуемых показателей (Таблица 18). Наблюдалась умеренная отрицательная корреляция с возрастом пациентов (r= -0,35; p=0,01). Выявлены сильная отрицательные связи с объемом поражения легких по данным УЗИ как при выписке (r= -0,52; p=0,001), так и через 3 месяца (r= -0,43; p<0,001), также выявлена положительная корреляция с диффузионной способностью легких (r= 0,47; p=0,006).

Таблица 18 – Корреляционный анализ дистанции 6-МТ с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с COVID-19 через 3 месяца после выписки

Показатели	r (Спирмен)	*p*
Возраст, полных лет	-0,35	0,01
SpO_2 до нагрузки, %	0,3	0,03
Borg после нагрузки, балл	-0,36	0,009
ЧДД после нагрузки	-0,46	<0,001
ΔBorg, балл	-0,3	0,03
mMRC, балл	-0,51	<0,001
Общий УЗ-балл, стационар	-0,52	<0,001
Дистанция 6-МТ стационар, м	0,36	0,01
Общий УЗ-балл, через 3 мес. после выписки	-0,43	0,001
DLco, % (n=28)	0,47	0,01

При корреляционном анализе эмоционального статуса через 3 месяца после выписки с клинико-инструментальными показателями обнаружено, что депрессия имела прямую связь с ситуационной тревожность (r= 0,3; *p* =0,03), обратную связь с сатурацией

после 6-МТ (r= -0,29; *p* =0,04). Астения коррелировала с пройденным расстоянием во время 6-МТ в стационаре (r=0,38; *p*=0,006).

В модель для оценки общего УЗ-балла легких через 3 месяца после выписки на основе данных, полученных при госпитализации, вошли четыре статистически значимых предиктора (Таблица 19). Детальные результаты анализа представлены в приложении А.

Таблица 19 – Результаты моделирования баллов УЗИ через 3 месяца после выписки из стационара (n=43)

Predictors	*b*	*95% ДИ*	*p*
(Intercept)	65.51	18.56 – 112.47	0.008
Общий УЗ-балл в стационаре	0.32	0.07 – 0.56	0.013
Сатурация при поступлении	-0.68	-1.16 – -0.21	0.006
Стационар, mMRC	1.84	0.28 – 3.41	0.022
Депрессия в стационаре	0.16	0.01 – 0.31	0.038
R^2	0.58		
MAE	2.03		

Примечание к Таблице 19: b – коэффициенты уравнения линейной регрессии, ДИ – доверительный интервал для коэффициентов, p – статистическая значимость для каждого предиктора, R^2 – коэффициент детерминации, MAE – средняя абсолютная ошибка.

Модель объясняла 58% вариабельности исхода (R^2=0,58) показатели сохранялись при внутренней кросс-валидации: R^2=0,56 (SD=0,15). Средняя абсолютная ошибка (MAE) на обучающей выборке составила 2,03 балла, а на валидационных выборках — 2,5 (SD=0,73). Детальные результаты представлен в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты кросс-валидации модели прогнозирования общего УЗ-балла легких через 3 месяца после выписки

Повторение	Выборка	R^2	MAE
1	1	0,49	2,52
1	2	0,52	3,03
1	3	0,79	1,71
1	4	0,67	2,99
1	5	0,35	2,11
2	1	0,37	2,82
2	2	0,58	2,46
2	3	0,78	3,17
2	4	0,68	1,74
2	5	0,45	2,33
3	1	0,87	1,09
3	2	0,54	2,13
3	3	0,50	3,85

Продолжение к Таблице 20.

3	4	0,41	3,43
3	5	0,54	2,16
M(SD)		0,56(0.15)	2.5(0.73)

В результате проверки предпосылок применения метода линейной регрессии не было выявлено существенных нарушений: распределение остатков не отличалось от нормального, дисперсия была постоянной, выбросов не наблюдалось – Рисунок 8.

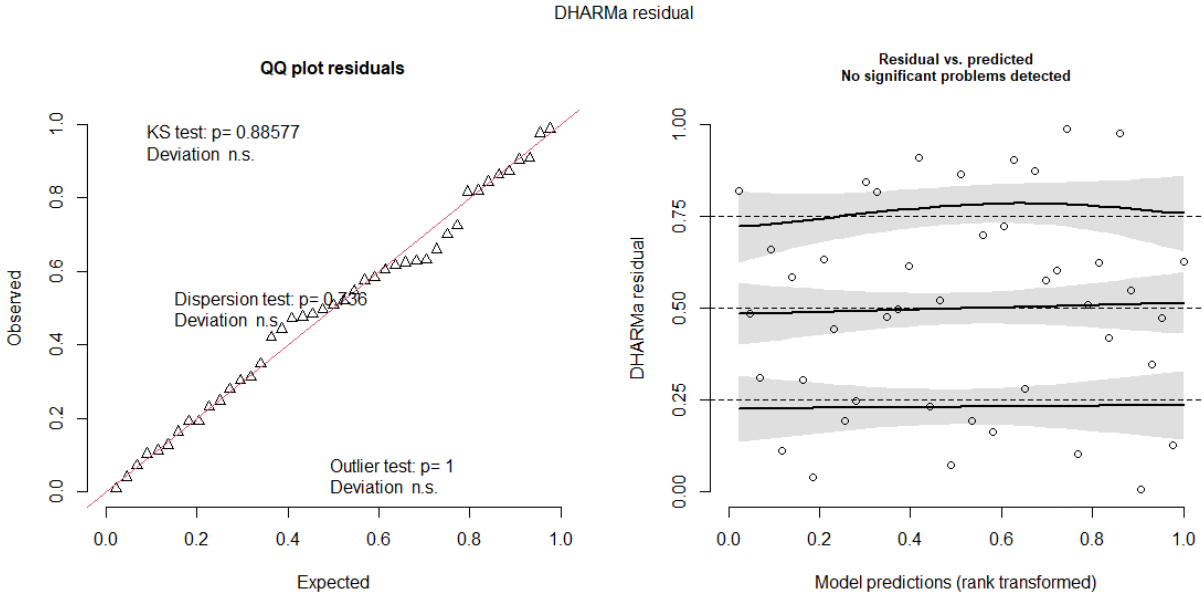


Рисунок 8 – Проверка статистических предпосылок применения линейной регрессии для модели прогноза УЗ-балла легких через 3 месяца

Результаты анализа показали согласованность направлений влияния факторов в многофакторной и однофакторной моделях – Рисуноки 9-12. С учетом влияния остальных факторов, включенных в многофакторную модель, увеличение по УЗИ во время госпитализации на 1 балл ассоциировалось с ростом результатов по данным УЗИ через 3 месяца на 0,32 [95% ДИ 0,07-0,56] балла, снижение сатурации при поступлении на 1% ассоциировалось с увеличением оценки по данным УЗИ через 3 месяца на 0,68 [95% ДИ 0,21-1,16] балла, увеличение баллов по шкале mMRC на 1 было ассоциировано с ростом оценки по УЗИ через 3 месяца после госпитализации на 1,84 [95% ДИ: 0,28-3,41] балла, более высокие баллы по шкале депрессии были ассоциированы с более высокими баллами УЗИ через 3 месяца – при увеличении баллов по шкале депрессии на единицу прирост результата оценки по УЗИ легких составил 0,16 [95% ДИ: 0,01-0,31] баллов.

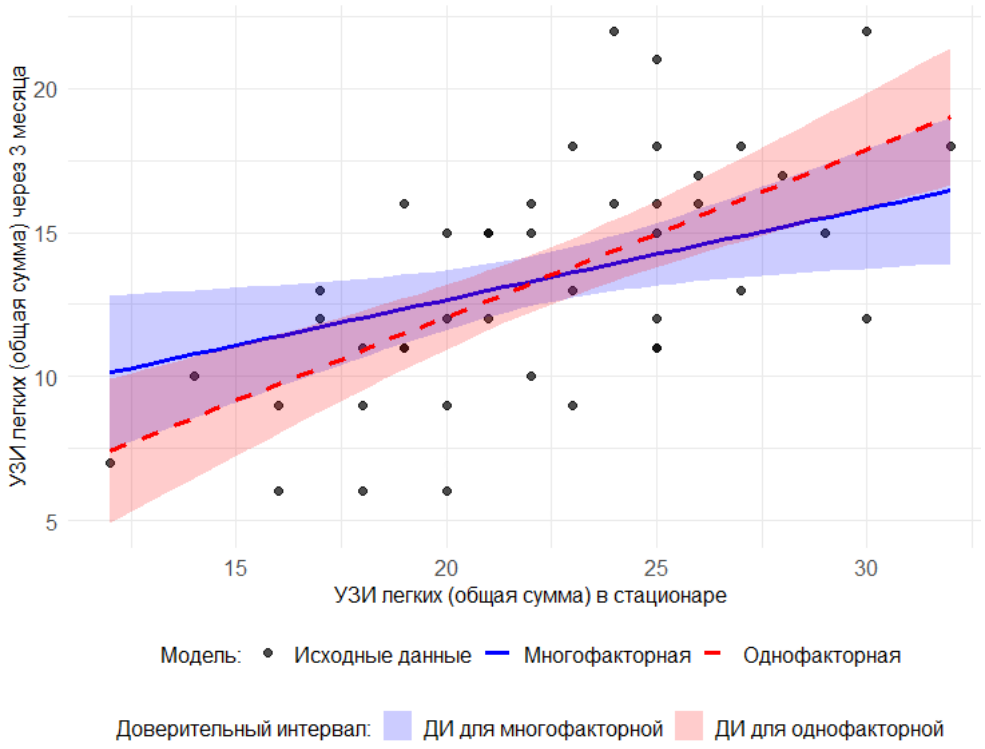


Рисунок 9 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь общего УЗ-балла в стационаре с общим УЗ-баллом легких через 3 месяца после госпитализации

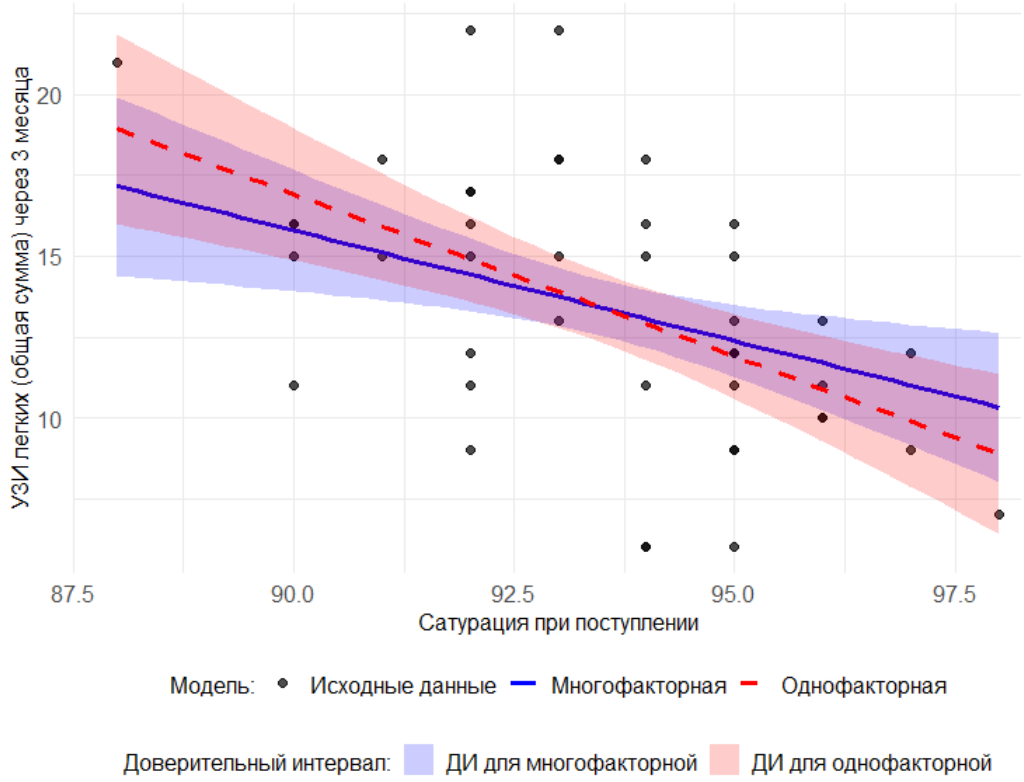


Рисунок 10 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь сатурации при госпитализации с общим УЗ-баллом легких через 3 месяца после госпитализации

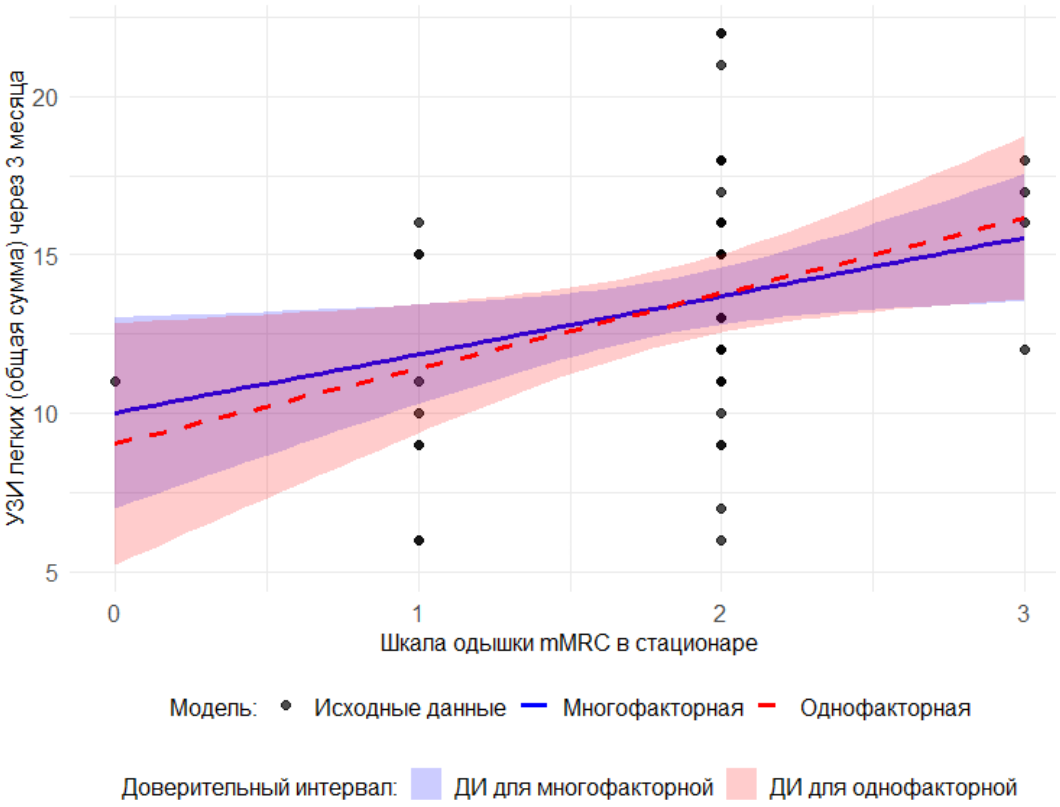


Рисунок 11 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь одышки по шкале mMRC с общим УЗ-баллом легких через 3 месяца после госпитализации

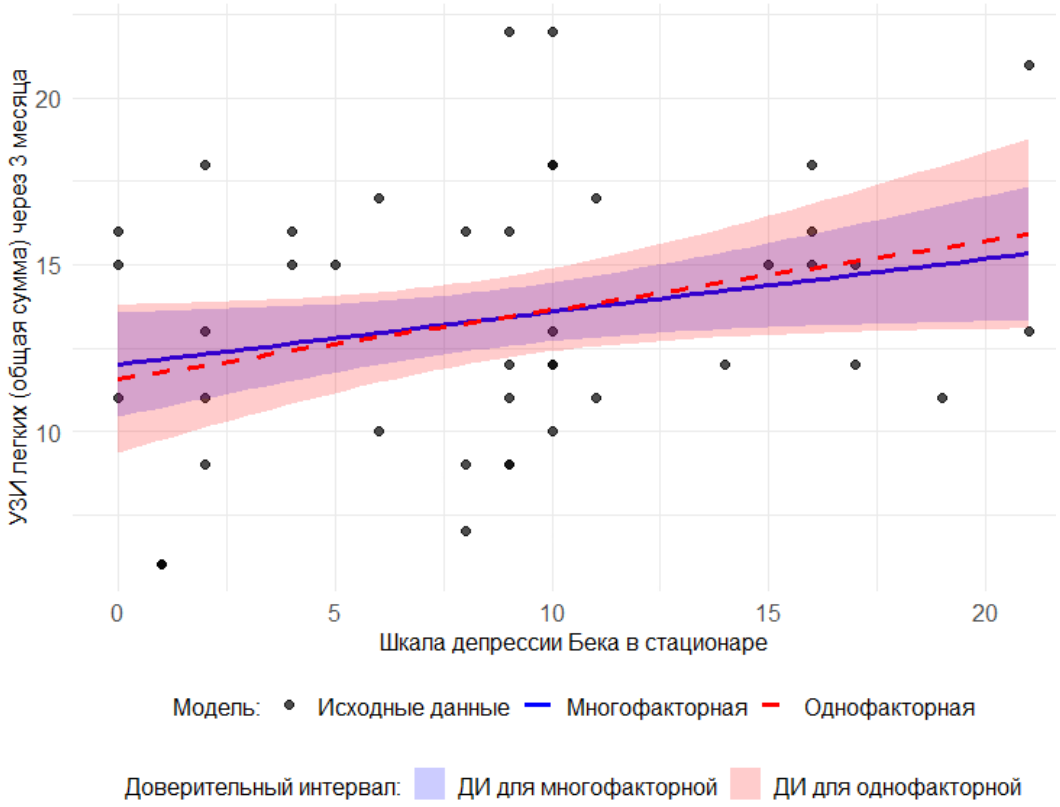


Рисунок 12 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь депрессии по шкале Бека в стационаре с общим УЗ-баллом легких через 3 месяца после госпитализации

Разработана модель для оценки дистанции, пройденной в 6-МТ через 3 месяца после выписки на основе данных, полученных при госпитализации. В модель вошли три статистически значимых предиктора (Таблица 21). Детальные результаты анализа представлены в приложении Б.

Таблица 21 – Результаты моделирования расстояния в 6-МТ через 3 месяца после выписки из стационара, применялась линейная регрессия (n=38)

Predictors	*b*	*95% ДИ*	*p*
(Intercept)	1186,10	751,62 – 1620,58	<0,001
Общий УЗ-балл в стационаре	-14,22	-20,12 – -8,32	<0,001
ОНМК в анамнезе	-132,73	-250,00 – -15,47	0,028
Астения в стационаре, балл	-6,61	-12,56 – -0,66	0,030
R^2	0,41		
MAE	54		

Примечание: b – коэффициенты уравнения линейной регрессии, ДИ – доверительный интервал для коэффициентов, p – статистическая значимость для каждого предиктора, R^2 – коэффициент детерминации, MAE – средняя абсолютная ошибка

R^2 составил 0,41, как при оценке на обучающей выборке, так и при оценке методом кросс-валидации (Таблица 22). Средняя абсолютная ошибка (MAE) на обучающей выборке составила 54 метров, а на валидационных выборках — 69 (SD 19) метров.

Таблица 22 – Результаты кросс-валидации (перекрестная проверка с повторным выбором - 5 выборок, 3 повторения) модели прогнозирования пройденной дистанции 6-МТ через 3 месяца после выписки

Повторение	Выборка	R^2	MAE
1	1	0,26	43,91
1	2	0,36	52,67
1	3	0,89	80,10
1	4	0,30	59,73
1	5	0,11	79,69
2	1	0,24	45,76
2	2	0,82	92,86
2	3	0,23	81,75
2	4	0,36	62,35
2	5	0,36	60,32
3	1	0,54	78,14
3	2	0,01	104,45
3	3	0,83	60,00
3	4	0,00	90,35
3	5	0,74	38,58
M(SD)		0,40(0,29)	69(19)

В результате проверки предпосылок применения метода линейной регрессии не было выявлено существенных нарушений: распределение остатков не отличалось от нормального, дисперсия была постоянной, выбросов не наблюдалось – Рисунок 13.

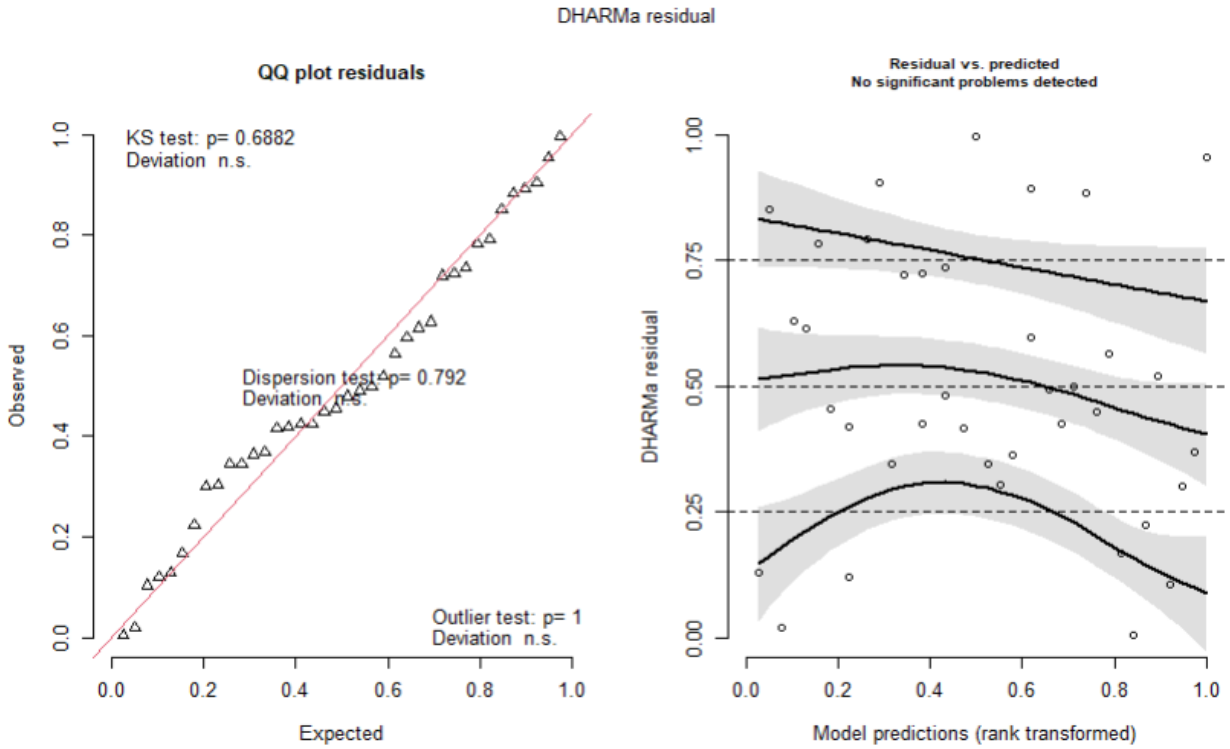


Рисунок 13 – Проверка статистических предпосылок применения линейной регрессии для модели прогноза дистанции, пройденной в 6-МТ через 3 месяца

Результаты анализа показали согласованность направлений влияния факторов в многофакторной и однофакторной моделях – Рисуноки 14-15. С учетом влияния остальных факторов, включенных в многофакторную модель, снижение оценки по данным УЗИ во время госпитализации на 1 балл ассоциировалось с увеличением расстояния в 6-МТ через 3 месяца на 14,2 [95% ДИ: 8,3–20,1] метра, уменьшение выраженности астении в стационаре на 1 балл ассоциировалось с увеличением результата 6-МТ через 3 месяца на 6,6 [95% ДИ: 0,7–12,6] метров, наличие ОНМК в анамнезе было ассоциировано со снижением результатов 6-МТ на -132,7 [15,5–250,0] метров.

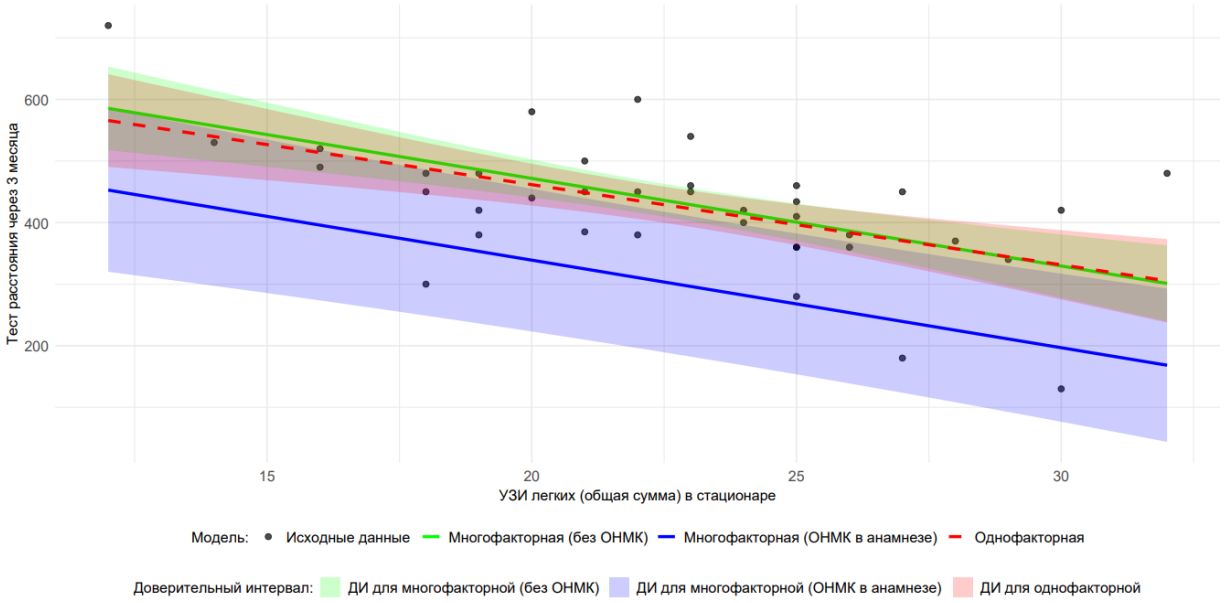


Рисунок 14 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь общего УЗ-балла при госпитализации с дистанцией, пройденной в 6-МТ через 3 месяца после выписки

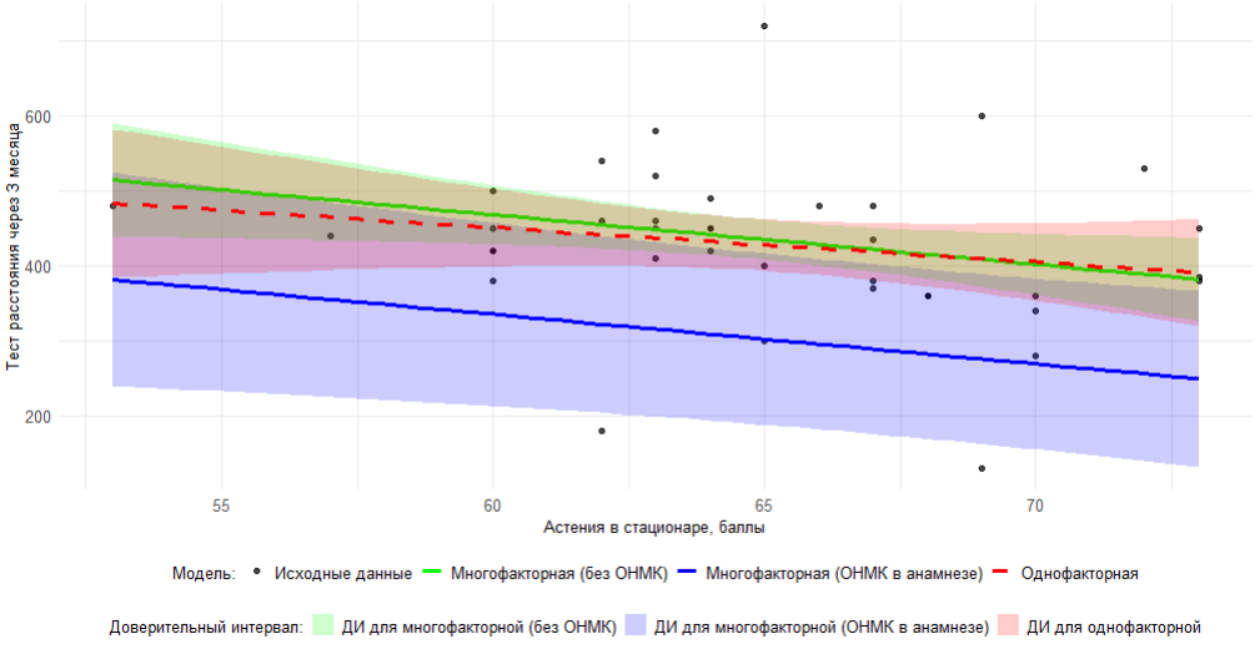


Рисунок 15 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь астении при госпитализации с дистанцией, пройденной в 6-МТ через 3 месяца после выписки

3.2.2. Через 6 месяцев после выписки

Через 6 месяцев после стационарного лечения обследованы 48 пациентов, в том числе 27 (56,3%) женщин. Между 3-м и 6-м месяцем дополнительно выбыло 3 пациента

по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании. У 43,4% пациентов сохранялась одышка по шкале по mMRC (≥1 балл); одышка 1 степени тяжести зафиксирована у 19 (39,2%), 2 – у 2 (4,2%) пациентов.

По контрольной Эхо-КГ через 6 месяцев СДЛА более 35 мм рт.ст. сохранялось у 7 (14,6%) пациентов (на этапе госпитализации у 17 (28,8%) и через 3 месяца – у 9 (17,6%) пациентов, соответственно). Снижение индекса TAPSE/СДЛА менее 0,55 мм/мм рт.ст. выявлено у 7 (14,6%) больных, тогда как в стационаре регистрировалось у 12 (20,3%), а через 3 месяца – у 6 (11,8%) пациентов. Признаки вовлечения правых отделов сердца регистрировано у 8 (16,7%) пациентов, в стационаре – у 21 (35,6%), а через 3 месяца – у 9 (17,6%) пациентов.

Бодиплетизмография и оценка диффузионная способности легких проведены 10 (20,8%) пациентам, у которых были выявлены отклонения от нормы через 3 месяца после выписки. Через 6 месяцев наблюдения снижение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70% было выявлено у 2/10 пациентов, при этом снижение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ менее 80% не регистрировалось, снижение DLco менее 80% наблюдалось у 6/10 больных. Снижение хотя бы одного из показателей вентиляции легких было зарегистрировано у 2 из 10 пациентов.

Через 6 месяцев после выписки у большинства сохранялись изменения эмоционального статуса. Депрессия по шкале Бека выявлена у 17 (35,4%) пациентов, тяжелая депрессия наблюдались у 1 (2,1%) пациента. Астения и ситуационная тревожность на данном визите отмечена у всех больных. Высокая ситуационная тревожность наблюдалась у 16 (33,3%) пациентов. Основные клинико-инструментальные показатели обследования через 6 месяцев отображены в Таблице 23.

Таблица 23 – Клинико-инструментальные параметры у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара

Показатели	Me [Q_1-Q_3]
Общий УЗ-балл	5 [4-8,8]
СДЛА, мм рт.ст.	25,5 [13-32]
TAPSE, мм	20 [19,0-22,0]
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,87 [0,64-1,53]
ПЖ, см	3,5 [3,2-3,7]
Sпп, $см^2$	15 [13,3-17,9]
Дистанция 6-МТ, м	500 [400-540]
ΔBorg, балл	0 [0-1]
ΔЧД, /мин	3 [2-4]
ΔSpO_2, %	0 [-1-1]
$ОФВ_1$, % (n=10)	104,5 [95,8-110,5]
ФЖЕЛ, л (n=10)	3,49 [2,9-4,1]
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ (n=10)	79,5 [69,7 -89,5]
DLco, % (n=10)	76 [70-92]
Оценка по шкале Бека, балл Доля пациентов с депрессией, в т.ч.: -легкой степени -умеренной степени -выраженной степени -тяжелой степени	5 [2-12] 17 (35,5%) 11 (22,9%) 2 (4,2%) 3(6,3%) 1(2,1%)
Оценка по шкале Спилбергера-Ханина, балл Доля пациентов с тревожностью, в т.ч.: -низкая -умеренная -высокая	37 [30,3-47,8] 48 (100%) 12 (25%) 20 (41,7%) 16 (33,3%)
Оценка по шкале MFI-20, балл	56,5 [46,8-61,8]

При контрольном УЗИ легких через 6 месяцев наблюдалась положительная динамика в виде регресса патологических изменений легочной ткани. Тем не менее, изменения (суммарный УЗ-балл ≥1) сохранялись у 47 (97,9%) пациентов. У одного пациента (2,1%) выявлена консолидация, занимающая более одного сегмента.

Наиболее часто встречались ультразвуковые паттерны, соответствующие профилям B1 и C1. Изменения, характерные для паттернов B2 и C2, преимущественно локализовались в базальных отделах легких (Рисунок 16 – 17).

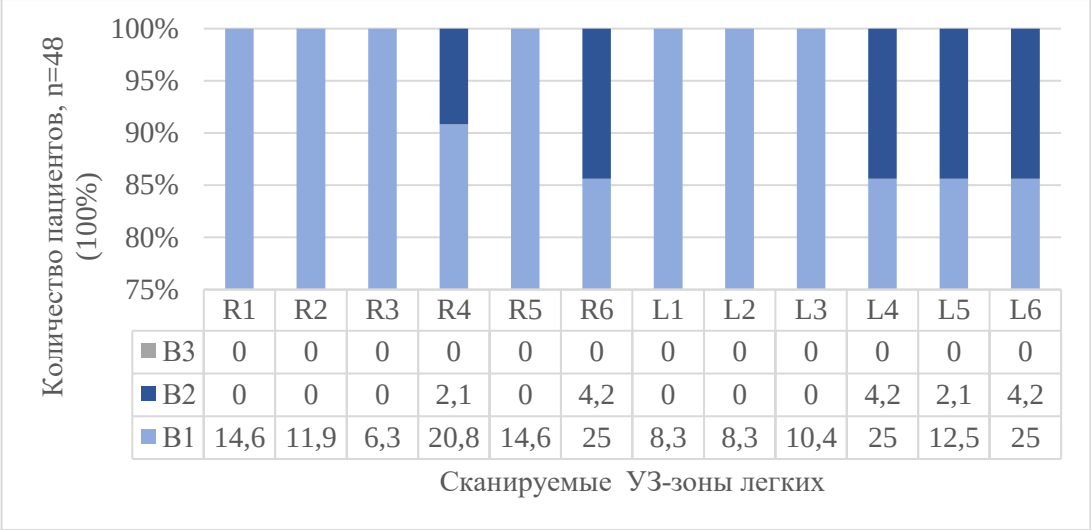


Рисунок 16 – Распределение В-профиля по зонам сканирования при УЗИ легких через 6 месяцев после выписки у пациентов перенесших COVID-19

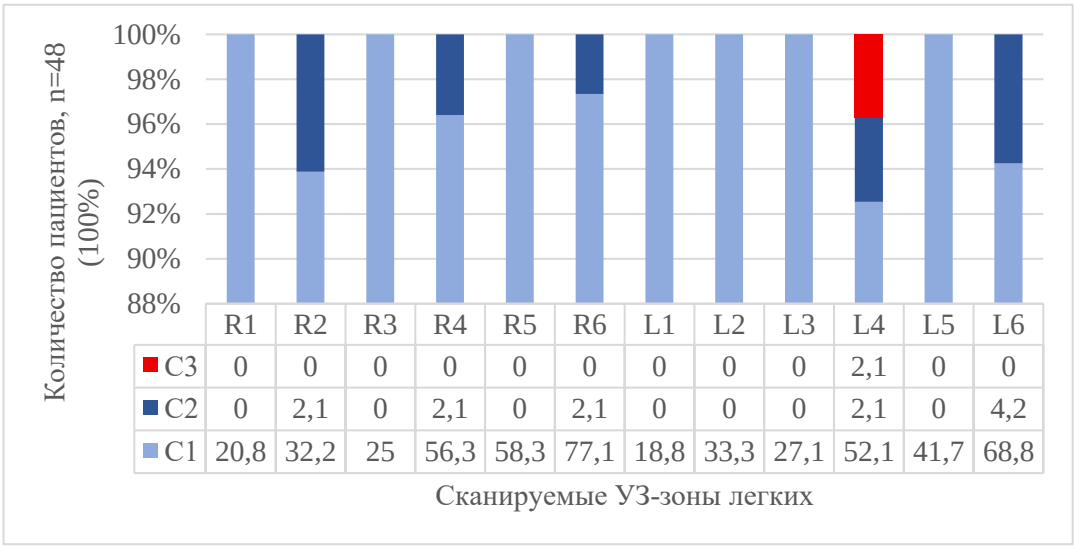


Рисунок 17 – Распределение С-профиля по зонам сканирования при УЗИ легких через 6 месяцев после выписки у пациентов перенесших COVID-19

Сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей через 3 и 6 месяцев после выписки выявил значимую положительную динамику по ряду параметров (Таблица 24). Наблюдалось достоверное снижение общего УЗ-балла, увеличение дистанции 6-МТ и уменьшение десатурации при нагрузке.

Несмотря на положительную динамику со стороны инструментальных и функциональных показателей, отмечено ухудшение эмоционального статуса. У пациентов с признаками депрессии через 6 месяцев после выписки выявлено достоверное увеличение баллов депрессии по сравнению с 3-месячным сроком наблюдения. Показатели астении и ситуационной тревожности существенно не изменились.

Таблица 24 – Сравнительный анализ показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара

Показатели	3 мес. после выписки (n=48)	6 мес. после выписки (n=48)	*p*
Общий УЗ-балл	15 [11-16,8]	5 [4-8,8]	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	24,5 [12,3-32,0]	25,5 [13-32]	0,40
TAPSE, мм	21 [19,7-22,0]	20 [18,9-22]	0,13
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	0,9 [0,64-1,74]	0,86 [0,63-1,56]	0,08
ПЖ, см	3,3 [3 -3,6]	3,4 [3,2-3,6]	0,009
Sпп, $см^2$	14,3 [12,4-16,5]	15 [13,3-17,9]	0,05
Дистанция 6-МТ, м	440 [370-480]	500 [400-540]	0,04
ΔBorg, балл	2 [1-3]	0 [0-1]	<0,001
ΔSpO_2, %	1 [0-2]	0 [-1-1]	0,005
Доля пациентов с депрессией (n=17)	11 [5,5-15]	13 [12-18]	0,02
Ситуационная тревожность, балл	35 [33-40]	37 [30,3-47,8]	0,11
Астения, балл	54,5 [51-59]	56,5 [46,8-61,8]	0,35

При проведении сравнительного анализа клинико-функциональных показателей пациентов при госпитализации и через 6 месяцев после выписки, выявлена статистически значимые изменения в ряде параметров (Таблица 25). Наблюдалось статистически значимое снижение общего УЗ-балла легких, значительно повысилась переносимость физической нагрузки, достоверно уменьшилась выраженность астении.

Таблица 25 – Сравнительный анализ показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 во время госпитализации и через 6 месяцев после выписки из стационара

Показатели	Стационар (n=48)	6 мес. после выписки (n=48)	*p*
Общий УЗ-балл	22 [19,3-25,0]	5 [4-8]	<0,001
Астения	64 [62-67]	58 [45-64]	<0,001
Депрессия (n=17)	10 [6-17]	13 [12-18]	0,06
Ситуационная тревожность	40 [35-45]	37 [30,3-47,8]	0,4
Дистанция 6-МТ, м	200 [127,5-287,5]	500 [400-540]	<0,001
ΔBorg, балл	2 [1-3]	0 [0-1]	<0,001
ΔSpO_2, %	3 [1-6]	0 [-1-1]	<0,001

Корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между объемом поражения легких по данным УЗИ и клинико-инструментальными параметрами через 6 месяцев после выписки из стационара (Таблица 26). УЗ-балл достоверно положительно коррелировал с выраженностью одышки по шкале mMRC, шкале Борга в покое и после нагрузки. Статистически значимая обратная корреляция выявлена с сатурацией при госпитализации - в покое и после 6-МТ (Таблица 26).

Таблица 26 – Корреляция УЗ-балла и клинико-инструментальных показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19, через 6 мес. после выписки из стационара

Параметры	r (Спирмен)	p
Возраст, полных лет	0,39	0,006
SpO_2 при госпитализации, %	-0,43	0,002
Дистанция 6-МТ, м	-0,2	0,09
SpO_2 в покое, %	-0,4	0,01
SpO_2 в после нагрузки, %	-0,48	<0,001
Borg в покое, балл	0,35	0,01
Borg после нагрузки, балл	0,37	0,01
mMRC, балл	0,55	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	0,41	0,005

Корреляционный анализ выявил достоверные связи СДЛА: положительную с УЗ-баллом легких (r= 0,41; *p*=0,002) и десатурацией (ΔSpO_2) (r= 0,38; *p*=0,005).

Через 6 месяцев после выписки характер значимых корреляций дистанции 6-МТ изменился (Таблица 27). Сохранились сильные отрицательные связи дистанции 6-МТ с показателями шкалы Борга до (r= -0,49; p<0,001) и после нагрузки (r= -0,52; p<0,001), а также с одышкой по шкале mMRC (r= -0,51; p<0,001). Умеренная отрицательная корреляция отмечена с УЗ-баллом, оцененным через 3 месяца после выписки (r= -0,39; p=0,007). Новыми значимыми факторами, появившимися к 6-му месяцу, стали показатели эмоционального статуса. Выявлены достоверные отрицательные корреляции с уровнем астении (r= -0,31; p=0,04), с уровнем депрессии (r= -0,54; p<0,001), а также ситуационной тревожностью (r= -0,45; p=0,002).

Таблица 27 – Результат корреляционного анализа дистанции 6-МТ с клинико-лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с COVID-19 через 6 месяцев после выписки

Показатели	r (Спирмен)	*p*
Borg в покое, балл	-0,49	<0,001
Borg после нагрузки, балл	-0,52	<0,001
mMRC, балл	-0,51	<0,001
УЗ-балл через 3 мес. после выписки	-0,39	0,007
Астения, балл	-0,31	0,04
Оценка по шкале Бека, балл	-0,54	<0,001
Ситуационная тревожность, балл	-0,45	0,002

Корреляционный анализ депрессии с рядом клинико-инструментальных показателей у пациентов через 6 месяцев после COVID-19 выявил статистически значимые связи (Таблица 28). Наиболее сильные выявлены с возрастом, пройденной дистанцией в 6-МТ и ситуационной тревожностью.

Таблица 28 – Корреляция депрессии с клинико-инструментальными показателями у пациентов, перенесших COVID-19, через 6 мес. после выписки из стационара

Параметры	r (Спирмен)	*p*
Возраст, полных лет	0,52	0,02
Дистанция 6-МТ, м	-0,54	<0,001
TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст	0,31	0,04
Ситуационная тревожность, балл	0,74	<0,001
Астения, балл	0,4	0,004

Ситуационная тревожность имела отрицательную корреляционную связь с дистанцией 6-МТ (r= -0,45; p=0,002), положительную связь с депрессией (r= 0,74; p<0,001). Ситуационная тревожность и астения значимо коррелировали между собой (r=0,4; p=0,005). Астения положительно коррелировала с одышкой по шкале mMRC (r=0,28; p=0,03), депрессией (r= 0,4; p=0,004), отрицательно – с дистанцией 6-МТ (r= -0,31; p=0,04) и с сатурацией в покое до 6-МТ (r= -0,3; p=0,04).

Построена модель для оценки общего УЗ-балла через 6 месяца после выписки на основе данных, полученных при госпитализации. В итоге в модель вошли три статистически значимых предиктора (Таблица 29). Детальные результаты анализа представлены в приложении В.

Таблица 29 – Результаты моделирования баллов УЗИ через 6 месяцев после выписки из стационара, применялась линейная регрессия (n=41)

Predictors	*b*	*95% ДИ*	*p*
(Intercept)	-7,15	-11,43 – -2,86	0,002
Общий УЗ-балл в стационаре	0,44	0,25 – 0,62	<0,001
СДЛА в стационаре	0,10	0,03 – 0,17	0,004
Сахарный диабет	1,88	0,01 – 3,82	0,048
R^2	0,52		
MAE	1,85		

Примечание: b – коэффициенты уравнения линейной регрессии, ДИ – доверительный интервал для коэффициентов, p – статистическая значимость для каждого предиктора, R^2 – коэффициент детерминации, MAE – средняя абсолютная ошибка

Коэффициент детерминации (R^2), рассчитанный на обучающей выборке, составил 0,52, а при оценке методом кросс-валидации — 0,50 (0,19) (Таблица 30). Средняя абсолютная ошибка (MAE) на обучающей выборке составила 1,85 балл, а на валидационных выборках – 2,02 (0,52).

Таблица 30– Результаты кросс-валидации (перекрестная проверка с повторным выбором - 5 выборок, 3 повторения) модели прогнозирования общего УЗ-балла легких через 6 месяца после выписки

Повторение	Выборка	R^2	MAE
1	1	0,63	2,12
1	2	0,32	2,15
1	3	0,52	1,43
1	4	0,73	1,40
1	5	0,09	3,13
2	1	0,36	2,77
2	2	0,59	2,41
2	3	0,55	2,00
2	4	0,68	1,58
2	5	0,55	1,22
3	1	0,14	2,24
3	2	0,48	2,31
3	3	0,54	2,04
3	4	0,47	1,76
3	5	0,72	1,78
M(SD)		0,50(0,19)	2,02(0,52)

В результате проверки предпосылок применения метода линейной регрессии не было выявлено существенных нарушений: распределение остатков не отличалось от нормального, дисперсия была постоянной, выбросов не наблюдалось – Рисунок 18.

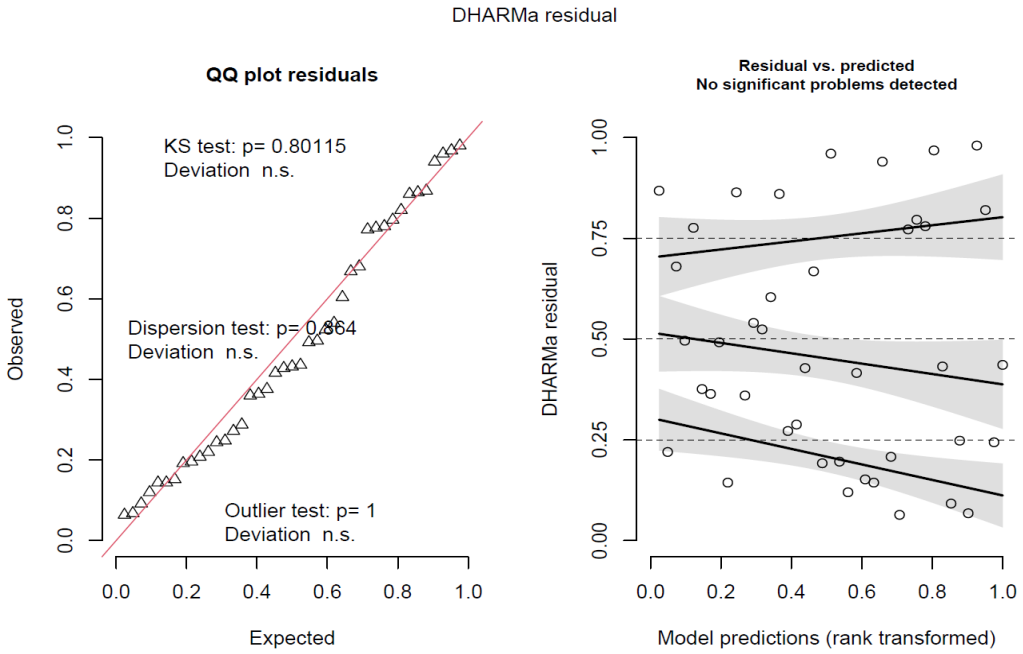


Рисунок 18 – Проверка статистических предпосылок применения линейной регрессии для модели прогноза общего УЗ-балла легких через 6 месяцев после выписки

Результаты анализа показали согласованность направлений влияния факторов в многофакторной и однофакторной моделях, взаимосвязь количественных показателей представлена на Рисунках 19-20. С учетом влияния остальных факторов, включенных в многофакторную модель, увеличение оценки по УЗИ во время госпитализации на 1 балл ассоциировалось с увеличением результатов УЗИ через 6 месяцев на 0,44 [95%ДИ: 0,25-0,62] балла, увеличение СДЛА на 1 мм рт. ст. ассоциировалось с увеличением баллов УЗИ через 6 месяцев на 0,10 [95%ДИ: 0,03-0,17] баллов, наличие СД было ассоциировано с более высокими баллами по УЗИ через 6 месяцев (на 1,88 [95%ДИ: 0,01-3,82] балла по сравнению с отсутствием СД при прочих равных).

.

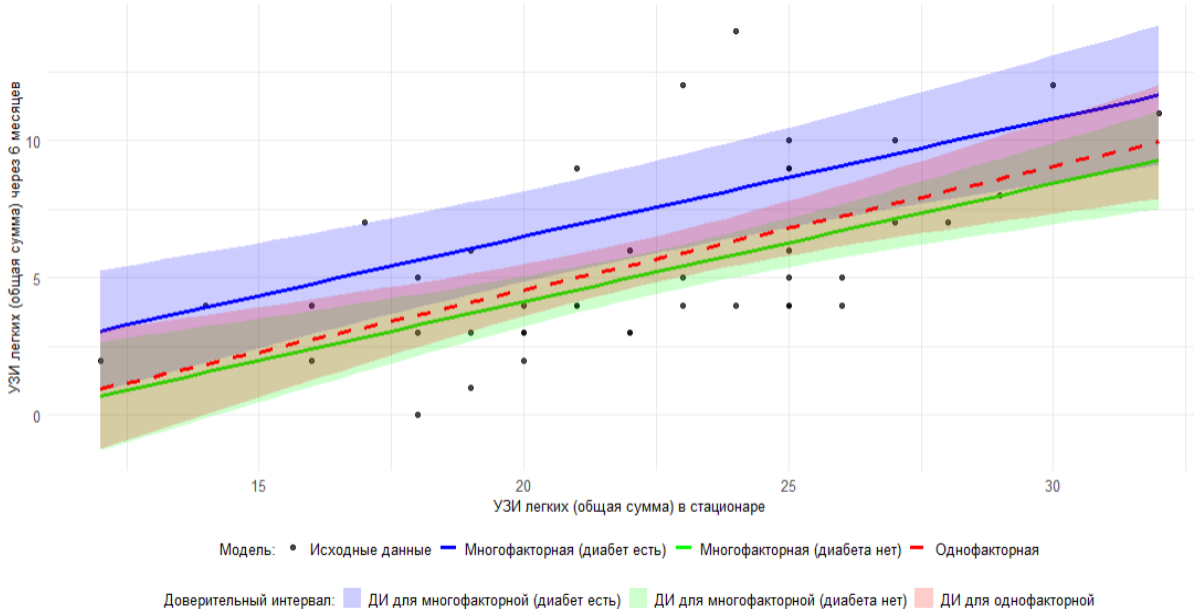


Рисунок 19 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь общего УЗ-балла при госпитализации с общим УЗ-баллом через 6 месяца после выписки

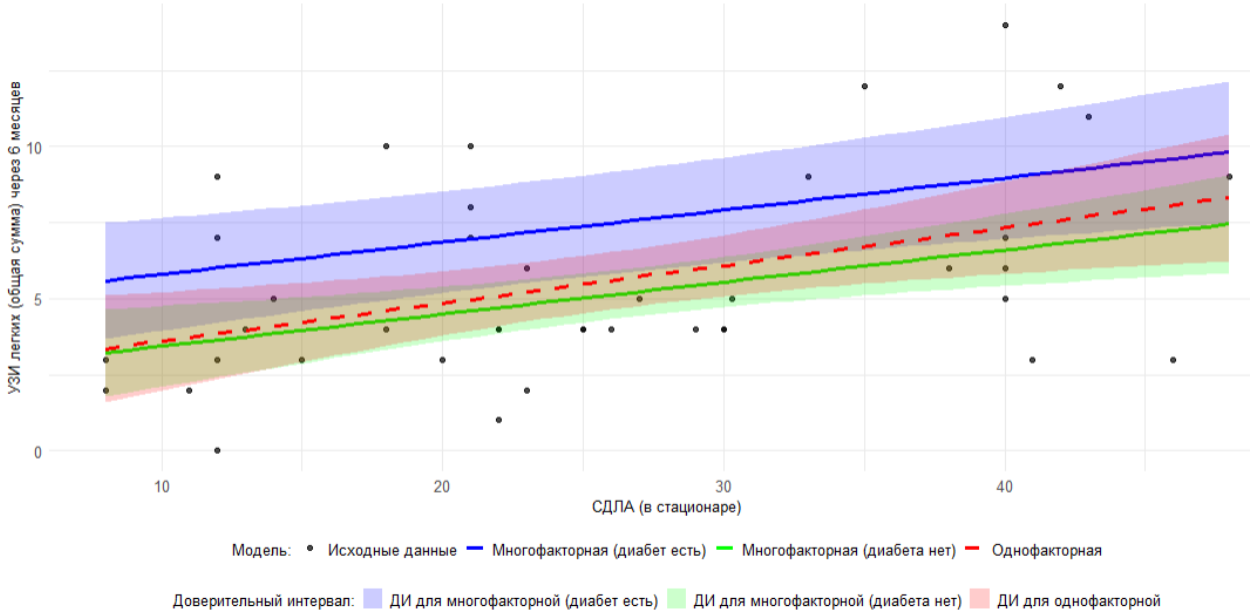


Рисунок 20 – Однофакторная и многофакторная взаимосвязь СДЛА при госпитализации с общим УЗ-баллом через 6 месяца после выписки

3.2.3. Через 2 года после выписки

Через 2 года после выписки из стационара обследованы 34 пациента, по 17 (50%) мужчин и женщин, медиана возраста составила 67,0 [63,0-74,0] лет. Аттриция в когорте

составила 42,4% (n=25), включая: летальные исходы - 5 (8,5%), отказ от участия в исследования - 14 (23,7%), потерю связи с исследователем - 6 (10,2%).

Бодиплетизмография и оценка диффузионная способности легких проводилась 10 пациентам. Через 2 года выявлено снижение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70% у 1/10 пациентов, ФЖЕЛ <80% от должной величины – у одного пациента, $ОФВ_1$<80% от должной величины – у 2/10 пациентов, DLco <80% от должной величины у 3/10 пациентов. Доля пациентов со снижением хотя бы одного из показателей вентиляции легких было зарегистрировано у 3 из 10 пациентов.

Через 2 года тревожность и астения наблюдалась у всех пациентов. Депрессия по шкале Бека была зарегистрирована у 12 (35,3%) пациентов, из которых у 8 (23,5%) наблюдалась депрессия легкой степени, у 4 (11,8%) – умеренной; пациентов с выраженной и тяжелой депрессией не наблюдалось (Таблица 31).

Таблица 31 – Клинико-функциональные параметры взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 2 года после выписки из стационара

Показатели	**Me [Q_1-Q_3]**
Общий УЗ-балл	0 [0-2]
$ОФВ_1$, %	97 [80-112]
ФЖЕЛ, л	3,49 [2,96-4,06]
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	85 [71,4-87,8]
DLco, %	97 [68,5-116,0]
Оценка по шкале Бека, балл	7,5 [3 -12]
Доля пациентов с депрессией, в т.ч.: -легкой степени -умеренной степени	12 (35,3%) 8 (23,5%) 4 (11,8%)
Оценка по шкале Спилбергера-Ханина, балл	39,5 [33,0 - 45,3]
Доля пациентов с ситуационной тревожностью, в т.ч.: -низкая -умеренная -высокая	34 (100%) 3 (8,8%) 22 (64,7%) 9 (26,5%)
Оценка по шкале MFI-20, балл	59,5 [52,8 – 63,0]

УЗ признаки остаточных структурных изменений легких (паттерны B1 и/или C1) выявлены у 15 (44,1%) пациентов, преимущественно в задне-базальных сегментах (R6 - 20,6%, L6 -14,7%). Изменения, соответствующие B2-B3 и C2-C3, не регистрировались (Таблица 32).

Таблица 32 – Частота встречаемости изменений по зонам сканирования при УЗИ легких через 2 года после выписки у пациентов перенесших COVID-19

Легкое	Отделы	УЗ-зона	B-профиль			C-профиль		
			B1	B2	B3	C1	C2	C3
Правое	передние	R1	8,8%	0	0	5,9%	0	0
		R2	8,8%	0	0	5,9%	0	0
	боковые	R3	0	0	0	0	0	0
		R4	5,9%	0	0	5,9%	0	0
	задние	R5	11,8%	0	0	5,9%	0	0
		R6	20,6%	0	0	20,6%	0	0
Левое	передние	L1	5,9%	0	0	0	0	0
		L2	5,9%	0	0	0	0	0
	боковые	L3	2,9%	0	0	0	0	0
		L4	8,8%	0	0	11,8%	0	0
	задние	L5	8,8%	0	0	5,9%	0	0
		L6	14,7%	0	0	2,9%	0	0

При сравнительном анализе динамика общего УЗ-балла легких между 6-месячным (5,5 [3,8-8,3]) и 2-летним (0 [0-2]) периодами наблюдения выявлена статистически значимая положительная динамика (p<0,001). Для углубленного анализа отдаленных последствий все пациенты (n=34) были разделены на две группы на основании данных УЗИ легких через 2 года после выписки: Группа 1 (n=15) — пациенты с остаточными изменениями (общий УЗ-балл ≥1) и Группа 2 (n=19) — пациенты с полным разрешением изменений по УЗИ (общий УЗ-балл=0). Сравнительное описание групп представлено в Таблице 33.

При госпитализации пациенты Группы 1 характеризовались значимо более высокими уровнями ИЛ-6 (293,7 [92,4-1000] против 27,2 [18,1-50,1] в группе 2), а также больший объем поражения легких по данным УЗИ (25 [23-29] против 20 [18-23] в группе 2). Сатурация при госпитализации имела тенденцию к более низким значениям в Группе 1 - 92% [91-93] против 94% [92-95] в Группе 2, потребность в НИВЛ отмечалась только в Группе 1.

Через 3 месяца после выписки у пациентов Группы 1 сохранялось значимое снижение толерантности к физической нагрузке. Через 6 месяцев наблюдения у пациентов Группы 1 регистрировался больший объем поражения легких по УЗИ.

Таблица 33 – Сравнительная характеристика пациентов с изменениями и без изменений легочной ткани по данным УЗИ через 2 года после перенесения COVID-19 пневмонии

Параметры	**Группа 1** (n=15) Общий УЗ-балл ≥1	**Группа 2** (n=19) Общий УЗ-балл=0	***p***
Возраст, лет	67 [61-72]	64[61-71]	0,537
Вес, кг	90 [85-95]	84 [70-87]	**0,017**
ИМТ, кг/м2	31,6 [30,2-33,1]	27,1[25,3-30,1]	**0,003**
КТ ОГК при госпитализации, степень поражения	2 [2-3]	2 [2-3]	0,73
SpO_2 при госпитализации, %	92 [91-93]	94 [92-95]	0,08
Лабораторные показатели: С-РБ, мг/л Д-димер, нг/мл ИЛ-6, пг/мл	 98,8 [63,2-129,4] 1338 [372-2396] 293,7 [92,4-1000]	 62,0 [38,9-86,4] 609 [384-728] 27,2 [18,1-50,1]	 0,096 0,147 **0,014**
Длительность госпитализации, дни	10 [7-17]	7 [6-9]	0,12
НПО, кол-во пациентов	8 (53,3%)	5 (26,3%)	-
ВПО, кол-во пациентов	2 (13,3%)	2 (10,5%)	
НИВЛ, кол-во пациентов	4 (26,7%)	0	
Клинико-инструментальные параметры во время стационара			
Параметры Эхо-КГ: Sпп, см2 СДЛА, мм рт.ст. TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст.	 16,7 [15,2-18,2] 33,0 [20,0-40,0] 0,85 [0,57-1,49]	 15,1 [14,0-17,0] 23,0 [12,0-30,3] 0,87 [0,55-1,77]	 **0,047** 0,24 0,76
Общий УЗ-балл	25 [23-29]	20 [18-23]	**0,001**
Дистанция, метр	200 [80-290]	220 [180-320]	0,22
ΔSpO_2, %	4 [2-6]	2 [0-4]	0,16
Депрессия, кол-во пациентов	14,7% (5/34)	26,5% (9/34)	0,47
Ситуационная тревожность, балл	41 [34-45,0]	40 [35-45]	1,0
Астения, балл	63 [62-67]	64 [60-68]	0,95
Клинико-инструментальные параметры через 3 мес после выписки			
Параметры Эхо-КГ: Sпп, см2 СДЛА, мм рт.ст. TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст	 16,3 [12,7-18,0] 28,5 [12,8-34,0] 0,77 [0,64-1,89]	 15,0 [13,4-16,0] 25,0 [12,0-32,0] 0,88 [0,60-1,75]	 0,49 0,65 0,79
Общий УЗ-балл	16 [12-21]	13 [10-16]	0,06
Дистанция, метр	370 [280-460]	450 [380-520]	**0,02**
ΔSpO_2, %	1 [0-3]	0 [0-2]	0,3
Депрессия, кол-во пациентов	8,8% (3/34)	17,6% (6/34)	0,56

Продолжение Таблицы 33:

Оценка по шкале Бека, балл	5 [1-9]	6 [3-10]	0,56
Ситуационная тревожность, балл	34 [32-38]	37 [34-44]	0,15
Астения, балл	55 [51-64]	54 [50-58]	0,45
DLco, менее 80%	6/21	4/21	-
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, менее 70%	3/18	0/18	-
Клинико-инструментальные параметры через 6 мес после выписки			
Параметры Эхо-КГ: Sпп, см2 СДЛА, мм рт.ст. TAPSE/СДЛА, мм/мм рт.ст	 17,1 [15,0-19,0] 29,5 [15,8-33,5] 0,72 [0,56-1,35]	 14,4 [13,0-17,4] 26,0 [10,0-31,0] 0,79 [0,61-1,8]	 **0,03** 0,23 0,51
Общий УЗ-балл	8 [6-12]	4 [3-5]	**<0,001**
Дистанция, метр	425 [322,5-547,5]	500 [450-540]	0,23
ΔSpO_2, %	1 [-1-2]	0 [-1-0]	0,08
Депрессия, кол-во пациентов	14,7% (5/34)	17,6% (6/34)	0,45
Оценка по шкале Бека, балл	4 [0-15]	5 [4-11]	0,45
Ситуационная тревожность, балл	35 [30-47]	36 [30-50]	0,78
Астения, балл	60 [51-73]	53 [44-62]	0,24
DLco, менее 80%	5/10	1/10	-
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, менее 70%	2/10	0/10	-
Клинико-инструментальные параметры через 2 года после выписки			
Депрессия, кол-во пациентов	14,7% (5/34)	20,6% (7/34)	0,52
Оценка по шкале Бека, балл	6 [1-14]	9 [4-10]	0,51
Ситуационная тревожность, балл	40 [33-49]	39 [33-42]	0,45
Астения, балл	62 [55-63]	58 [52-63]	0,41
DLco, менее 80%	2/10	1/10	-
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ, менее 70%	1/10	0/10	-

Через 2 года снижение DLco<80% было подтверждено у 3 из 10 обследованных пациентов (Таблица 34). Все трое пациентов имели низкую сатурацию при поступлении, высокий С-РБ и Д-димер, а также высокие баллы по УЗИ легких при выписке.

Таблица 34 – Характеристика пациентов со сниженной диффузионной способностью легких через 2 года после выписки

Параметры	Пациент-1 Женщина	Пациент-2 Женщина	Пациент-3 Мужчина
Возраст, лет	67	70	77
ИМТ, кг/м2	31,1	32,8	27,1
SpO_2 при госпитализации	86	89	88
КТ ОГК при госпитализации, степень поражения	3	2	4
Лабораторные показатели: С-РБ, мг/л Д-димер, нг/мл	 24,7 1638	 109,6 6665,5	 87,3 721
Максимальный уровень кислородной поддержки	НИВЛ	НПО	ВПО
DLco через 3 мес, %	87	65	55
DLco через 2 г, %	66	63	59
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ через 2 г, %	85	71	71
Эмоциональный статус через 2 г. после выписки: Оценка по шкале Бека, балл Астения, балл Ситуационная тревожность, балл	 16 64 45	 14 62 54	 12 60 30
Дистанция, м: Стационар Через 3 мес. Через 6 мес.	 20 220 400	 100 280 360	 150 480 520
Общий УЗ-балл: Стационар Через 3 мес. Через 6 мес. Через 2 года	 30 13 7 3	 25 21 10 8	 32 18 11 0

Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между общим УЗ-баллом через 2 года и ИМТ (r=0,45; *p*=0,007), а также исходным УЗ-баллом при выписке (r=0,52; *p*=0,002). Обнаружена обратная корреляция между УЗ-баллом через 2 года и уровнем сатурации при госпитализации (r= -0,34; *p*=0,047) (Таблица 35).

Таблица 35 – Корреляция УЗ-балла и клинико-инструментальных показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 2 года после выписки из стационара

Параметры	r (Спирмен)	*p*
Вес, кг	0,38	0,04
ИМТ, кг/м2	0,45	0,007
SpO_2 при госпитализации, %	-0,34	0,047
УЗ-балл при выписке	0,52	0,002

При обследовании пациентов через 2 года у 12 (32,3%) выявлена депрессия. Для последующего анализа все пациенты были разделены на две группы: пациенты с депрессией через 2 года (Группа 1, n=12) и без депрессии (Группа 2, n=22). У пациентов Группы 1 отмечалась более низкая сатурация при госпитализации (92,5 % [89,5- 95,0] в Группе 1 против 95% [92-95] в Группе 2). Группа 1 характеризовалась значимо более высокими баллами астении через 3 и 6 месяцев наблюдения (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей у пациентов с депрессией и без нее через 2 года после выписки

Параметры	**Группа 1** (n=12)	**Группа 2** (n=22)	***p***
Возраст, лет	64 [61-69]	66 [61-72]	0,61
Пол, кол-во женщин	8/12	9/22	-
Вес, кг	86 [84-90]	85 [80-90]	0,82
ИМТ, кг/м2	31 [27,8-32,3]	29 [25,7-31,6]	0,345
SpO_2 при госпитализации, %	92,5 [89,5-95]	95 [92-95]	**0,04**
Лабораторные показатели: С-РБ, мг/л Д-димер, нг/мл	 79,8 [32,4-128,5] 728 [404-1372]	 82,8 [37,8-99,2] 508 [362-1125]	 0,99 0,56
Длительность симптомов до госпитализации, дни	10 [6,5-12,5]	7,5 [6-9]	**0,048**
Длительность госпитализации, дни	10 [7-13]	7,5 [6-10]	0,26
Клинико-инструментальные параметры во время стационара			
Общий УЗ-балл	24 [20,5-27,5]	22 [20-25]	0,36
Дистанция, метр	200 [165-285]	220 [100-320]	0,99
Оценка по шкале Бека, балл	11 [8-16]	9 [2-10]	**0,048**
Ситуационная тревожность, балл	42,5 [39,5-44,0]	39,5 [34,0-45,0]	0,25
Астения, балл	67 [63-69]	64 [62-65]	0,11
Клинико-инструментальные параметры через 3 месяца после выписки			
Общий УЗ-балл	15,5 [12,5-16,5]	14 [10-17]	0,444
Дистанция, метр	430 [350-510]	430 [370-460]	0,79
Оценка по шкале Бека, балл	10 [5,5-12]	4 [1-8]	**0,07**

Продолжение Таблицы 36:

Ситуационная тревожность, балл	37 [34-44,5]	35 [32-39]	0,146
Астения, балл	59 [54-65]	53 [50-56]	**0,023**
Клинико-инструментальные параметры через 6 месяцев после выписки			
Общий УЗ-балл	5,5 [4,5-7,5]	5 [3-9]	0,736
Дистанция, метр	425 [360-520]	500 [450-540]	0,29
Оценка по шкале Бека, балл	11,5 [8-15,5]	4 [7-11]	**0,002**
Ситуационная тревожность, балл	46,5 [37,0-57,0]	32,5 [30,0-44,0]	**0,01**
Астения, балл	65,5 [56,6-70,5]	53 [44-60]	**0,005**
Клинико-инструментальные параметры через 2 года после выписки			
Общий УЗ-балл	0 [0-2]	0 [0-2]	0,845
Оценка по шкале Бека, балл	13 [11-17]	4 [1-7]	**<0,001**
Ситуационная тревожность, балл	41,5 [35,0-51,0]	37,5 [33,0-41,0]	0,245
Астения, балл	61 [52-63]	58,5 [53,0-62,0]	0,631

Для детального анализа все пациенты (n=34) были разделены на 4 группы в зависимости от динамики депрессии в течение двух лет наблюдения:

- Группа А– устойчивая депрессия – наблюдалась у 6 пациентов в течении 2 лет наблюдения (n=6).
- Группа В – разрешившаяся депрессия. Депрессия была в стационаре, через 3 мес. после выписки, но к 2 годам разрешилась (n=9).
- Группа С – поздняя депрессия- депрессии не было на ранних этапах наблюдения, но она появилась через 6 месяцев или к 2 годам (n=5).
- Группа D – без депрессии- пациенты, у которых не было депрессии за весь период наблюдения (n=14).

Наибольший клинический интерес представляют пациенты с устойчивой депрессией (Группа А). При госпитализации у них отмечалась более низкая сатурация, более высокие уровни С-РБ и Д-димера (Таблица 37).

Таблица 37 – Сравнительная характеристика клинико-функциональных показателей у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от динамики депрессивной симптоматики в течение 2 – летнего периода наблюдения

Параметры	**Группа A** (n=6)	**Группа B** (n=9)	**Группа C** (n=5)	**Группа D** (n=14)
Возраст, лет	69 [64-72]	70 [61-72]	64 [61-64]	64 [60-71]
Женщины	5/6	3/9	3/5	6/14
Вес, кг	85 [84-86]	81 [75,0-87,5]	88 [86-90]	86 [84-90]
ИМТ, кг/м2	32 [30,8-33,8]	26,4 [24,8-30,4]	29,7 [28,4-31,1]	29,7 [27,4-31,6]
SpO_2 при госпитализации, %	92 [89-95]	95 [92-95]	92 [90-93]	95 [94-96]
Лабораторные показатели: С-РБ, мг/л	117,8 [87,3-130,9]	37,5 [21-80]	40 [24,7-72,3]	89,5 [45,0-132,8]
Д-димер, нг/мл	728 [609-1105]	382 [247-482]	906 [541-1638]	689 [467-1799]
Длительность симптомов до госпитализации, дни	10 [7-12]	9 [6-10]	9 [6-10]	7 [6-8]
Длительность госпитализации, дни	9 [7-11]	7 [6 -9]	13 [12-13]	7,5 [6-10]
НПО, кол-во пациентов	3/6	1/9	3/5	6/14
ВПО, кол-во пациентов	1/6	2/9	1/5	0/14
НИВЛ, кол-во пациентов	0/6	0/9	1/5	3/14
Общий УЗ-балл: Стационар	25,5 [19-29]	22 [20-24]	23 [22-25]	21,5 [19-26]
Через 3 мес.	16,5 [15-18]	13 [12-16]	15 [13-16]	13 [9-17]
Через 6 мес.	7,5 [5-10]	6 [4-11,5]	5 [4-6]	5 [3-8]
Через 2 года	0 [0-2]	0 [0-2]	1 [0 -2]	0,5 [0-2]
Дистанция, м: Стационар	220 [150-280]	220 [160-360]	200 [180-200]	230 [100-290]
Через 3 мес.	420 [340-480]	450 [400-480]	380 [360-540]	415 [370-460]
Через 6 мес.	370 [360-520]	520 [415-570]	450 [400-570]	500 [450-520]
Оценка по шкале Бека, балл: Стационар	16 [15-17]	10 [10-12]	8 [4-8]	4 [1-9]
Через 3 мес.	12 [10-13]	8 [5-9]	6 [5-7]	2[0-4]
Через 6 мес.	13,5 [9-16]	5 [4-11]	11 [10-13]	2 [1-4]

Продолжение Таблицы 37:

Через 2 года	13 [12-18]	7 [6-9]	12 [10-14]	2,5 [1-5]
Ситуационная тревожность, балл: Стационар	43[42-45]	40 [35-42]	41 [41-43]	37,5[33-45]
Через 3 мес.	40 [34-50]	34 [32-36]	38 [34-39]	35,5[32 -39]
Через 6 мес.	50 [38-59]	35 [32-45]	47 [46-56]	30 [29-44]
Через 2 года	38,5 [32-53]	35 [33-40]	45 [42-49]	37,5 [33-42]
Астения, балл: стационар	67 [64-70]	63 [62-65]	67 [64-67]	64 [62-67]
Через 3 мес.	57 [54-65]	55 [50-58]	64 [60-65]	53 [50-54]
Через 6 мес.	65,5 [62-68]	53 [46-60]	67 [60- 73]	53 [42-60]
Через 2 года	62,5 [60-63]	61 [51-63]	56 [55 -63]	57 [53-62]

При сравнении астении через 2 года после выписки с госпитальным периодом наблюдалась статистически значимая положительная динамика (медиана 59,5 [52,8-63,0] против 64 [62-67,3] баллов соответственно; $p<0,001$). Уровень ситуационной тревожности остался стабильно высоким и не отмечалось значимой динамики - (40,5 [34,6- 45] баллов при выписке против 39,5 [33-45,3] через 2 года (таблица 38).

Таблица 38 – Сравнительный анализ эмоционального статуса

Показатели	Стационар (n=34)	2 года после выписки (n=34)	*p*
Оценка по шкале Бека, балл	9 [4-11]	7,5 [3-12]	0,24
Ситуационная тревожность, балл	40,5 [34,6- 45]	39,5 [33-45,3]	0,71
Астения, балл	64 [62-67,3]	59,5 [52,8-63,0]	<0,001

При проведении корреляционного анализа между полученными баллами по шкале Бека через 2 года и рядом клинико-инструментальных параметров, выявлено наличие значимых корреляционных связей. Наибольшая сила связи была обнаружена между баллом по шкале Бека через 2 года и показателями астении и депрессии, оцененными на более ранних этапах наблюдения, также обнаружена обратная корреляция с уровнем сатурации при госпитализации. (Таблица 39).

Таблица 39 – Корреляционная связь баллов по шкале Бека и клинико-инструментальных показателей у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 через 2 года после выписки из стационара

Параметры	r (Спирмен)	p
SpO_2 при госпитализации, %	-0,38	0,03
Астения через 6 мес после выписки	0,61	<0,001
Ситуационная тревожность через 6 мес	0,46	0,006
Депрессия через 6 мес	0,59	<0,001
Астения через 3 мес	0,49	0,004
Депрессия через 3 мес	0,6	<0,001
Астения в стационаре	0,38	0,03
Депрессия в стационаре	0,6	<0,001

Для показателя ситуационной тревожности через 2 года была выявлена положительная корреляция с ИМТ (r=0,35; *p*=0,04). Астения через 2 года имела статистически значимую корреляционную связь с ситуационной тревожность в стационаре (r= 0,37; *p*=0,03).

В течение двухлетнего периода наблюдения в исследуемой когорте было зарегистрировано 5 летальных исходов (8,5% от исходных 59 пациентов). Клинико-инструментальная характеристика данных пациентов в остром периоде заболевания представлена в Таблице 40.

Таблица 40 – Клинико-инструментальные показатели острого периода у пациентов с летальным исходом в течение 24 месяцев

Показатели	**Пациент 1**	**Пациент 2**	**Пациент 3**	**Пациент 4**	**Пациент 5**
Возраст, лет	71	67	69	66	75
Пол	муж	жен	муж	муж	жен
Вес, кг	100	80	70	80	55
Основное коморбидное заболевание	ГБ, ИБ, СД2, ХОБЛ	ГБ,	ГБ,	-	ГБ, СД
SpO_2 при госпитализации, %	91	91	93	85	94
КТ ОГК при госпитализации, степень	3	3	2	4	3

Продолжение Таблицы 40:

Лабораторные показатели: С-РБ, мг/л Д-димер, нг/мл	 273,7 7500	 134 27787	 146 5346	 32,9 686	 63 664
Длительность госпитализации, дни	15	4	16	5	9
Инструментальные показатели при выписке					
SПП, см2	21,5	14,8	16,3	18,2	11
TAPSE, мм	23	23	24	26	20
СДЛА, мм. рт. ст	50	34	18	35	12
Общий УЗ-балл	28	27	27	25	25
Эмоциональный статус при выписке					
Депрессия, балл	0	21	10	22	22
Ситуационная тревожность, балл	57	42	39	47	57
Астения, балл	55	66	62	65	70
Причина смерти	ОЛЖ с отеком легких	ТЭЛА	Не известна	ТЭЛА	ОНМК

3.3. Анализ систематичности выбывания из исследования

Исходная группа пациентов (n=59) была разделена на две группы: группа 1 (n=34) - те, кто завершил 2-х летний период наблюдения, группа 2 (n=25) – пациенты, выбывшие на разных этапах (отказ от участия или потеря связи с исследователем). Целью анализа было оценить, отличались ли выбывшие пациенты от оставшихся по тяжести состояния в остром периоде, что могло бы внести смещение в отдаленные результаты. Сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей в остром периоде заболевания не выявил статистически значимых различий между группами (Таблица 41).

Отсутствие значимых различий между группами позволяет считать когорту пациентов, завершивших исследование, репрезентативной для исходной популяции и свидетельствует об отсутствии выраженного систематического смещения, связанного с выбыванием.

Таблица 41 – Сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей пациентов, завершивших и не завершивших исследование

Показатели	**Группа 1 (n=34)**	**Группа 2 (n=25)**	***p***
Возраст, лет	64,5 [61,0-71,3]	65 [56-70,5]	0,45
Мужчины, кол-во пациентов	17	10	-
Вес, кг	86 [81-90]	84 [71,0-95,5]	0,57
ИМТ, кг/м2	29,9 [26,6-32,1]	31,8[26,3-33,8]	0,56
SpO_2 при госпитализации, %	92 [91-95]	93[91-95]	0,77
КТ ОГК при госпитализации, кол-во пациентов: 2 степени 3 степени 4 степени	 20 11 3	 17 7 1	-
Лабораторные показатели: С-РБ, мг/л Д-димер, нг/мл	 82,8 [37,7 -121,2] 620 [359-1178]	 96,5 [35,8-167,0] 980 [357 -1913]	 0,29 0,23
Длительность госпитализации, дни	8 [6-13]	9 [6-10]	0,31
НПО, кол-во пациентов	13	10	0,26
ВПО, кол-во пациентов	4	3	
НИВЛ, кол-во пациентов	4	0	
Общий УЗ-балл	22,5 [20-26]	24 [21-25]	0,96
Депрессия, балл	9 [4-11]	10 [4-16]	0,47
Ситуационная тревожность, балл	40,5 [35-45]	42 [39-47]	0,22
Астения, балл	64 [62-67]	64 [62-67]	0,91

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное проспективное наблюдательное когортное исследование было направлено на оценку отдаленных последствий COVID-19 у госпитализированных взрослых пациентов с двусторонним поражением легких.

Ключевыми особенностями нашего исследования являются длительный период наблюдения (24 месяца), использование апробированного во время пандемии COVID-19 протокола УЗИ легких для динамической оценки структурных изменений и одновременный анализ физического и эмоционального статуса пациентов.

В работе предпринята попытка провести комплексную оценку долгосрочных последствий COVID-19, выявить взаимосвязи между течением острого периода заболевания с восстановлением различных функциональных показателей и эмоциональных нарушений с определением ключевых предикторов ПКС.

К настоящему времени накоплен значительный объем данных о ПКС. Однако исследований, прослеживающих динамику мультисистемных нарушений на протяжении 2 лет и более, включая УЗИ легких, остаются единичными как в международной, так и в отечественной научной литературе. Подавляющее большинство международных когортных исследований ограничиваются периодом наблюдения до 12 месяцев [40,83,99,127,153]. Данные о динамике клинико-инструментальных показателей в интервале от 1 до 2 лет, в свою очередь, немногочисленны и, как правило, затрагивают оценку лишь одной или двух систем организма [17,35,57,85].

В России также проводятся исследования отдаленных последствий COVID-19. Результаты наблюдательной программы «Таргет-вип», представленные НМИЦ терапии и профилактической медицины, включают оценку исходов в течении 24 месяцев после стационарного лечения [181]. Существует ряд работ, посвященных оценке структурно-функционального состояния легких с использованием КТ ОГК в сроки до 3 месяцев [182] и в течении года после перенесенного заболевания [183]. Состояние сердечно сосудистой системы изучалась в течении 7 месяцев наблюдения [184], в том числе с применением МРТ сердца [185]. Кроме того, среди российских пациентов проводилась оценка психического статуса [186], в том числе в группах коморбидных больных [187].

Однако в доступных литературных источниках не обнаружено российских исследований, которые бы применяли УЗИ легких на протяжении двухлетнего периода,

сочетая его с одновременной комплексной оценкой функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, эмоционального статуса, показателей толерантности к физической нагрузке и параметров Эхо-КГ.

4.1. Роль ультразвукового исследования легких в оценке и прогнозировании отдаленных последствий COVID-19

Как показывают исследования, пандемия COVID-19 способствовала значительному росту интереса к использованию УЗИ легких не только для диагностики острой фазы COVID-19-ассоциированного поражения легких, но и для динамического мониторинга за пациентами [23,40,188]. В отличии от КТ ОГК, применение которой для многократного контроля ограничено лучевой нагрузкой и доступностью, УЗИ легких представляет собой удобный инструмент для длительного наблюдения за больными благодаря своей неинвазивности, портативности и воспроизводимости результатов [87,189]. При этом УЗИ легких отличается сопоставимой с лучевыми методами исследования диагностической точностью [40].

В нашем исследовании использовался 12-зональный протокол с детальной балльной оценкой B- и C-профилей, основанный на исследованиях Soldati и соавт. [24]. Он позволяет не только констатировать наличие патологических изменений в легких, но и количественно оценивать объем поражения и динамику изменений.

В исследовании Demi и соавт., включавшем 220 пациентов с COVID-19 и поражением легких, сравнивались 5 протоколов визуализации, основанных, соответственно, на 4, 8, 10, 12 и 14 областях сканирования с целью выбора оптимального подхода с точки зрения временных затрат и информативности [22]. Протокол УЗИ легких с 12 зонами сканирования оказался оптимальным для выявления специфических УЗ паттернов при COVID-19, в том числе в отдаленном периоде наблюдения.

Полученные нами результаты демонстрируют четкую положительную динамику регресса остаточных изменений легочной ткани в течении периода наблюдения: общий УЗ-балл на момент госпитализации составлял 23,0 [20,0-25,0], последовательно снижаясь до 14 [11-16], 5 [4,0-8,8] и 0 [0-2] баллов через 3, 6 и 24 месяца, соответственно. Динамика УЗ-изменений подтверждает гипотезу о медленном, но потенциально почти полном разрешении изменений в легких у значительной части пациентов, перенесших COVID-19

даже в случае исходно выраженного объема поражения. В тоже время минимальные изменения (преимущественно паттерны B1и C1 в базальных отделах легких) сохранялись у 44,1% пациентов нашей когорты, что важно учитывать в дальнейшем при интерпретации “находок” в грудной клетке при проведении профилактических обследований и/или развитии повторных пневмоний.

Преимущественная локализация изменений в базальных отделах легких, выявленная в нашем исследовании, согласуется с данными цитировавшегося ранее исследования Demi и соавт. [22].

Наличие остаточных изменений в легочной ткани после перенесенного COVID-19 также подтверждается по данным КТ ОГК. Так, в мета-анализе 15 исследований, выполненном Watanabe и соавт., патологические изменения в легочной ткани выявлены у 32,6% пациентов, перенесших COVID-19 через 12 месяцев после выздоровления, при этом они чаще встречались у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания [55].

Более позднее исследование с 2-летним наблюдением выявило фиброзоподобные изменения по данным КТ ОГК у 80/237 (33%) пациентов [190]. В работе Mennella и соавт. показано, что фиброзные изменения на КТ ОГК в отдаленном периоде чаще отмечались у пациентов с одышкой или снижением диффузионной способности легких [191].

Одним из результатом нашей работы является построение моделей, позволяющих установить ключевые факторы, ассоциированные с остаточными изменениями в легких по данным УЗИ после COVID-19. Построенные модели через 3 и 6 месяцев наблюдения объясняли 58% и 52% вариабельность исхода соответственно (R2 = 0,58 и R2 =0,52). Средняя абсолютная ошибка (MAE) на обучающей выборке составила 2,03 и 1,85 балла соответственно, на вилидационных выборках – 2,5 и 2,02 балла, что клинически приемлемо [180]. Основной целью построения моделей было выявления многофакторных ассоциаций, а для применения моделей именно для прогноза в реальной клинической практике обязательно требуется внешняя валидация.

В многофакторной модели через 3 месяца после выписки независимыми предикторами более выраженных изменений в легких по данным УЗИ являлись более высокий исходный УЗ-балл (b=0,32, p=0,013), более низкая сатурация при госпитализации (b= -0,68, p =0,006), более выраженная одышка по шкале mMRC (b=1,84, p=0,022) и более высокий уровень депрессии (b=0,16, p=0,038). Данный набор

предикторов указывает на мультифакторную природу отдаленных последствий в раннем периоде после COVID-19. Совместное влияние объема поражения/тяжести течения заболевания и эмоционального состояния пациента хорошо известны по ряду выполненных исследований [57,146]. Депрессия может опосредованного усугублять функциональные ограничения через снижение мотивации к реабилитации, астенизацию и катастрофизацию симптомов заболевания.

В многофакторную модель для оценки общего УЗ-балла легких через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 вошли ряд предикторов. Наряду с исходной тяжестью вовлечения легких, оцененной по УЗИ во время госпитализации (b=0,44; p<0,001), значимый вклад вносили повышение СДЛА (b=0,10; p=0,004) и наличие сопутствующего сахарного диабета (b=1,88; p=0,048). Полученные данные позволяют предположить, что отдаленные последствия COVID-19 формируются вероятнее всего под совместным влиянием нескольких патогенетических механизмов уже в острой фазе заболевания. К ним, в частности, относят прямое вирусное и воспалительное повреждение легочной ткани, а также воздействие на эндотелий. Прямое повреждение сосудистого эндотелия вирусом SARS-CoV-2 запускает каскад процессов: системное воспаление, гиперкоагуляцию и вазоконстрикцию [67,70]. В легких это приводит к формированию микротромбов и может проявляться повышением СДЛА [99,102]; 3. Системные метаболические нарушения, ассоциированные с сахарным диабетом, усугубляют эндотелиальную дисфункцию и влияют на восстановления легочной ткани [192,193].

Дополнительно в исследовании пациенты были стратифицированы на две группы на основании данных УЗИ легких через 2 года после выписки: с остаточными изменениями в легких и полным разрешением изменений, обнаруживаемых при госпитализации. Сравнительный анализ этих групп выявил клинически значимые тенденции, несмотря на ограниченную численность выборки. У пациентов группы 1 в остром периоде отмечался более высокий уровень маркеров воспаления, в частности, ИЛ-6 (293,7 против 27,2 пг/мл), тенденция к более низкой сатурации (92 против 94% в группе 2) и увеличение площади правого предсердия по данным Эхо-КГ (16,7 против 15,1 см^2).

Эти данные свидетельствуют о том, что степень повреждения легочной ткани в остром периоде и потенциальная вероятность отдаленных последствий определяется совокупным воздействием вируса на организм, включая тяжесть воспаления, гипоксемию и, вероятно, локальные и системные микрососудистые нарушения. Полученные нами

данные согласуется с результатами других исследований, демонстрирующих более частые изменения в легочной ткани в отдаленном периоде у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19 [55,57].

Следует отметить, что все пациенты, получившие более интенсивную респираторную поддержку в режиме НИВЛ, оказались в группе 1 (с изменениями в легочной ткани через 2 года после выписки). Данное наблюдение актуализирует широко дискутирующийся вопрос взаимосвязанных патогенетических механизмов развития постковидного фиброза, таких как токсическое действие высоких концентраций кислорода и механическое воздействие при респираторной поддержке. Важно отметить, что механическое повреждение легочной ткани при респираторной поддержке может потенциировать повреждающее действие высоких концентраций кислорода. Как показано в работе Mach и соавт. гипероксия индуцирует повреждение легочного эпителия и эндотелия капилляров через активацию провоспалительных каскадов и апоптоз альвеолярных клеток [75]. Сочетание вентиляционно-ассоциированного повреждения легких, кислородной токсичности и воспалительного процесса при поражении легких при COVID-19 могут создать порочный круг, приводящий к ремоделированию легочной ткани и развитию фиброза [73]. Это подчеркивает важность оптимизации параметров респираторной поддержки для минимизации ятрогенного повреждения легких у данной группы больных.

У пациентов с остаточными изменениями в легких в нашем исследовании был значимо выше ИМТ (31,6 против 27,1 кг/м^2), также была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь между общим УЗ-баллом через 2 года наблюдения с ИМТ (r=0,45). Это позволяет предположить, что ожирение является не только фактором риска тяжелого течения COVID-19, но и предиктором более медленного и неполного восстановления легочной ткани, возможно, за счет провоспалительного состояния и особенностей механики дыхания. Так, российское исследование, включавшее 118 госпитализированных пациентов с COVID-19, выявило, что у лиц с ожирением достоверно чаще отмечалось поражение легочной ткани более 75% по КТ ОГК, а также большая продолжительность госпитализации (10,7$\pm$3,6 дней против 7,2$\pm$1,9 дней) [194]. Патофизиологической основой этой взаимосвязи служит хроническое воспаление низкой интенсивности, характерное для ожирения, с повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, лептина), которые потенцируют

цитокиновый шторм при COVID-19 и нарушают процессы репарации легочной ткани, способствуя развитию фиброзных изменений [192,195]. Кроме того, механические факторы (снижение дыхательных объемов, увеличение работы дыхания) и эндотелиальная дисфункция усугубляют гипоксию и повреждение альвеолярно-капиллярного барьера [195]. Таким образом, наши результаты в сочетании с данными литературы показывают, что ожирение является не только фактором тяжелого течения острого периода COVID-19, но и вероятным фактором риска долгосрочных остаточных изменений в легких, что подчеркивает необходимость особого внимания к данной категории пациентов при диспансерном наблюдении и разработке индивидуальных программ реабилитации. Однако, это предположение требует дальнейших исследований.

На протяжении всего периода наблюдения у группы 1 сохранялась тенденция к более низким показателям функциональной активности. Так, через 3 месяца после выписки дистанция в 6-МТ в группе 1 была статистически значимо меньше (370 против 450 м в группе 2). Полученные данные согласуются с выводами Ferioli и соавт. о связи тяжести острого периода коронавирусной пневмонии с длительными функциональными нарушениями [196].

При оценке параметров Эхо-КГ в группах обнаружены некоторые особенности, свидетельствующие о разнице ремоделирования правых отделов сердца. Ключевым значимым показателем оказалась площадь правого предсердия (Sпп). Так, при госпитализации значение Sпп в группе 1 было достоверно выше, чем в группе 2 (16,7 против 15,1 $см^2$). Данная разница сохранялась и через 6 месяцев после выписки (17,1 против 14,4 $см^2$). Разница по другим параметрам (СДЛА, соотношение TAPSE/СДЛА) не достигала статистически значимости, хотя отмечена некоторая тенденция к более высоким медианам СДЛА и более низким медианам соотношения TAPSE/СДЛА в группе 1 на всех этапах наблюдения. Это позволяет предположить, что Sпп является более чувствительным и ранним маркером перегрузки правых отделов сердца. Полученные данные согласуются с результатами исследований, демонстрирующих, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 чаще в отдаленном периоде наблюдаются признаки легочной гипертензии, дилатации правых камер сердца и нарушения диастолической функции [106,108,125,126,197].

Проведенный сравнительный анализ динамики эмоционального статуса в двух группах наблюдения выявил отсутствие статистически значимых различий по

показателям депрессии, ситуационной тревожности и астении на всех временных точках наблюдения (p>0,05). Данные результаты согласуются с современными представлениями о нелинейной связи между объективными параметрами физического здоровья и субъективным психологическим состоянием пациентов, перенесших COVID-19. Исследование Mazza и соавт. показало, что психические симптомы в постковидном периоде могут сохраняться независимо от тяжести перенесённого заболевания, что свидетельствует о сложном многокомпонентном патогенезе этих нарушений [137].

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что УЗИ легких является информативным методом для динамического наблюдения и прогнозирования отдаленных последствий COVID-19. Количественная балльная оценка по 12-зональному протоколу позволяет оценить степень повреждения легочной ткани, которая интегрально отражает тяжесть заболевания и может являться предиктором долгосрочных остаточных изменений в легких.

Выявленные предикторы позволяет выделить группу пациентов, нуждающихся в особом внимании при диспансерном наблюдении и, возможно, разработке индивидуальных программ реабилитации. В группу повышенного риска входят пациенты с исходно большим объемом поражения легочной ткани, более низкой сатурацией и более выраженной одышкой при госпитализации, повышением СДЛА по данным Эхо-КГ, наличием депрессии и сопутствующего СД.

4.2. Динамика толерантности к физической нагрузке и ее предикторы у пациентов, перенесших COVID-19

Толерантность к физической нагрузке, объективно оцениваемая с помощью 6-МТ, является ключевым интегральным показателем функционального состояния пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких [25,37,80].

В нашем исследовании динамическая оценка 6-МТ выявила достоверное улучшение как по пройденной дистанции, так и по показателям сатурации кислорода в процессе его выполнения к 3-му и 6-му месяцу наблюдения по сравнению с периодом стационарного лечения. Наблюдаемая положительная динамика отражает процессы адаптации и восстановления функциональных резервов у большинства пациентов в

течение первого полугодия после перенесенного заболевания и согласуется с результатами других исследований [82].

В остром периоде пройденная дистанция демонстрировала сильные отрицательные корреляции со степенью поражения легких по данным УЗИ (r=-0,54) и КТ ОГК (r=-0,47), выраженностью десатурации при нагрузке (r=-0,55) и показателями одышки по шкале mMRC (r=-0,5). Эти данные подтверждают выявленные закономерности о том, что тяжесть исходного повреждения легочной ткани и связанная с ним гипоксемия значимо ухудшают функциональное состояние больных [198]. Из лабораторных маркеров значимая отрицательная корреляция была отмечена с уровнем Д-димера (r= -0,38), что может указывать на вклад микрососудистых нарушений в ограничении функциональных резервов [78,143].

Через 3 месяца после выписки сохранились статистически значимые отрицательные связи дистанции 6-МТ с объемом изменений в легочной ткани по УЗИ как при выписке (r= -0,52), так и в текущий момент (r= -0,43) и с уровнем одышки по шкале mMRC (r= -0,51). Важным подтверждением связи функционального ограничения с респираторной функцией служила положительная корреляция с диффузионной способностью легких (r= 0,47). Данный результат свидетельствует о том, что в раннем постковидном периоде толерантность к физической нагрузке напрямую зависит от степени структурного повреждения легких и субъективного ощущения одышки [196].

При построении многофакторной регрессионной модели, оценивающий результат дистанции 6-МТ через 3 месяца после выписки, выявлено три независимых предиктора:

1. Исходный объем поражения по данным УЗИ легких (УЗ-балл в стационаре), что подтверждает демонстрировавшееся в других работах прямое влияние тяжести поражения легких на последующие функциональные ограничения [196].
2. Наличие ОНМК в анамнезе, подчеркивающее важность преморбидного фона и неврологического статуса для дальнейшей реабилитации и оценке ее эффективности.
3. Выраженность астении при госпитализации. Последнее согласуется с данными других исследователей, подчеркивавших значительный вклад поствирусной астении в снижении толерантности к нагрузке [159].

Через 6 месяцев после выписки характер значимых корреляций претерпел существенные изменения: связь с исходным поражением легких стала незначимой, сохранилась лишь корреляция с суммарным УЗ-баллом через 3 месяца после выписки (r=

-0,39), при этом на первый план вышел эмоциональный статус пациентов. Установлена достоверная отрицательная корреляция пройденной дистанции в 6-МТ с уровнем астении (r= -0,31), депрессии (r= -0,54) и ситуационной тревожностью (r= -0,45). Такие изменения корреляционных связей, вероятно, указывают на смену доминирующих патогенетических механизмов: если в первые месяцы после выписки функциональный статус в значительной степени определялся последствиями органического повреждения легких, то после полугода на первый план вышли нейропсихические компоненты постковидного синдрома, определявшие более низкую толерантность к физической нагрузке [160].

Таким образом, комплексный анализ динамики результатов 6-МТ выявил значительное улучшение толерантности к физической нагрузке в первые 6 месяцев после перенесенного COVID-19. Результаты моделирования позволяют на раннем этапе идентифицировать пациентов с высоким риском стойких функциональных нарушений, к предикторам которых можно отнести исходную тяжесть поражения по данным УЗИ легких, наличие ОНМК в анамнезе и выраженность астении на этапе стационарного лечения.

4.3. Функция внешнего дыхания и газотранспортные показатели как маркер отдаленных последствий COVID-19

Ухудшение функции внешнего дыхания и снижение диффузионной способности легких являются одними из ключевых проявлений долгосрочных последствий COVID-19-ассоциированного поражения легких [83,85]. В нашем исследовании для оценки данных параметров применялся последовательный мониторинг: бодиплетизмография и определение DLco выполнялось 28 пациентам через 3 месяца после выписки, а на последующих визитах (через 6 и 24 месяцев) мониторинг осуществлялся среди больных с исходно выявленными отклонениями.

Полученные в нашем исследовании данные демонстрируют динамическое восстановление газообменной функции легких с течением времени. Так, через 3 месяца после выписки из стационара снижение DLco менее 80% от должных значений было зафиксировано у 10/28 (35,7%) обследованных пациентов. Статистически значимая обратная корреляция DLco через 3 месяца и объемом поражения легких по данным УЗИ

(r= -0,55), а также прямая корреляция с дистанцией в 6-МТ (r= 0,47) подтверждает взаимосвязь между структурными изменениями в легких, нарушением газообмена и толерантностью к физической нагрузке.

Важно отметить, что более низкие показатели DLco через 3 месяца также ассоциировались с более высоким уровнем С-РБ (r= -0,45) в стационаре. Это позволяет предположить, что выраженность исходного воспалительного ответа является одним из значимых предикторов последующего нарушения газообмена [34,37,78].

При контрольном обследовании через 6 месяцев снижение DLco менее 80% от должных значений сохранялось у 6 из 10 пациентов, что свидетельствует о замедленном восстановлении газотранспортной функции у значительной части лиц, перенесших COVID-19 с поражением легких. Через 24 месяца снижение DLco сохранялось у 3/10 пациентов.

Детальный анализ клинико-анамнестических данных этих пациентов выявил некоторые общие черты, к которым можно отнести тяжелое течение острого периода (низкая сатурация при госпитализации – 86-89%, высокие уровни СРБ, Д-димера) и потребность в более высоких уровнях респираторной поддержки. Данный клинический портрет согласуется с результатами крупных международных исследований, где именно тяжесть острого периода являлась ключевым предиктором длительного нарушения газообмена у пациентов с COVID-19 [34,55,85].

В частности, в исследовании Huang и соавт. с участием 1192 пациентов, снижение DLco через 2 года было значимо связано с тяжестью госпитального этапа и объемом кислородной поддержки [34]. Мета-анализ Watanabe и соавт. также подтвердил, что пациенты с тяжелым течением COVID-19 через год после перенесенного заболевания демонстрируют как выраженные остаточные изменения в легких по данным визуализирующих исследований, так и отклонения от нормы функциональных тестов [55]. Выявленная нами связь с уровнем Д-димера в остром периоде находит подтверждение в работе Zhao и соавт. [78]. В мета-анализе Rahmati и соавт. снижение DLco выявлялось у четверти (24,6%) пациентов даже через 2 года после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [85].

Помимо оценки диффузионной способности, важным компонентом является анализ вентиляционной функции легких. Полученные данные в нашем исследовании свидетельствуют о преимущественном сохранении проходимости дыхательных путей у

большинства пациентов. Так, через 3 месяца после выписки снижение показателя $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70%, соответствующее обструктивным нарушениям, было выявлено у 3 из 24 (12,5%) обследованных пациентов. Этот результат согласуется с данными литературы, указывающими на то, что обструктивный паттерн не является характерным для постковидного синдрома [82].

Признаки рестриктивных нарушений, оцениваемых по снижению ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ менее 80% от должных значений, через 3 месяца наблюдались у 3 (12,5%) и 6 (25%) пациентов, соответственно. К 6-му месяцу наблюдения в подгруппе пациентов с исходными нарушениями снижение ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ не регистрировались, что может указывать на частичную обратимость рестриктивных изменений в течении первого полугодия после COVID-19. Через 2 года наблюдения в этой подгруппе нарушения были минимальны: снижение ФЖЕЛ отмечалось у 1 пациента, $ОФВ_1$ менее 70% – у 2 пациентов, а соотношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ менее 70% – у 1 пациента. Это позволяет предположить, что стойкие нарушения по обструктивному или рестриктивному типу не являются доминирующим проявлением отдаленных последствий COVID-19 у пациентов без тяжелой исходной бронхолегочной патологии. Выявленное в нашем исследовании, как и в работах других авторов, более частое снижение диффузионной способности легких и относительно сохранные показатели легочных объемов указывает на то, ведущий механизм длительной респираторных нарушений после COVID-19-ассоциированного поражения легких является повреждение альвеолярно-капиллярных мембраны и легочного микроциркуляторного русла [34,67,71,82].

Необходимо отметить ограничения настоящего фрагмента исследования. Интерпретации данных за более отдаленные периоды (6 и 24 месяца) ограничена небольшой численностью выборки. Это не позволяет экстраполировать выводы на всю генеральную совокупность переболевших и могло привести к завышению оценки частоты стойких нарушений газотранспортной функции легких в нашей когорте. В тоже время полученные нами результаты, как и данные более крупных исследований результаты убедительно свидетельствуют о том, что нарушение диффузионной способности легких является значимым и потенциально стойким проявлением постковидного синдрома. Стратификация пациентов по риску, основанная на тяжести острого периода (гипоксемия, маркеры воспаления и коагулопатии, объем поражения легких), представляется

клинически оправданной для организации длительного мониторинга в данной когорте больных

4.4. Оценка эхокардиографических параметров

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы, в частности функции правых отделов сердца, имела первостепенное значение у пациентов с COVID-19 ассоциированным поражением легких, что обусловлено тропностью вируса к эндотелию, повышенным риском развития легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности на фоне гипоксемии и васкулопатии [98]. В нашем исследовании эхокардиография выполнялась на госпитальном этапе, а также через 3 и 6 месяцев после выписки для динамического наблюдения.

В остром периоде заболевания у значимой доли пациентов были зарегистрированы изменения со стороны правых отделов сердца. Так, СДЛА превышало 35 мм рт.ст. у 17 (28,8%) обследованных пациентов, а TAPSE менее 17 мм определялось в 6 (10,2%) случаев. Нарушение комплексного показателя правожелудочковой функции TAPSE/СДЛА менее 0,55 мм/мм рт.ст. наблюдалось у 12 (20,3%) пациентов. Эти данные согласуются с результатами международных исследований, которые описывают дисфункцию правых камер сердца на фоне поражения легких и дыхательной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2 [104–107].

При корреляционном анализе в остром периоде выявлена статистически значимая обратная связь СДЛА с сатурацией в покое (r= -0,28). По современным представлениям о патогенезе кардиореспираторных нарушений при COVID-19: повышение СДЛА, являясь следствием гипоксической вазоконстрикции, микротромбоза легочных сосудов и эндотелиальной дисфункции закономерно приводит к снижению функциональных резервов [84,99]. Учитывая, что корреляционный анализ носил exploratory характер, полученные данные следует интерпретировать с осторожностью.

При контрольном обследовании через 3 месяца после выписки отмечалось статистически значимое снижение СДЛА (24 [13-32] против 25 [15-40] мм рт. ст. в стационаре) и улучшение показателя TAPSE/СДЛА (1,0 [0,65-1,65] против 0,87 [0,58-1,58]). Однако признаки сохраняющейся дисфункции правых отделов сердца все еще выявлялись: СДЛА >35 мм рт.ст. регистрировалась у 9 (17,6%) пациентов, а снижение индекса TAPSE/СДЛА - у 6 (11,8%). Это может свидетельствовать о том, что у части

пациентов ремоделирование легочного русла и нарушение функции ПЖ носят затяжной характер, что также согласуется с данными исследования Ingul и соавт. [106].

Проведенный корреляционный анализ через 3 месяца после выписки, выявил значимые связи между СДЛА и параметрами функционального состояние пациентов, перенесших COVID-19: с сатурацией после нагрузки (r= - 0,36), с одышкой по шкале Борга после нагрузки (r= 0,38), с возрастом (r=0,29) и с общим УЗ-баллом легких (r=0,31). Эти данные свидетельствуют о том, что через 3 месяца после выписки сохраняется значимое влияние изменений легочной гемодинамики на функциональный статус больных и о взаимосвязи между структурными изменениями легочной ткани и гемодинамическими нарушениями в малом круге кровообращения [108,125,126].

К 6-му месяцу наблюдения СДЛА >35 мм рт.ст. отмечалась у 14,6% (7/48) пациентов, а снижение TAPSE/СДЛА <0,55 мм/мм рт.ст - у 14,6% (7/48). Выявлена достоверная положительная корреляция СДЛА с объемом поражения легких по данным УЗИ (r=0,41) и десатурацией при нагрузке (ΔSpO_2, r=0,38), что подчеркивает патогенетическую взаимосвязь между паренхиматозным поражением и легочным сосудистым сопротивлением. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [108,125,126]. Медианные значения TAPSE, СДЛА и их соотношения находились в пределах референсных значений, что свидетельствует о значительном регрессе патологических изменений. В исследовании, проведенном в Германии с участием 1154 пациентов через 1,5 года после COVID-19 выявлено незначительное, но стабильное снижение функции левого желудочка, в частности его глобальной продольной деформации и диастолической функции, а также физической работоспособности у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой [199].

Учитывая отсутствие клинически значимой патологии и нормализацию показателей у большинства пациентов к 6-му месяцу наблюдения, плановые эхокардиографические исследования в рамках исследования были прекращены, что представляется клинически и экономически оправданным. Видимо, наличие исходно выраженной дисфункции ПЖ и легочной гипертензии ассоциировано с более тяжелым течением острого периода COVID-19. В течение 6 месяцев после выписки у подавляющего большинства пациентов наблюдается полное или значительное восстановление функции ПЖ, что позволяет предположить благоприятный

среднесрочный прогноз в отношении кардиальной составляющей постковидного синдрома у данной категории больных.

4.5. Оценка динамики эмоционального статуса

Оценка эмоционального состояния пациентов, перенесших COVID-19, является важной составляющей комплексного наблюдения, учитывая высокую распространенность нейропсихических симптомов в структуре ПКС, ухудшающих качество жизни пациентов [146,151]. Результаты оценки эмоционального статуса в течении 24 месяцев наблюдения демонстрируют сложную и разнонаправленную динамику.

В период госпитализации эмоциональный статус пациентов характеризовался высокой степенью напряжения. Астения и ситуационная тревожность выявлены у 100% пациентов, в то время как депрессия различной степени тяжести регистрировалась у 47,5% (28/59) пациентов. Высокий уровень ситуационной тревожности (≥ 45 баллов по Спилбергеру-Ханину) отмечался у 19 (32,2%) больных. Корреляционный анализ выявил умеренную прямую корреляцию между уровнем депрессии и ситуационной тревожности (r=0,38), что указывает на их тесную взаимосвязь в остром периоде заболевания. Ситуационная тревожность значимо коррелировала с пройденной дистанцией во время 6-МТ (r= -0,30), с сатурацией в покое (r= -0,29), так и после нагрузки (r= -0,34), а также с ЧСС после нагрузки (r=0,40).

Полученные данные соответствуют результатам многочисленных исследований, описывающих развитие психологического дистресса у пациентов с COVID-19. Выявленная симптоматика может быть обусловлена комплексным воздействием нескольких факторов: тяжестью соматического состояния, стрессом, связанным с госпитализацией и изоляцией, а также возможным нейротропным действием вируса SARS-CoV-2 [146]. Важно отметить, что аналогичные психоэмоциональные нарушения наблюдались и у медицинского персонала, работавшего в «красной зоне» в период пандемии [148], что дополнительно подтверждает роль психогенных факторов в формировании выявленных нарушений.

Через 3 месяца после выписки на фоне объективного улучшения соматического состояния, эмоциональные нарушения оставались широко распространенными. Астения

и ситуационная тревожность наблюдались у всех обследованных пациентов. Хотя медианный балл ситуационной тревожности значимо снизился (35 против 40), высокая ее степень регистрировалась у 9 (17,6%) пациентов. Депрессии отмечалась у 15 (29,4%) пациентов.

Проведенный корреляционный анализ выявил значимые связи между эмоциональным статусом и объективными показателями. Депрессия имела прямую связь с ситуационной тревожностью (r= 0,3), что подтверждает тесную взаимозависимость этих аффективных расстройств в восстановительном периоде заболевания. Обнаружена обратная корреляция депрессии с сатурацией после 6-МТ (r= -0,29). Астения с пройденной дистанцией во время 6-МТ в стационаре (r=0,38).

Через 6 месяцев наблюдения выявлена разнонаправленная динамика, несмотря на дальнейшее улучшение функциональных показателей и данных объективного обследования отмечено ухудшение эмоционального статуса значительной части пациентов. Распространенность депрессии возросла до 35,4%, причем у одного пациента впервые зафиксирована тяжелая депрессия. Астения и ситуационная тревожность оставались у всех пациентов, а доля пациентов с высокой ситуационной тревожностью увеличилась с 17,6 до 33,3%.

Ситуационная тревожность, депрессия и астения имели значимые корреляционные связи с пройденной дистанцией в 6-МТ (r= -0,45; r= -0,54; r= -0,31; соответственно). Значимо коррелировали между собой: ситуационная тревожность и астения собой (r=0,4), депрессия и ситуационная тревожность (r= 0,74), депрессия и астения (r= 0,4). Депрессия также коррелировала с возрастом пациентов (r=0,52).

Полученные данные позволяют предположить, что в восстановительном периоде патогенетические механизмы эмоциональных нарушений претерпевают изменения. Если в остром периоде они в значительной степени индуцированы стрессом госпитализации и системным воспалением, то в отдаленном периоде начинают в большей степени ассоциироваться с функциональными ограничениями, такими как снижение толерантности к физической нагрузке [200]. Также данный феномен может быть объяснен осознанием пациентов стойкости своих ограничений и проблемами, возникающими при возвращении к привычной социальной и профессиональной жизни, что приводит к вторичной депрессивной реакции [142]. Дополнительным фактором могло послужить

обследование в период после окончания второй крупной волны COVID-19 в 2022 г., что могло поддерживать тревогу, связанную с риском повторного инфицирования.

Через 24 месяца наблюдения эмоциональный статус больных стабилизировался, однако астения и ситуационная тревожность выявлялись у всех обследованных пациентов (100%), при этом отмечалось статистически значимое снижение балла астении по шкале MFI-20 в динамике за 24 месяцев. Распространенность депрессии составила 35,3% (12 пациентов). Сравнительный анализ выявил, что у пациентов с депрессией через 2 года в остром периоде регистрировались статически значимо более низкая сатурация при госпитализации (92,5% против 95%) и большее количество дней болезни до госпитализации (10 против 7,5). При проведении корреляционного анализа между баллами по шкале Бека через 2 года и клинико-инструментальными параметрами выявлены значимые связи: показателями депрессии на более ранних этапах наблюдения (в стационаре - r= 0,6; через 3 месяца – r = 0,6; через 6 месяцев – r = 0,59), с астенией (в стационаре - r= 0,38; через 3 месяца- r= 0,49; через 6 месяцев r= 0,61), ситуационной тревожностью через 6 месяцев (r= 0,46), также с сатурацией при госпитализации (r= -0,38). Для показателя ситуационной тревожности через 2 года была выявлена положительная корреляция с ИМТ (r=0,35; *p*=0,04). Астения через 2 года имела статистически значимую корреляционную связь с ситуационной тревожность в стационаре (r= 0,37; *p*=0,03).

Для детального анализа все пациент (n=34) были разделены на 4 группы в зависимости от динамики депрессии в течении двух лет наблюдения: группа А – устойчивая депрессия (n=6); группа В – разрешившаяся депрессия (n=9); группа С – поздняя депрессия (n= 5) и группа Д – без депрессии (n=14). В связи с малым числом наблюдения в подгруппах данных представлены описательно, статистические сравнения между группами не проводились. Наибольший клинический интерес представляют пациенты с устойчивой депрессией (группа А). При госпитализации у них отмечается более низкая сатурация (92 [89-95] %), больше длительность симптомов до госпитализации (10 [7-12] дней), более высокий СРБ (117,8 [87,3-130,9]), также отмечается наибольший исходный УЗ-балл легких (25,5[19-29]). Эти наблюдения согласуются с данными о том, что тяжесть острого периода ассоциирована с риском формирования стойких устойчивых нарушений.

Стойкость выявленных эмоциональных нарушений, по-видимому, не может быть объяснена исключительно психотравмирующим воздействием острого заболевания. Патогенез этих нарушений носит многофакторный характер, являясь результатом взаимодействия нескольких механизмов:

1. Нейровоспаление и поражение нервной системы вирусом SARS-CoV-2. Исследования подтверждают нейротропность вируса SARS-CoV-2, его способность к прямой вирусной инвазии и персистенции в ЦНС с развитием отдаленных неврологических осложнений [130,132].

2. Системное воспаление и гипоксическое повреждение ЦНС. Тяжесть перенесенного заболевания, проявляющаяся гипоксемией, явилась значимым предиктором депрессии в нашем исследовании. Это соответствует современным представлениям о прямом повреждающем действии системного воспаления и гипоксии на ЦНС [133,137].

3. Влияние фармакотерапии. Все пациенты в остром периоде получали медикаментозную терапию, которая могла внести свой вклад в формирование аффективных нарушений. Известно, что системные глюкокортикостероиды, широко применявшиеся для лечения COVID-19 , могут вызывать тревожность, депрессию и нарушение сна [201]. В нашем исследовании все пациенты в остром периоде получали терапию глюкокортикостероидами. Кроме глюкокортикостероидов, антибактериальные препараты из группы фторхинолонов, которые получала часть пациентов, также имеют установленный профиль нейропсихиатрических нежелательных реакций, включающих тревогу и депрессию [202]. Таким образом, медикаментозная терапия могла стать дополнительным триггером для формирования затяжных эмоциональных нарушений.

4. Многофакторность астении. Высокая распространенность астении в нашей когорте, в которой медиана возраста при включении составляла 63,0 [60,0 -71,0] года, требует отдельного внимания. Хотя в нашем исследовании не было выявлено статистически значимой корреляции между возрастом и баллами по шкале MFI-20, риск развития астении у лиц старше 60 лет считается повышенным, что отражено в клинических рекомендациях по ведению старческой астении [203]. Таким образом возрастной фактор может выступать одним из фоновых условий, способствующих ее развитию. Существенный вклад вносят также коморбидный статус пациентов и ятрогенные факторы (в частности, медикаментозная терапия острого периода), которые лежат в основе вторичной астении [203]. Ключевым фактором в данной когорте является

постинфекционная астения как компонент постковидного синдрома, которая может сохраняться до 6 и более месяцев после перенесенного заболевания [159].

5. Психосоциальные факторы.

Высокий уровень ситуационной тревожности, зафиксированный в нашем исследовании, может быть связан не только с личностными особенностями пациентов, но и комплексным воздействием внешних факторов. Одним из факторов могло стать состояние «медицинской тревоги», вызванное ожиданием результатов плановых обследований. Важно учитывать, что исследование проводилось в период 2022 -2024 гг., который характеризовался исключительной социально-экономической и геополитической напряженностью. Пандемия COVID-19, сопровождавшаяся длительной изоляцией, ограничениями и экономической нестабильностью, сама по себе явилась популяционным стрессом.

Многочисленные исследования демонстрируют, что глобальные кризисы, такие как эпидемия, геополитическая нестабильность служат мощными популяционными стрессорами, повышающие уровень тревоги в обществе, что влияет и на психическое здоровье населения [140–142].

В отличии от постепенно регрессирующих легочных и кардиальных нарушений, эмоциональные расстройства демонстрируют высокую стойкость в течение 2 лет после перенесения коронавирусной пневмонии. Их многофакторность говорит о необходимости комплексного подхода к реабилитации пациентов, направленного на коррекцию не только физических, но и психических последствий COVID-19.

4.6. Анализ систематичности выбывания из исследования

Отсутствие статистически значимых различий по всем анализируемым параметрам позволяет сделать вывод о том, что когорта пациентов, завершивших исследование, является репрезентативной выборкой исходной популяции. Это свидетельствует об отсутствии выраженного систематического смещения, связанного с выбыванием пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Среди взрослых пациентов с COVID-19 и пневмонией выявлен существенный регресс патологических изменений в легочной ткани при длительном наблюдении: медиана общего УЗИ-балла снизилась с 23,0 [20,0-25,0] при выписке до 14 [11-16] через 3 месяца, 5 [4,0-8,8] через 6 месяцев и 0 [0-2] через 24 месяца (p<0,001); выраженность остаточных изменений значимо (p<0,05) коррелировала с исходным объемом поражения легких по данным УЗИ (r=0,52), большим ИМТ (r=0,45).
2. Снижение диффузионной способности легких через 3 месяца после выписки наблюдалось у 35,7% (10/28) пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, и сохранялось у 3/10 через 24 месяца наблюдения (p=0,63); вентиляционные нарушения регистрировались у 28,6% (8/28) пациентов через 3 и у 3/10 – через 24 месяца (p=0,25). Выявлена значимая (p<0,05) обратная корреляция диффузионной способности легких с исходных УЗ-баллом поражения легких (r=-0,51) и уровнем СРБ (r=-0,45) в остром периоде.
3. Эхокардиографические признаки вовлечения правых отделов сердца во время госпитализации выявлялись у 35,6% (21/59) больных COVID-19 с поражением легких; частота патологических изменений статистически значимо снизилась к 6-му месяцу после стационарного лечения – до 16,7% (8/48) (p =0,016).
4. Функциональный статус значимо улучшался при динамическом наблюдении взрослых пациентов с COVID-19, требовавших стационарного лечения: медиана пройденной дистанции в 6-МТ увеличилась с 200 [120-280] м при выписке до 420 [360-480] м через 3 и 500 [400-540] м – через 6 месяцев (p<0,001). Во время госпитализации и через 3 месяца после выписки дистанция в 6-МТ сильно коррелировала с объёмом поражения легких (r=-0,54; r=-0,43 соответственно), к 6-му месяцу ведущими факторами стали показатели эмоционального статуса (депрессия – r= -0,54, ситуационная тревожность – r= -0,45; астения – r= -0,31) (p <0,05).
5. У госпитализированных пациентов с COVID-19 и поражением легких выявлена высокая распространенность и стойкость нарушений эмоционального статуса: астения и ситуационная тревожность регистрировались у 100% пациентов на протяжении всего 24-месячного наблюдения. Выраженность астении достоверно снизилась к 24-му месяцу (с 64 [62-67,3] до 59,5 [52,8-63,0] баллов, p<0,001), уровень ситуационной тревожности

значительной динамики не демонстрировал (40,5 [34,6- 45] против 39,5 [33-45,3] баллов, *p*=0,71). Депрессия выявлялась у 47,5% пациентов с COVID-19 во время госпитализации, у 29,4% – через 3 и 35,3% – через 24 месяца наблюдения; у 17,6% лиц, завершивших исследование, депрессия приобрела устойчивый характер.

6. Независимыми факторами риска, ассоциированными с более высоким общим УЗ-баллом через 3 месяца после выписки являлись исходный УЗ-балл, уровень сатурации при госпитализации, выраженность одышки по шкале mMRC и наличие депрессии (R^2=0,58; MAE=2,03), через 6 месяцев – исходный УЗИ-балл, уровень СДЛА и наличие сахарного диабета (R^2=0,52; MAE=1,85), функциональных нарушений через 3 месяца после выписки – исходный УЗИ-балл, ОНМК в анамнезе и наличие астении (R^2=0,4; MAE=54).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для долгосрочного наблюдения за взрослыми пациентами, перенесшими госпитализацию по поводу COVID-19, рекомендуется использовать 12-зональный протокол УЗИ легких как простой, удобный и безопасный метод выявления патологический изменений.
2. При выявлении пациентов с высоким риском формирования стойких остаточных изменений в легких и снижением толерантности к физической нагрузке при выписке из стационара рекомендуется оценивать объем поражения по данным УЗИ легких, сатурацию при госпитализации, выраженность одышки по шкале mMRC, СДЛА, наличие коморбидного фона (сахарный диабет, ОНМК) и выраженность астении с целью включения их в программу углубленного диспансерного наблюдения и реабилитации. С целью упрощения и стандартизации данной оценки могут использоваться разработанные прогностические модели после их внешней валидации.
3. В связи с высокой распространенностью и стойкостью нарушений у взрослых пациентов с COVID-19 обязательным компонентом диспансерного наблюдения после выписки из стационара должна быть скрининговая оценка эмоционального статуса с использованием валидированных шкал; выявление клинически значимых нарушений является показанием для консультации психиатра/психотерапевта и включения психологической помощи в индивидуальный план реабилитации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

6-МТ – тест шестиминутной ходьбы

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрасфераза

АНГ II – ангиотензин II

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАП – диффузное альвеолярное повреждение

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛЖ – левый желудочек

МРТ – магнитно-резонансная томография

МНО – международное нормализованное отношение

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПО – низкопоточная оксигенотерапия

ОАК – общий анализ крови

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

$ОФВ_1$- объем форсированного выдоха за первую секунду

ПЖ – правый желудочек

ПКС – постковидный синдром

ПОАК – прямые пероральные антикоагулянты

ПП – правое предсердие

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СНСТ – синдром неадекватной синусовой тахикардии

СПОТ – синдром постуральной ортостатической тахикардии

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно- сосудистая система

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗ-балл – ультразвуковой балл

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

Эхо-КГ- эхокардиография

CDC –Американского центра по контролю и профилактике заболеваний

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

DLco – диффузионная способность легких для монооксида углерода

GLI - глобальная легочная инициатива

MCH- среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV – средний объем эритроцитов

NICE - Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритания

SARS-CoV – вирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром

SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19

SpO_2 – уровень насыщения крови кислородом

Sпп – площадь правого предсердия

TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца

Δ (дельта) – изменение показателя, рассчитанное как разность между значением после и до теста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 deaths [Электронный ресурс] // WHO COVID-19 dashboard. -URL: https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths (дата обращения: 13.12.2025).
2. Cevik M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2/ M. Cevik, K. Kuppalli, J. Kindrachuk, M. Peiris// BMJ. - 2020. -Vol.371. -P. m3862.
3. Wiersinga W. J. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review/ W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng, S.J. Peacock, H. C. Prescott // JAMA. -2020. – Vol. 324, № 8. – P. 782–793.
4. Hadad R. Cognitive dysfunction following COVID-19 infection / R. Hadad, J. Khoury, N. Stanger, [et al.] // Journal of Neurovirology. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 430–437.
5. Magel T. Fatigue presentation, severity, and related outcomes in a prospective cohort following post-COVID-19 hospitalization in British Columbia, Canada / T. Magel, A. C. Lee, [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1179783.
6. Identification // COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Электронный ресурс]: Guidance. -NICE, 2020. -URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/1-Identification (дата обращения: 13.12.2025).
7. Carfì A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19/A. Carfì, R. Bernabei, F. Landi // JAMA. -2020. -Vol. 324, № 6. -P. 603-605.
8. Nehme M. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings /M. Nehme, O. Braillard, G. Chappuis, [et al.]// Annals of Internal Medicine. -2021. -Vol. 174, № 5. -P. 723–725.
9. Sanchez-Ramirez D. C. Long-Term Impact of COVID-19: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis/ D. C. Sanchez-Ramirez, K. Normand, Y. Zhaoyun, R. Torres-Castro // Biomedicines. -2021. -Vol. 9, № 8. -P. 900.
10. Iqbal F. M. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis /F. M. Iqbal, K. Lam, V. Sounderajah, [et al.] // EClinicalMedicine. -2021. -Vol. 36. -P. 100899.
11. Renaud-Charest O. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review/O. Renaud-Charest, L. M. W. Lui, S. Eskander, [et al.] // Journal of Psychiatric Research. -2021. -Vol. 144. -P. 129–137.

12. Salamanna F. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data/ F. Salamanna, F. Veronesi, L. Martini, [et al.] // Frontiers Medicine. -2021. -Vol. 8. -P. 653516.
13. Truffaut L. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission/L. Truffaut, L. Demey, A. K. Bruyneel, [et al.] // Respiratory Research. -2021. -Vol. 22, № 1. -P. 29.
14. Liu D. Mental health outcomes of coronavirus infection survivors: A rapid meta-analysis /D. Liu, R. F. Baumeister, Y. Zhou // Journal of Psychiatric Research. -2021. -Vol. 137. -P. 542–553.
15. Tsamakis K. COVID-19 and its consequences on mental health (Review)/ K. Tsamakis, D. Tsiptsios, A. Ouranidis, [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. -2021. -Vol. 21, № 3. -P. 244.
16. Ma Y. Long-Term Consequences of COVID-19 at 6 Months and Above: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Ma, J. Deng, Q. Liu, [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 11. – P. 6865.
17. Yang X. Two-Year Health Outcomes in Hospitalized COVID-19 Survivors in China / X. Yang, J. Hou, W. Zhang, [et al.] // JAMA Network Open. – 2022. – Vol. 5, № 9. – P. e2231790.
18. Evans R. A. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study / R. A. Evans, H. McAuley, E. M. Harrison, [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9, № 11. – P. 1275–1287.
19. Blair P. W. Validation of Lung Ultrasound for Coronavirus Disease 2019 Prognostication in an International Multicenter Cohort Study / P. W. Blair, T. Siddharthan, P. M. Herrera, [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2024. – Vol. 230, № 5. – P. e1092–e1100.
20. Han J. Lung ultrasonography findings of coronavirus disease 2019 patients: Comparison between primary and secondary regions of China / J. Han, X. Yang, W. Xu, [et al.] // Immunity, Inflammation and Disease. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. e713.
21. Peixoto A. O. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review / A. O. Peixoto, R. M. Costa, R. Uzun, [et al.] // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, № 6. – P. 529–562.

22. Demi L. Lung Ultrasound in COVID -19 and POST-COVID -19 Patients, an Evidence-Based Approach / L. Demi, F. Mento, A. Di Sabatino, [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2022. – Vol. 41, № 9. – P. 2203–2215.
23. Nouvenne A. Point-of-Care Chest Ultrasonography as a Diagnostic Resource for COVID-19 Outbreak in Nursing Homes / A. Nouvenne, A. Ticinesi, A. Parise, [et al.] // Journal of the American Medical Directors Association. – 2020. – Vol. 21, № 7. – P. 919–923.
24. Soldati G. Proposal for International Standardization of the Use of Lung Ultrasound for Patients With COVID -19: A Simple, Quantitative, Reproducible Method / / G. Soldati, A. Smargiassi, R. Inchingolo, [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 1413–1419.
25. Anastasio F. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life / F. Anastasio, S. Barbuto, E. Scarnecchia, [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 2004015.
26. Maltezou H. C. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis / H. C. Maltezou, A. Pavli, A. Tsakris // Vaccines. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 497.
27. Mandal S. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 / / S. Mandal, J. Barnett, S. E. Brill, [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 396–398.
28. Misra D. P. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets / D. P. Misra, V. Agarwal, A. Y. Gasparyan, O. Zimba // Clinical Rheumatology. – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 2055–2062.
29. Mitrofanova L. High Risk of Heart Tumors after COVID-19 / L. Mitrofanova, I. Makarov, E. Goncharova, [et al.] // Life. – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 2087.
30. Xie Y. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // Nature Medicine. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583–590.
31. Crivelli L. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis / L. Crivelli, K. Palmer, I. Calandri, [et al.] // Alzheimer's & Dementia. – 2022. – Vol. 18, № 5. – P. 1047–1066.
32. Delgado-Alonso C. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study /C. Delgado-Alonso, M. Valles-Salgado, A. Delgado-Alvarez, [et al.] // Journal of Psychiatric Research. – 2022. – Vol. 150. – P. 40–46.

33. Fisicaro F. COVID-19 and Mental Health: A “Pandemic Within a Pandemic” / F. Fisicaro, G. Lanza, C. Concerto, [et al.] // The COVID-19 Aftermath / под ред. N. Rezaei. – Cham : Springer Nature Switzerland, 2024. – Vol. 1458. – P. 1–18.
34. Huang L. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, X. Gu, H. Zhang, [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 9. – P. 863–876.
35. Li D. Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study / D. Li, X. Liao, Z. Liu, [et al.] // Emerging Microbes & Infections. – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 2680–2688.
36. Scolari F. L. Impact on pulmonary, cardiac, and renal function and long-term quality of life after hospitalization for acute respiratory distress syndrome due to COVID-19: Protocol of the Post-COVID Brazil 3 study / F. L. Scolari, M. M. Rover, [et al.] // Critical Care Science. – 2024. – Vol. 36. – P. e20240258en.
37. Van Den Borst B. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) /B. van den Borst, J. B. Peters, M. Brink, [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 73, № 5. – P. e1089–e1098.
38. Altersberger M. One-Year Follow-Up Lung Ultrasound of Post-COVID Syndrome—A Pilot Study / M. Altersberger, A. Grafeneder, Y. Cho, [et al.] // Diagnostics. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 70.
39. Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education и др. Echographic signs of pulmonary outcomes in patients after coronavirus infection (SARS-CoV2) and difficulties of their interpretation / Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, [et al.] // Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks. – 2021. – P. 1338–1343.
40. Ramos Hernández C. Multicentre study on the accuracy of lung ultrasound in the diagnosis and monitoring of respiratory sequelae in the medium and long term in patients with COVID-19 / C. Ramos Hernández, A. Tilve Gomez, [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2023. – Vol. 10. – P. 1199666.
41. Taquet M. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / /M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain, [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 416–427.

42. Abdullah M. Post COVID-19 complications and follow up biomarkers / M. Abdullah, A. Ali, M. Usman, [et al.] // Nanoscale Advances. – 2023. – Vol. 5, № 21. – P. 5705–5716.
43. Colizzi M. COVID-19 Survivors Are Still in Need of Neuropsychiatric Support Two Years after Infection / M. Colizzi, M. Peghin, M. De Martino, [et al.] // Brain Sciences. – 2023. – Vol. 13, № 7. – P. 1034.
44. Post COVID-19 condition (Long COVID) [Электронный ресурс] // WHO. URL: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition (дата обращения: 13.12.2025).
45. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 [Электронный ресурс]/ Министерство здравоохранения Российской Федерации. -2022. -URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. (дата обращения: 01.12.2024)
46. Clinical Overview of Long COVID [Электронный ресурс] //// CDC. -2025. -URL: https://www.cdc.gov/long-covid/hcp/clinical-overview/index.html (дата обращения: 13.12.2025).
47. Хохлов Р.А. Поражение сердца и паренхиматозных органов у пациентов с COVID-19 и другими острыми респираторными инфекциями/ Р.А. Хохлов, М.В. Ярмонова, Л.В. Трибунцева // Российский семейный врач. -2024. - Т. 27, № 4. - С. 21–32.
48. Zhang P. Correction: Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study /P. Zhang, [et al.] // Bone Research. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 34.
49. Ahmed H. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis / H. Ahmed, [et al.] // Journal of Rehabilitation Medicine. – 2020. – Vol. 52, № 5. – P. jrm00063.
50. Gomes S. M. R. High levels of pro-inflammatory SARS-CoV-2-specific biomarkers revealed by in vitro whole blood cytokine release assay (CRA) in recovered and long-COVID-19 patients / S. M. R. Gomes, A. C. S. Brito, [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. e0283983.

51. Katsarou M.-S. The Greek Collaborative Long COVID Study: Non-Hospitalized and Hospitalized Patients Share Similar Symptom Patterns / M.-S. Katsarou, E. Iasonidou, [et al.] // Journal of Personalized Medicine. – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 987.
52. Lopez-Leon S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis/ S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman, [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P.16144.
53. Home [Электронный ресурс]// Office for National Statistics. -URL: https://www.ons.gov.uk/ (дата обращения: 13.12.2025).
54. Davis H. E. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell, [et al.] // eClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 38. – P. 101019.
55. Watanabe A. One-year follow-up CT findings in COVID -19 patients: A systematic review and meta-analysis / A. Watanabe, M. So, M. Iwagami, [et al.] // Respirology. – 2022. – Vol. 27, № 8. – P. 605–616.
56. Yang Z. L. Fibrotic Changes Depicted by Thin-Section CT in Patients With COVID-19 at the Early Recovery Stage: Preliminary Experience / Z. L. Yang, C. Chen, L. Huang, [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 605088.
57. Babar M. Short- and Long-Term Chest-CT Findings after Recovery from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis /M. Babar, H. Jamil, N. Mehta, [et al.] // Diagnostics. – 2024. – Vol. 14, № 6. – P. 621.
58. Giannis D. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry / D. Giannis, S. L. Allen, J. Tsang, [et al.] // Blood. – 2021. – Vol. 137, № 20. – P. 2838–2847.
59. Puntmann V. O. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters, [et al.] // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 11. – P. 1265.
60. Johnson K. D. Pulmonary and Extra-Pulmonary Clinical Manifestations of COVID-19 / K. D. Johnson, C. Harris, J. K. Cain, [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 526.
61. Zhu J. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis / J. Zhu, P. Ji, J. Pang, [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1902–1914.

62. Richardson S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan, [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 20. – P. 2052.
63. Bösmüller H. The pulmonary pathology of COVID-19 / H. Bösmüller, M. Matter, F. Fend, A. Tzankov // Virchows Archiv. – 2021. – Vol. 478, № 1. – P. 137–150.
64. Chiner-Vives E. Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases /E. Chiner-Vives, R. Cordovilla-Pérez, D. de la Rosa-Carrillo, [et al.] // Archivos de Bronconeumología. – 2022. – Vol. 58. – P. 39–50.
65. He Z. Impact of Chronic Respiratory Diseases on the Outcomes of COVID-19 / Z. He, N. Zhong, W.-J. Guan // Archivos de Bronconeumología. – 2022. – Vol. 58, № 1. – P. 5–7.
66. Borczuk A. C. Pathology of COVID-19 Lung Disease / A. C. Borczuk // Surgical Pathology Clinics. – 2024. – Vol. 17, № 2. – P. 203–214.
67. Maruhashi T. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19 /T. Maruhashi, Y. Higashi // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5131.
68. Wang F. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19 / F. Wang, R. M. Kream, G. B. Stefano // Medical Science Monitor. – 2020. – Vol. 26. – P. e928996.
69. Zaidi A. K. COVID-19 pathogenesis / /A. K. Zaidi, R. B. Singh, S. A. A. Rizvi, [et al.] // Progress in Molecular Biology and Translational Science. – 2024. – Vol. 202. – P.67-112.
70. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger, [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417–1418.
71. Polidoro R. B. Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19 / R. B. Polidoro, R. S. Hagan, R. de Santis Santiago, N. W. Schmidt // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1626.
72. Haberecker M. Autopsy-Based Pulmonary and Vascular Pathology: Pulmonary Endotheliitis and Multi-Organ Involvement in COVID-19 Associated Deaths / M. Haberecker, E. I. Schwarz, P. Steiger, [et al.] // Respiration. – 2022. – Vol. 101, № 2. – P. 155–165.

73. Udwadia Z. F. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake / Z. F. Udwadia, P. A. Koul, L. Richeldi // Lung India. – 2021. – Vol. 38, Suppl 1. – P. S41–S47.
74. Schwensen H. F. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case / H. F. Schwensen, L. K. Borreschmidt, M. Storgaard, [et al.] // Journal of Clinical Pathology. – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 400–402.
75. Mach W. J. Consequences of Hyperoxia and the Toxicity of Oxygen in the Lung / W. J. Mach, A. R. Thimmesch, J. T. Pierce, J. D. Pierce // Nursing Research and Practice. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–7.
76. Zadeh F. H. Long COVID: Complications, Underlying Mechanisms, and Treatment Strategies / F. H. Zadeh, D. R. Wilson, D. K. Agrawal // Archives of Microbiology and Immunology. – 2023. – Vol. 7, № 2. – P. 36–61.
77. So M. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. So, H. Kabata, K. Fukunaga, [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 97.
78. Zhao Y. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y. Zhao, Y. Shang, W. Song, [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 100463.
79. Salem A. M. The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the Pulmonary Function of Survivors / A. M. Salem, N. Al Khathlan, A. F. Alharbi, [et al.] // International Journal of General Medicine. – 2021. – Vol. 14. – P. 3271–3280.
80. Cao J. Three-month outcomes of recovered COVID-19 patients: prospective observational study / J. Cao, X. Zheng, W. Wei, [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2021. – Vol. 15. – P. 17534666211009410.
81. Orzes N. A prospective evaluation of lung function at three and six months in patients with previous SARS-COV-2 pneumonia /N. Orzes, L. Pini, G. Levi, [et al.] // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 186. – P. 106541.
82. Wu Q. A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019 / Q. Wu, L. Zhong, H. Li, [et al.] // Canadian Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1–7.

83. Wu X. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study / X. Wu, X. Liu, Y. Zhou, [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 747–754.
84. Li Y. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With COVID-19 / Y. Li, H. Li, S. Zhu, [et al.] // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 2287–2299.
85. Rahmati M. A systematic review and meta-analysis of long-term sequelae of COVID-19 2-year after SARS-CoV-2 infection: A call to action for neurological, physical, and psychological sciences /M. Rahmati, R. Udeh, D. K. Yon, [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2023. – Vol. 95, № 6. – P. e28852.
86. Benchoufi M. Comparison Between Lung Ultrasonography Score in the Emergency Department and Clinical Outcomes of Patients With or With Suspected COVID -19: An Observational Multicentric Study / M. Benchoufi, J. Bokobza, A. Chauvin, [et al.] // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2023. – Vol. 42, № 12. – P. 2883–2895.
87. Nouvenne A. Lung Ultrasound in COVID-19 Pneumonia: Correlations with Chest CT on Hospital admission /A. Nouvenne, M. D. Zani, G. Milanese, [et al.] // Respiration. – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 617–624.
88. Yadav A. Lung Ultrasound in COVID-19 /A. Yadav, J. Kumar // Indian Pediatrics. – 2020. – Vol. 57, № 8. – P. 774.
89. Zieleskiewicz L. Ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia in early and late stages: Two case-reports / L. Zieleskiewicz, G. Duclos, O. Dransart-Rayé, [et al.] // Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. – 2020. – Vol. 39, № 5. – P. 571–573.
90. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 [Электронный ресурс]/ Министерство здравоохранения Российской Федерации. -2023. -URL: https://med-p-gp9-omsk-r52.gosweb.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/1343_C19PDL261023N18.pdf. (дата обращения: 18.12.2024)
91. Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG). Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic / Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG), [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 849–850.

92. Porpora M. G. Does Lung Ultrasound Have a Role in the Clinical Management of Pregnant Women with SARS COV2 Infection? / M. G. Porpora, L. Merlino, L. Masciullo, [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 2762.
93. Лахин, Р. Е. Ультразвук легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19: сравнение с данными компьютерной томографии. Обсервационное проспективное клиническое исследование / Р. Е. Лахин, Е. А. Жирнова, А. В. Щеголев [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. - 2021. - № 2. - С. 82–93.
94. Xing C. Lung ultrasound findings in patients with COVID-19 pneumonia / C. Xing, Q. Li, H. Du, [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 174.
95. Mojoli F. Lung Ultrasound for Critically Ill Patients / F. Mojoli, B. Bouhemad, S. Mongodi, D. Lichtenstein // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 199, № 6. – P. 701–714.
96. Nour A. Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction in symptomatic post-COVID-19 patients using the heart rate variability (HRV) and detection of subtle LV dysfunction using 2D global longitudinal strain (GLS) /A. Nour, M. Fouad, Z. A. Salam // The International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2023. – Vol. 39, № 11. – P. 2107–2118.
97. Zarei M. Long-term side effects and lingering symptoms post COVID-19 recovery / M. Zarei, D. Bose, M. Nouri-Vaskeh, [et al.] // Reviews in Medical Virology. – 2022. – Vol. 32, № 3. – P. e2289.
98. Liu X. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease / X. Liu, R. Zhang, G. He // Annals of Hematology. – 2020. – Vol. 99, № 7. – P. 1421–1428.
99. Хохлов, Р. А. Комбинированные повреждения сердца по данным магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением у пациентов с постковидным синдромом / Р. А. Хохлов, С. Н. Липовка, М. В. Дубровина [и др.] // Кардиология. - 2023. - Т. 63, № 12. - С. 46–53.
100. Abrams M. P. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort / M. P. Abrams, E. Y. Wan, M. P. Waase, [et al.] // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2020. – Vol. 31, № 12. – P. 3086–3096.

101. Wasir A. S. Takotsubo Cardiomyopathy in a Post-COVID Case /A. S. Wasir, R. Kalra, P. Verma // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 9. – P. e45514.

102. Shu H. COVID-19 and Cardiovascular Diseases: From Cellular Mechanisms to Clinical Manifestations /H. Shu, Z. Wen, N. Li, [et al.] // Aging and Disease. – 2023. – Vol. 14, № 6. – P. 2071-2088.

103. Zaman S. Cardiovascular disease and COVID -19: Australian and New Zealand consensus statement / S. Zaman, A. I. MacIsaac, G. L. Jennings, [et al.] // Medical Journal of Australia. – 2020. – Vol. 213, № 4. – P. 182–187.

104. Lassen M. C. H. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study /M. C. H. Lassen, K. G. Skaarup, J. N. Lind, [et al.] // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 4189–4197.

105. Chotalia M. Right Ventricular Dysfunction and Its Association With Mortality in Coronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome /M. Chotalia, M. Ali, [et al.] // Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 49, № 10. – P. 1757–1768.

106. Ingul C. B. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19 / C. B. Ingul, J. Grimsmo, [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. e023473.

107. Alpert J. S. The effect of Right Ventricular Dysfunction on Left Ventricular Form and Function / J. S. Alpert // Chest. – 2001. – Vol. 119, № 6. – P. 1632–1633.

108. Pelà G. Long-Term Cardiac Sequelae in Patients Referred into a Diagnostic Post-COVID-19 Pathway: The Different Impacts on the Right and Left Ventricles / G. Pelà, [et al.] // Diagnostics. – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 2059.

109. Li Y. Echocardiographic Characteristics and Outcome in Patients With COVID-19 Infection and Underlying Cardiovascular Disease /Y. Li, [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 642973.

110. Jiménez D. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 / D. Jiménez, [et al.] // Chest. – 2021. – Vol. 159, № 3. – P. 1182–1196.

111. Tan B. K. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis / B. K. Tan, [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 10. – P. 970–979.

112. Chi G. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Chi, [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 9, № 8. – P. 2489.

113. Guo B. Identifying patterns of reported findings on long-term cardiac complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / B. Guo, [et al.] // BMC Medicine. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 468.

114. Zaccone V. Global cardiovascular risk, COVID-19 severity and post-COVID-19 syndrome: a clinical study / V. Zaccone, [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2023. – Vol. 27, № 24. – P. 12141–12152.

115. Huseynov A. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment /A. Huseynov, [et al.] // Viruses. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 389.

116. Zuin M. Risk of incident atrial fibrillation after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis / M. Zuin, [et al.] // Heart Rhythm. – 2024. – Vol. 21, № 9. – P. 1613–1620.

117. Inciardi R. M. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R. M. Inciardi, [et al.] // JAMA Cardiology. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 819.

118. Wang W. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks / W. Wang, [et al.] // eClinicalMedicine. – 2022. – Vol. 53. – P. 101619.

119. Dani M. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies / M. Dani, [et al.] // Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. e63–e67.

120. Ferreira Á. A. Applicability of heart rate variability for cardiac autonomic assessment in long-term COVID patients: A systematic review / Á. A. Ferreira, [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2024. – Vol. 82. – P. 89–99.

121. Ståhlberg M. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome / M. Ståhlberg, [et al.] // The American Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 134, № 12. – P. 1451–1456.

122. Bisaccia G. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? /G. Bisaccia, [et al.] // Journal of Cardiovascular Development and Disease. – 2021. – Vol. 8, № 11. – P. 156.

123. Taş S. Effects of COVID-19 on the Autonomic Cardiovascular System: Heart Rate Variability and Turbulence in Recovered Patients / S. Taş, Ü. Taş // Texas Heart Institute Journal. – 2023. – Vol. 50, № 4. – P. e227952.

124. De A. Clinical profile and the extent of residual myocardial dysfunction among patients with previous coronavirus disease 2019 / A. De, M. Bansal // The International Journal of Cardiovascular Imaging. – 2023. – Vol. 39, № 5. – P. 887–894.

125. Dai S. Follow-Up Study of the Cardiopulmonary and Psychological Outcomes of COVID-19 Survivors Six Months After Discharge in Sichuan, China /S. Dai, [et al.] // International Journal of General Medicine. – 2021. – Vol. 14. – P. 7207–7217.

126. Niebauer J. H. Cardiopulmonary Long-Term Sequelae in Patients after Severe COVID-19 Disease / J. H. Niebauer, [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 1536.

127. Roca-Fernandez A. Cardiac abnormalities in Long COVID 1-year post-SARS-CoV-2 infection / A. Roca-Fernandez, [et al.] // Open Heart. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. e002241.

128. Matejova G. Cardiac sequelae after COVID-19: Results of a 1-year follow-up study with echocardiography and biomarkers / G. Matejova, [et al.] // Frontiers in Cardiovascular Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 1067943.

129. Zürcher S. J. Post-viral mental health sequelae in infected persons associated with COVID-19 and previous epidemics and pandemics: Systematic review and meta-analysis of prevalence estimates / S. J. Zürcher, [et al.] // Journal of Infection and Public Health. – 2022. – Vol. 15, № 5. – P. 599–608.

130. Mattioli F. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up / F. Mattioli, [et al.] // Journal of Neurology. – 2021. – Vol. 268, № 12. – P. 4422–4428.

131. Sun Z. Mechanisms by Which SARS-CoV-2 Invades and Damages the Central Nervous System: Apart from the Immune Response and Inflammatory Storm, What Else Do We Know? / Z. Sun, C. Shi, L. Jin // Viruses. – 2024. – Vol. 16, № 5. – P. 663.

132. Jha N. K. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations / N. K. Jha, [et al.] // Journal of Molecular Neuroscience. – 2021. – Vol. 71, № 11. – P. 2192–2209.

133. Premraj L. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis / /L. Premraj, [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2022. – Vol. 434. – P. 120162.

134. Santoro L. Role of Endothelium in Cardiovascular Sequelae of Long COVID / L. Santoro, [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 11, № 8. – P. 2239.

135. Al-Jassas H. K. Intersections between pneumonia, lowered oxygen saturation percentage and immune activation mediate depression, anxiety, and chronic fatigue syndrome-like symptoms due to COVID-19: A nomothetic network approach / H. K. Al-Jassas, H. K. Al-Hakeim, M. Maes // Journal of Affective Disorders. – 2022. – Vol. 297. – P. 233–245.

136. Guo Q. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: A mixed-method study / Q. Guo, [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – Vol. 88. – P. 17–27.

137. Mazza M. G. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors /M. G. Mazza, [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – Vol. 89. – P. 594–600.

138. Versace V. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19 /V. Versace, [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2021. – Vol. 132, № 5. – P.1138–1143.

139. Castanares-Zapatero D. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review /D. Castanares-Zapatero, [et al.] // Annals of Medicine. – 2022. – Vol. 54, № 1. – P. 1473–1487.

140. Jafri M. R. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study / M. R. Jafri, [et al.] // Virology Journal. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 3.

141. Şahan E. Can we predict who will be more anxious and depressed in the COVID-19 ward? / E. Şahan, S. M. Ünal, İ. Kırpınar // Journal of Psychosomatic Research. – 2021. – Vol. 140. – P. 110302.

142. Ueda M. Mental health status of the general population in Japan during the COVID -19 pandemic / M. Ueda, [et al.] // Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2020. – Vol. 74, № 9. – P. 505–506.

143. Mao L. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, [et al.] // JAMA Neurology. – 2020. – Vol. 77, № 6. – P. 683.

144. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507–513.

145. Dong F. A living systematic review of the psychological problems in people suffering from COVID-19 / F. Dong, [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 292. – P. 172–188.

146. Deng J. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis / J. Deng, [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2021. – Vol. 1486, № 1. – P. 90–111.

147. Lu W. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study / W. Lu, [et al.] // Psychiatry Research. – 2020. – Vol. 288. – P. 112936.

148. Литвинова, А. А. Особенности психоэмоционального состояния врачей, оказывающих медицинскую помощь в условиях пандемии COVID-19 / А. А. Литвинова, А. В. Кравцива, А. В. Асмоловский, С. В. Шаматкова // Клиническая медицина. - 2021. - Т. 99, № 2. - С. 103–107.

149. Pistarini C. Cognitive and Emotional Disturbances Due to COVID-19: An Exploratory Study in the Rehabilitation Setting / C. Pistarini, [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2021. – Vol. 12. – P. 643646.

150. Xu Z. Excess risks of long COVID symptoms compared with identical symptoms in the general population: A systematic review and meta-analysis of studies with control groups / Z. Xu, [et al.] // Journal of Global Health. – 2024. – Vol. 14. – P. 05022.

151. Mazza M. G. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment /M. G. Mazza, [et al.] // CNS Drugs. – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 681–702.

152. Tomasoni D. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy /D. Tomasoni, [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2021. – Vol. 93, № 2. – P. 1175–1179.

153. Huang C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, [et al.] // The Lancet. – 2023. – Vol. 401, № 10393. – P. e21–e33.

154. Gramaglia C. Anxiety, Stress and Depression in COVID-19 Survivors From an Italian Cohort of Hospitalized Patients: Results From a 1-Year Follow-Up / C. Gramaglia, [et al.] // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – P. 862651.

155. Ashman Kröönström L. Self-reported mental health in hospitalized patients with COVID-19: A 1-year follow-up / L. Ashman Kröönström, [et al.] // Journal of Rehabilitation Medicine. – 2024. – Vol. 56. – P. jrm40654.

156. Colizzi M. COVID-19-induced neuropsychiatric symptoms can persist long after acute infection: a 2-year prospective study of biobehavioral risk factors and psychometric outcomes / M. Colizzi, [et al.] // Irish Journal of Psychological Medicine. – 2024. – Vol. 41, № 3. – P. 276–283.

157. Shang Q. Changes in prevalence of anxiety and depression among COVID-19 patients during a two-year recovery period: A systematic review and meta-analysis / Q. Shang, [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. – 2024. – Vol. 178. – P. 111602.

158. Mazza M. G. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up / M. G. Mazza, [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2021. – Vol. 94. – P. 138–147.

159. Ивонина, Н. А. Применение нейротропной терапии у молодых пациентов с постковидным синдромом / Н. А. Ивонина, К. Б. Петров // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2022. — Т. 122, № 3. — С. 126.

160. Townsend L. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection / L. Townsend, [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0240784.

161. Mudgal S. K. Pooled Prevalence of Long COVID-19 Symptoms at 12 Months and Above Follow-Up Period: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. K. Mudgal, [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 3. – P. e36325.

162. Seeßle J. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study / J. Seeßle, [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 74, № 7. – P. 1191–1198.

163. Calabria M. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms /M. Calabria, [et al.] // Journal of Neurology. – 2022. – Vol. 269, № 8. – P. 3990–3999.

164. Mazza M. G. One-year mental health outcomes in a cohort of COVID-19 survivors / M. G. Mazza, [et al.] // Journal of Psychiatric Research. – 2022. – Vol. 145. – P. 118–124.

165. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk /L. Sher // QJM: An International Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 114, № 2. – P. 95–98.

166. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД) // Ultrasound & Functional Diagnostics. -2021. № 2021/2. -С. 63–79.

167. Lang R. M. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1-39.e14.

168. Mitchell C. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 1–64.

169. Sahn D. J. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements /D. J. Sahn, [et al.] // Circulation. – 1978. – Vol. 58, № 6. – P. 1072–1083.

170. Hankinson J. L. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population / J. L. Hankinson, J. R. Odencrantz, K. B. Fedan // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1999. – Vol. 159, № 1. – P. 179–187.

171. Miller M. R. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, [et al.] // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 26, № 2. – P. 319–338.

172. Stanojevic S. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians / S. Stanojevic, [et al.] // European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50, № 3. – P. 1700010.

173. Методические рекомендации «Диагностика, профилактика, лечение и реабилитация вирусного поражения легких при SARS COV-2 инфекции» [Электронный ресурс]. -URL: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/%D0%9F%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%96%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%9B%D0%95%D0%93%D0%9A%D0%98%D0%A5%20%D0%9F%D0%A0%D0%98%20SARS%20COV2%20%D0%98%D0%9D%D0%A4%D0%95%D0%9A%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf?ysclid=mub8av00x6523718656 (дата обращения: 16.10.2025)

174. Kammin E. J. The 6-Minute Walk Test: Indications and Guidelines for Use in Outpatient Practices / E. J. Kammin // The Journal for Nurse Practitioners. – 2022. – Vol. 18, № 6. – P. 608–610.

175. Smets E. M. A. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. A. Smets, [et al.] // Journal of Psychosomatic Research. – 1995. – Vol. 39, № 3. – P. 315–325.

176. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». [Электронный ресурс]. -2022. URL: https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%20%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf. (дата обращения: 16.10.2025)

177. Lin J.-M. S. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample / J.-M. S. Lin, [et al.] // Population Health Metrics. – 2009. – Vol. 7, № 1. – P. 18.

178. Клинические рекомендации «Тревожно-фобические расстройства у взрослых» [Электронный ресурс] /Министерство здравоохранения Российской Федерации. -2023. -URL: https://m35-vopnd1.gosuslugi.ru/netcat_files/8/9/Klinicheskie_rekomendatsii_Trevozhno_fobicheskie_rasstroystva_u_vzroslyh_utv_Ministe.pdf. (дата обращения: 13.12.2025)

179. Beck A. T. An Inventory for Measuring Depression / / . T. Beck, [et al.] // Archives of General Psychiatry. – 1961. – Vol. 4, № 6. – P. 561.

180. Ozili P. K. The Acceptable R-Square in Empirical Modelling for Social Science Research / P. K. Ozili // Advances in Knowledge Acquisition, Transfer, and Management / под ред. C. A. Saliya. – IGI Global, 2023. – P. 134–143.

181. Лукьянов М. М. Исходы за двухлетний период наблюдения больных после госпитального лечения по поводу COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП) / М. М. Лукьянов, Е. Ю. Андреенко, С. Ю. Марцевич [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 10. — С. 3757.

182. Глушкова Т. В. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов с нарушениями диффузионной способности легких в постковидном периоде / Т. В. Глушкова, И. В. Лещенко, С. Н. Скорняков, А. В. Савельев // Туберкулез и болезни легких. — 2023. — Т. 101, № 3. — С. 44–51.

183. Золотницкая В. П. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких / В. П. Золотницкая, А. А. Сперанская, Н. А. Кузубова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2022. - Т. 6, № 7. - С. 360–366.

184. Агеев А. А. Влияние перенесенной инфекции COVID-19 на функциональные изменения сердца в отдаленном периоде у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. А. Агеев, М. В. Кожевникова, А. В. Емельянов [и др.] // Кардиология. - 2022. - Т. 62, № 12. - С. 23–29.

185. Погосова Н. В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования / Н. В. Погосова, Д. Т. Кучиев, А. Б. Попова [и др.] // Кардиологический вестник. - 2023. - Т. 18, № 4. - С. 56-66.

186. Беляков Н. А. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Н. А. Тотолян [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2024. — Т. 15, № 4. — С. 53–62.

187. Хидирова Л. Д. Психокогнитивный статус коморбидных больных пожилого возраста в постковидном периоде / Л. Д. Хидирова, А. А. Старичкова, О. В. Цыганкова, А. А. Василенко // Байкальский медицинский журнал. - 2023. - Т. 2, № 3. - С. 112–113.

188. Volpicelli G. Lung ultrasound for the early diagnosis of COVID-19 pneumonia: an international multicenter study / G. Volpicelli, [et al.] // Intensive Care Medicine. – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 444–454.

189. Clofent D. Lung Ultrasound as a First-Line Test in the Evaluation of Post-COVID-19 Pulmonary Sequelae / D. Clofent, [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 8. – P. 815732.

190. Ribeiro Carvalho C. R. Post-COVID-19 respiratory sequelae two years after hospitalization: an ambidirectional study / C. R. Ribeiro Carvalho, [et al.] // The Lancet Regional Health - Americas. – 2024. – Vol. 33. – P. 100733.

191. Mennella S. COVID-19 after 2 Years from Hospital Discharge: A Pulmonary Function and Chest Computed Tomography Follow-Up Study / S. Mennella, [et al.] // Respiration. – 2024. – Vol. 103, № 1. – P. 22–31.

192. Шепелькевич А. П. Ожирение и сахарный диабет как предикторы неблагоприятных исходов COVID-19/ А. П. Шепелькевич, Ю. В. Дыдышко. -2021.

193. Codo A. C. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1α/Glycolysis-Dependent Axis / A. C. Codo, [et al.] // Cell Metabolism. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 437-446.e5.

194. Фомина Л.А. Ожирение – предиктор тяжелого течения COVID-19 / Л. А. Фомина // Терапия. – 2023. – С. 427–428.

195. Халимов Ю. Ш. Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий / Ю. Ш. Халимов, П. В. Агафонов, Е. Б. Киреева, Ю. В. Орлов // Доктор.Ру. –2022. –Т. 21, № 2. – С. 59–66.

196. Ferioli M. Spontaneous Evolution of COVID-19 Lung Sequelae: Results from a Double-Step Follow-Up / M. Ferioli, [et al.] // Respiration. – 2022. – Vol. 101, № 4. – P. 381–393.

197. Taha H. A. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography / H. A. Taha, [et al.] // Egyptian Journal of Bronchology. – 2023. – Vol. 17, № 1. – P. 27.

198. Канаева Т. В. Сравнение информативности тестов «6-минутного шагового» и «Сесть и встать» у пациентов после COVID-19 / Т. В. Канаева, Л. Р. Богдалова, Н. М. Никитина, Н. А. Кароли // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 1. – С. 76-83.

199. Schellenberg J. Cardiac structure and function 1.5 years after COVID-19: results from the EPILOC study / J. Schellenberg, [et al.] // Infection. – 2025. – Vol. 53, № 5. – P. 1685–1697.

200. Sperling S. Twelve-month follow-up after hospitalization for SARS-COV-2: Physiology improves, symptoms remain / S. Sperling, [et al.] // Infectious Diseases Now. – 2023. – Vol. 53, № 6. – P. 104686.

201. Kenna H. A. Psychiatric complications of treatment with corticosteroids: Review with case report / H. A. Kenna, [et al.] // Psychiatry and Clinical Neurosciences. – 2011. – Vol. 65, № 6. – P. 549–560.

202. Xie W.-L. Psychiatric disorders associated with fluoroquinolones: a pharmacovigilance analysis of the FDA adverse event reporting system database / W.-L. Xie, [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1435923.

203. Клинические рекомендации – Старческая астения [Электронный ресурс]/ Министерство здравоохранения Российской Федерации. -2024. -URL: https://kurskveteran.gosuslugi.ru/netcat_files/35/68/KR_starcheskaya_asteniya.pdf. (дата обращения: 13.12.2025)

Приложение А. Детальные результаты множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования общего УЗ-балла легких через 3 месяца после выписки.

ПОШАГОВЫЙ ОТБОР ПЕРЕМЕННЫХ (p-value метод)

Начальная модель: общий УЗИ балл через 3 месяца ~ 1

Критерии: добавление p <= 0.05 | удаление p > 0.05

Первый этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Общий УЗ- балл – $p = 0.000005$ ✓

Степень поражения по КТ – $p = 0.259545$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.000190$ ✓

Длительность госпитализации, день – $p = 0.286631$

Доля получавших лечение в ОРИТ – $p = 0.567452$

Сахарный диабет – $p = 0.607232$

ИБС – $p = 0.822265$

ИМ в анамнезе – $p = 0.864131$

ХСН – $p = 0.354732$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.702173$

Бронхиальная астма – $p = 0.548698$

ХОБЛ– $p = 0.756683$

Гемоглобин – $p = 0.994026$

С-реактивный белок – $p = 0.296457$

Д-димер – $p = 0.098396$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.016833$ ✓

SpO_2 в покое – $p = 0.088394$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.003765$ ✓

ΔSpO_2 – $p = 0.037688$ ✓

ΔЧСС – $p = 0.382748$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.003171$ ✓

ΔЧДД – $p = 0.138715$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.049207$ ✓

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.001619$ ✓

ΔБорга – $p = 0.041372$ ✓

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.019190$ ✓

Астения, балл – $p = 0.501565$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.428759$

Депрессия, балл – $p = 0.044194$ ✓

СДЛА – $p = 0.414500$

TAPSE – $p = 0.463611$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.645168$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.122573$

Sпп – $p = 0.233747$

Добавлена переменная: общий балл УЗИ легких, $p = 5.11e\text{-}06$

Формула: общий балл УЗИ легких через 3 месяца ~ общий балл УЗИ легких перед выпиской

$R^2 = 0.4014$ | $Adj.R^2 = 0.3868$

Второй этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.708172$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.028565$ ✓

Длительность госпитализации, день – $p = 0.598248$

Доля получавших лечение в ОРИТ – $p = 0.675605$

Сахарный диабет – $p = 0.857410$

ИБС – $p = 0.598248$

ИМ в анамнезе – $p = 0.679916$

ХСН – $p = 0.132149$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.757217$

Бронхиальная астма – $p = 0.119810$

ХОБЛ– $p = 0.166523$

Гемоглобин – $p = 0.244694$

С-реактивный белок – $p = 0.466574$

Д-димер – $p = 0.125414$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.397175$

SpO_2 в покое – $p = 0.066344$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.173250$

ΔSpO_2 – $p = 0.813921$

ΔЧСС – $p = 0.286665$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.088679$

ΔЧДД – $p = 0.460430$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.968006$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.432487$

ΔБорга – $p = 0.278657$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.185406$

Астения, балл – $p = 0.072951$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.252314$

Депрессия, балл – $p = 0.043448$ ✓

Депрессия, степень тяжести – $p = 0.038148$ ✓

СДЛА – $p = 0.442499$

TAPSE – $p = 0.757363$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.953030$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.155908$

Sпп – $p = 0.421545$

Добавлена переменная: Сатурация при госпитализации, $p = 2.86e\text{-}02$

Формула: общий балл УЗИ легких через 3 месяца ~ общий балл УЗИ легких перед выпиской + Сатурация при госпитализации

$R^2 = 0.4698$ | $Adj.R^2 = 0.4433$

Третий этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.982611$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.745276$

Доля получавших лечение в ОРИТ – $p = 0.838857$

Сахарный диабет – $p = 0.968118$

ИБС – $p = 0.481404$

ИМ в анамнезе – $p = 0.912571$

ХСН – $p = 0.221582$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.619358$

Бронхиальная астма – $p = 0.132756$

ХОБЛ– $p = 0.137366$

Гемоглобин – $p = 0.284641$

С-реактивный белок – $p = 0.773171$

Д-димер – $p = 0.382066$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.328759$

SpO_2 в покое – $p = 0.104721$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.215435$

ΔSpO_2 – $p = 0.801842$

ΔЧСС – $p = 0.138668$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.060009$

ΔЧДД – $p = 0.388915$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.748597$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.505298$

ΔБорга – $p = 0.194444$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.029838$ ✓

Астения, балл – $p = 0.178199$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.254853$

Депрессия, балл – $p = 0.051416$

Депрессия, степень тяжести – $p = 0.050106$

СДЛА – $p = 0.403441$

TAPSE – $p = 0.572908$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.978292$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.227074$

Sпп – $p = 0.487432$

Добавлена переменная: одышка по шкале mMRC, $p = 2.98e-02$

Формула: общий балл УЗИ легких через 3 месяца ~ общий балл УЗИ легких перед выпиской + Сатурация при госпитализации + одышка по шкале mMRC

$R^2 = 0.531$ | $Adj.R^2 = 0.4949$

Четвертый этап, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.470149$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.891441$

Доля получавших лечение в ОРИТ – $p = 0.926327$

Сахарный диабет – $p = 0.608189$

ИБС – $p = 0.454700$

ИМ в анамнезе – $p = 0.587152$

ХСН – $p = 0.413153$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.992567$

Бронхиальная астма – $p = 0.215657$

ХОБЛ– $p = 0.115976$

Гемоглобин – $p = 0.160729$

С-реактивный белок – $p = 0.536840$

Д-димер – $p = 0.686495$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.798786$

SpO_2 в покое – $p = 0.117897$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.538486$

ΔSpO_2 – $p = 0.647886$

ΔЧСС – $p = 0.194437$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.337548$

ΔЧДД – $p = 0.895893$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.568400$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.969273$

ΔБорга – $p = 0.471373$

Астения, балл – $p = 0.172455$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.132633$

Депрессия, балл – $p = 0.037655$ ✓

Депрессия, степень тяжести – $p = 0.046317$ ✓

СДЛА – $p = 0.590117$

TAPSE – $p = 0.530908$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.754408$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.105353$

Sпп – $p = 0.520609$

Добавлена переменная: депрессия в стационаре, $p = 3.77e\text{-}02$

Формула: общий балл УЗИ легких через 3 месяца ~ общий балл УЗИ легких перед выпиской + Сатурация при госпитализации + одышка по шкале mMRC + депрессия

$R^2 = 0.582$ | $Adj.R^2 = 0.538$

Пятый этап, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.326893$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.819279$

Доля получавших лечение в ОРИТ – $p = 0.944679$

Сахарный диабет – $p = 0.357980$

ИБС – $p = 0.680202$

ИМ в анамнезе – $p = 0.481051$

ХСН – $p = 0.434134$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.816852$

Бронхиальная астма – $p = 0.195368$

ХОБЛ– $p = 0.168011$

Гемоглобин – $p = 0.126756$

С-реактивный белок – $p = 0.612409$

Д-димер – $p = 0.814109$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.697320$

SpO_2 в покое – $p = 0.070570$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.372254$

ΔSpO_2 – $p = 0.746292$

ΔЧСС – $p = 0.396085$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.160258$

ΔЧДД – $p = 0.728725$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.681591$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.692852$

ΔБорга – $p = 0.284827$

Астения, балл – $p = 0.137827$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.505795$

Депрессия, степень тяжести – $p = 0.716706$

СДЛА – $p = 0.880453$

TAPSE – $p = 0.324586$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.710571$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.287641$

Sпп – $p = 0.739883$

Нет кандидатов для добавления (все $p > 0.05$)

Пятый этап, кандидаты на удаление:

Депрессия– $p = 0.037655$

одышка по шкале mMRC – $p = 0.022322$

Общий балл УЗИ легких перед выпиской – $p = 0.013156$

Сатурация при госпитализации – $p = 0.005997$

Нет кандидатов для удаления (все $p > 0.05$)

Процесс остановлен: нет переменных для добавления или удаления

ИТОГОВАЯ МОДЕЛЬ

Формула: общий балл УЗИ легких через 3 месяца ~ общий балл УЗИ легких перед выпиской + сатурация при госпитализации + одышка по шкале mMRC + депрессия

Переменные: общий балл УЗИ легких перед выпиской, сатурация при госпитализации, одышка по шкале mMRC, депрессия

$R^2 = 0.582$ | Adj.$R^2 = 0.538$

F-статистика: 13.23 | p (модели) = 7.65e-07

Коэффициенты:

- (Intercept) = 65.5143 | $p = 0.007506$

- Общий УЗ-балл в стационаре = 0.3161 | p = 0.013156
- Сатурация при госпитализации = -0.6839 | p = 0.005997
- Стационар, mMRC = 1.8438 | p = 0.022322
- Депрессия в стационаре = 0.1589 | p = 0.037655

Приложение Б. Детальные результаты множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования дистанции теста 6-минутной ходьбы через 3 месяца после выписки.

ПОШАГОВЫЙ ОТБОР ПЕРЕМЕННЫХ (p-value метод)

Начальная модель: Дистанция 6-МТ через 3 месяца после выписки~ 1

Критерии: добавление p <= 0.05 | удаление p > 0.05

Первый этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Общий УЗ- балл перед выпиской – $p = 0.000260$ ✓

Степень поражения по КТ – $p = 0.946705$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.047515$ ✓

Длительность госпитализации, день – $p = 0.450607$

Доля получавших лечение в ОРИТ – $p = 0.657151$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.221179$

ИБС – $p = 0.554249$

ХСН – $p = 0.583287$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.041443$ ✓

Бронхиальная астма – $p = 0.660220$

ХОБЛ – $p = 0.831709$

Гемоглобин – $p = 0.202867$

С-реактивный белок – $p = 0.238271$

Д-димер – $p = 0.062922$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.026722$ ✓

SpO_2 в покое – $p = 0.201500$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.005548$ ✓

ΔSpO_2 – $p = 0.027516$ ✓

ЧСС в покое – $p = 0.139791$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.074760$

ΔЧСС – $p = 0.247761$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.002549$ ✓

ΔЧДД – $p = 0.019706$ ✓

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.187308$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.012549$ ✓

ΔБорга – $p = 0.053903$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.014440$ ✓

Астения, балл – $p = 0.233702$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.509454$

Депрессия, балл – $p = 0.254699$

СДЛА – $p = 0.621314$

TAPSE – $p = 0.665011$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.332193$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.204318$

Sпп – $p = 0.379525$

Добавлена переменная: Общий УЗ- балл перед выпиской, $p = 2.6e-04$

Формула: Дистанция 6-МТ через 3 месяца ~ общий УЗ- балл перед выпиской

$R^2 = 0.3131$ | $Adj.R^2 = 0.294$

Второй этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.152516$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.601649$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.496940$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.043300$ ✓

Гипертоническая болезнь – $p = 0.789177$

ИБС – $p = 0.370706$

ИМ в анамнезе – $p = 0.366621$

ХСН – $p = 0.459666$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.017617$ ✓

Бронхиальная астма – $p = 0.357043$

ХОБЛ – $p = 0.366224$

Гемоглобин – $p = 0.542808$

С-реактивный белок – $p = 0.747607$

Д-димер – $p = 0.124458$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.350559$

SpO_2 в покое – $p = 0.187520$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.100221$

ΔSpO_2 – $p = 0.367142$

ЧСС в покое – $p = 0.332999$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.169890$

ΔЧСС – $p = 0.243430$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.054273$

ΔЧДД – $p = 0.064297$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.729553$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.618514$

ΔБорга – $p = 0.266184$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.120686$

Астения, балл – $p = 0.019385$ ✓

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.437615$

Депрессия, балл – $p = 0.580309$

СДЛА – $p = 0.662186$

TAPSE – $p = 0.307935$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.766516$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.351039$

Sпп – $p = 0.718418$

Добавлена переменная: ОНМК в анамнезе, $p = 1.76e\text{-}02$

Формула: Дистанция 6-МТ через 3 месяца ~ общий УЗ- балл перед выпиской + ОНМК в анамнезе

$R^2 = 0.4166$ | $Adj.R^2 = 0.3832$

Третий этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.274144$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.439277$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.301734$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.053200$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.971878$

ИБС – $p = 0.448573$

ИМ в анамнезе – $p = 0.431852$

ХСН – $p = 0.282172$

Бронхиальная астма – $p = 0.398748$

ХОБЛ – $p = 0.388344$

Гемоглобин – $p = 0.955264$

С-реактивный белок – $p = 0.891821$

Д-димер – $p = 0.153669$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.328926$

SpO_2 в покое – $p = 0.072956$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.071007$

ΔSpO_2 – $p = 0.443000$

ЧСС в покое – $p = 0.142457$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.078320$

ΔЧСС – $p = 0.259517$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.089499$

ΔЧДД – $p = 0.145772$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.903047$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.534551$

ΔБорга – $p = 0.331329$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.292907$

Астения, балл – $p = 0.030440$ ✓

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.170615$

Депрессия, балл – $p = 0.388276$

СДЛА – $p = 0.840184$

TAPSE – $p = 0.358174$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.770610$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.094311$

Sпп – $p = 0.714206$

Добавлена переменная: Астения, $p = 3.04e\text{-}02$

Формула: Дистанция 6-МТ через 3 месяца ~ общий УЗ- балл перед выпиской + ОНМК в анамнезе + астения

$R^2 = 0.4927$ | $Adj.R^2 = 0.4479$

Четвертый этап отбора показателей, кандидаты на добавления:

Степень поражения по КТ – $p = 0.234087$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.827506$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.312995$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.121752$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.802325$

ИБС – $p = 0.815174$

ИМ в анамнезе – $p = 0.982222$

ХСН – $p = 0.380334$

Бронхиальная астма – $p = 0.252294$

ХОБЛ – $p = 0.361465$

Гемоглобин – $p = 0.857260$

С-реактивный белок – $p = 0.990473$

Д-димер – $p = 0.234223$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.519479$

SpO_2 в покое – $p = 0.084061$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.083668$

ΔSpO_2 – $p = 0.467121$

ЧСС в покое – $p = 0.131503$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.079845$

ΔЧСС – $p = 0.297236$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.117096$

ΔЧДД – $p = 0.158927$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.857712$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.752335$

ΔБорга – $p = 0.513280$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.158275$

Ситуационная тревожность, балл – $p = 0.310462$

Депрессия, балл – $p = 0.357254$

СДЛА – $p = 0.819377$

TAPSE – $p = 0.504887$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.740517$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.056086$

Sпп – $p = 0.414357$

Нет кандидатов для добавления (все $p > 0.05$)

Четвертый этап отбора показателей, кандидаты на удаление:

Астения – $p = 0.030440$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.027696$

Общий УЗ-балл перед выпиской – $p = 0.000023$

Нет кандидатов для удаления (все $p \leq 0.05$).

Процесс остановлен: нет переменных для добавления или удаления

ИТОГОВАЯ МОДЕЛЬ

Формула: Дистанция 6-МТ через 3 месяца ~ общий УЗ- балл перед выпиской + ОНМК в анамнезе + астения

Переменные: общий УЗ- балл перед выпиской, ОНМК в анамнезе, астения

$R^2 = 0.4927$ | $Adj.R^2 = 0.4479$

F-статистика: 11.01 | p (модели) = 3.35e-05

Коэффициенты:

- (Intercept) Estimate = 1186.0988 | $p = 0.000003$
- Общий УЗ- балл перед выпиской = -14.2192 | $p = 0.000023$
- ОНМК в анамнезе = -132.7329 | $p = 0.027696$
- Астения =-6.6122 | $p = 0.030440$

Приложение В. Детальные результаты множественного линейного регрессионного анализа для прогнозирования общего УЗ-балла через 6 месяца после выписки из стационара.

ПОШАГОВЫЙ ОТБОР ПЕРЕМЕННЫХ (p-value метод)

Зависимая переменная: общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки

Все предикторы: Степень поражения по КТ, Сатурация при госпитализации, Д-димер, С-РБ, гемоглобин, ИМ в анамнезе, ОНМК в анамнезе, ГБ, ИБС, ХСН, Сахарный диабет, ХОБЛ, Бронхиальная астма, лечение в ОРИТ, длительность госпитализации, Sпп, ПЖ базальный диаметр в стационаре, СДЛА в стационаре, TAPSE_СДЛА в стационаре, Общий УЗ-балл в стационаре, общий балл депрессии в стационаре, пациенты с депрессией в стационаре, ситуационная тревожность в стационаре, астения в стационаре, дистанция 6-МТ в стационаре, ЧСС в покое в стационаре, ЧСС после нагрузки в стационаре, ЧДД в покое в стационаре, SpO_2 в покое стационаре, SpO_2 после нагрузки в стационаре, шкала Борга в покое, шкала Борга после нагрузки, ΔSpO_2 стационар, ΔЧДД в стационаре, ΔЧСС в стационаре, ΔБорга в стационаре, одышка по шкале mMRC

Критерии: добавление $p \leq 0.05$ | удаление $p > 0.05$

Максимальное число итераций: 100

ИТЕРАЦИЯ 1

Текущая формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки ~ 1

Модель: только intercept

Кандидаты на добавления ($p \leq 0.05$):

Общий УЗ- балл перед выпиской – $p = 0.000033$ ✓

Степень поражения по КТ – $p = 0.260929$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.013215$ ✓

Длительность госпитализации, день – $p = 0.175287$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.116798$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.081821$

ИБС – $p = 0.546319$

ИМ в анамнезе – $p = 0.969217$

ХСН – $p = 0.438653$

Сахарный диабет – $p = 0.765875$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.978796$

Бронхиальная астма – $p = 0.954417$

ХОБЛ – $p = 0.681989$

Гемоглобин – $p = 0.600537$

С-реактивный белок – $p = 0.226225$

Д-димер – $p = 0.166056$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.248651$

SpO_2 в покое – $p = 0.214959$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.020730$ ✓

ΔSpO_2 – $p = 0.077073$

ЧСС в покое – $p = 0.549372$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.203099$

ΔЧСС – $p = 0.116748$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.033034$ ✓

ΔЧДД – $p = 0.333739$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.002267$ ✓

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.000444$ ✓

ΔБорга – $p = 0.254706$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.099036$

Астения – $p = 0.635614$

Ситуационная тревожность – $p = 0.551151$

Депрессия – $p = 0.135391$

Пациенты с депрессией – $p = 0.045391$ ✓

СДЛА – $p = 0.004625$ ✓

TAPSE/СДЛА – $p = 0.032236$ ✓

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.144061$

Sпп – $p = 0.010474$ ✓

Добавлена переменная: Общий УЗ-балл в стационаре, p-value = 3.27e-05

Модель после добавления:

Формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре

$R^2 = 0.3611$ | $Adj.R^2 = 0.3447$

ИТЕРАЦИЯ 2

Текущая формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре

Переменные в модели: Общий УЗ-балл в стационаре

$R^2 = 0.3611$ | $Adj.R^2 = 0.3447$

Кандидаты на добавления ($p \leq 0.05$):

Степень поражения по КТ – $p = 0.692659$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.571289$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.811963$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.804001$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.367091$

ИБС – $p = 0.546693$

ИМ в анамнезе – $p = 0.500213$

ХСН – $p = 0.219774$

Сахарный диабет – $p = 0.160528$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.828654$

Бронхиальная астма – $p = 0.503571$

ХОБЛ – $p = 0.678694$

Гемоглобин – $p = 0.792510$

С-реактивный белок – $p = 0.672233$

Д-димер – $p = 0.397686$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.470414$

SpO_2 в покое – $p = 0.221195$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.335607$

ЧСС в покое – $p = 0.760885$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.535439$

ΔЧСС – $p = 0.082227$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.427347$

ΔЧДД – $p = 0.919548$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.206753$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.233600$

ΔБорга – $p = 0.909135$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.447687$

Астения – $p = 0.977419$

Ситуационная тревожность – $p = 0.410850$

Депрессия – $p = 0.201960$

Пациенты с депрессией – $p = 0.158425$

СДЛА – $p = 0.009691$ ✓

TAPSE/СДЛА – $p = 0.063976$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.391666$

Sпп – $p = 0.027947$ ✓

Добавлена переменная: СДЛА, $p = 9.69e\text{-}03$

Модель после добавления:

Формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре + СДЛА

$R^2 = 0.4654$ | $Adj.R^2 = 0.4373$

ИТЕРАЦИЯ 3

Текущая формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре + СДЛА

Переменные в модели: Общий УЗ-балл в стационаре, СДЛА

$R^2 = 0.4654$ | $Adj.R^2 = 0.4373$

Кандидаты на удаление ($p > 0.05$):

Общий УЗ-балл в стационаре – $p = 0.000075$

СДЛА – $p = 0.009691$

Нет кандидатов для удаления

Кандидаты на добавления ($p \leq 0.05$):

Степень поражения по КТ – $p = 0.837442$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.493477$

Длительность госпитализации, день – $p = 0.755433$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.760989$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.518365$

ИБС – $p = 0.616724$

ИМ в анамнезе – $p = 0.367955$

ХСН – $p = 0.482676$

Сахарный диабет – $p = 0.048216$ ✓

ОНМК в анамнезе – $p = 0.916233$

Бронхиальная астма – $p = 0.543864$

ХОБЛ – $p = 0.723791$

Гемоглобин – $p = 0.927902$

С-реактивный белок – $p = 0.804751$

Д-димер – $p = 0.166338$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.328769$

SpO_2 в покое – $p = 0.652201$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.355168$

Δ SpO_2 – $p = 0.448715$

ЧСС в покое – $p = 0.519139$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.971352$

ΔЧСС – $p = 0.250343$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.636882$

ΔЧДД – $p = 0.870248$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.196900$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.283131$

ΔБорг – $p = 0.768377$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.640637$

Астения – $p = 0.383784$

Ситуационная тревожность – $p = 0.566779$

Депрессия – $p = 0.175961$

Пациенты с депрессией – $p = 0.319898$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.430921$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.521379$

Sпп – $p = 0.083373$

Добавлена переменная: Сахарный диабет, $p = 5.82e\text{-}02$

Модель после добавления:

Формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре + СДЛА + Сахарный диабет

$R^2 = 0.5155$ | $Adj.R^2 = 0.4762$

ИТЕРАЦИЯ 4

Текущая формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре + СДЛА + Сахарный диабет

Переменные в модели: Общий УЗ-балл в стационаре, СДЛА, Сахарный диабет

$R^2 = 0.5155$ | $Adj.R^2 = 0.4762$

Кандидаты на удаление (p-value > 0.05):

Общий УЗ-балл в стационаре – $p = 0.000020$

СДЛА – $p = 0.004227$

Сахарный диабет – $p = 0.048216$

Нет кандидатов для удаления.

Кандидаты на добавления ($p \leq 0.05$):

Степень поражения по КТ – $p = 0.892534$

Сатурации при госпитализации – $p = 0.723597$

Длительность госпитализации, день – $p = = 0.459186$

Лечение в ОРИТ – $p = 0.617347$

Гипертоническая болезнь – $p = 0.809152$

ИБС – $p = 0.629460$

ИМ в анамнезе – $p = 0.269207$

ХСН – $p = 0.808229$

ОНМК в анамнезе – $p = 0.727459$

Бронхиальная астма – $p = 0.371478$

ХОБЛ – $p = 0.827098$

Гемоглобин – $p = 0.924142$

С-реактивный белок – $p = 0.979399$

Д-димер – $p = 0.100291$

Дистанция 6-МТ – $p = 0.405065$

SpO_2 в покое – $p = 0.389762$

SpO_2 после нагрузки – $p = 0.263054$

Δ SpO_2 – $p = 0.478876$

ЧСС в покое – $p = 0.955344$

ЧСС после нагрузки – $p = 0.453910$

ΔЧСС – $p = 0.185422$

ЧДД после нагрузки/мин – $p = 0.466356$

ΔЧДД – $p = 0.763402$

Шкала Борга до нагрузки – $p = 0.323306$

Шкала Борга после нагрузки – $p = 0.421281$

ΔБорг – $p = 0.809908$

Одышка по шкале mMRC – $p = 0.834755$

Астения – $p = 0.604079$

Ситуационная тревожность – $p = 0.864828$

Депрессия – $p = 0.193131$

Пациенты с депрессией – $p = 0.478849$

TAPSE/СДЛА – $p = 0.291172$

ПЖ базальный диаметр – $p = 0.460289$

Sпп – $p = 0.141014$

Нет кандидатов для добавления

ИТОГОВАЯ МОДЕЛЬ

Формула: Общий УЗ-балл через 6 месяцев после выписки~ Общий УЗ-балл в стационаре + СДЛА + Сахарный диабет

Переменные: Общий УЗ-балл в стационаре, СДЛА, Сахарный диабет

Статистика модели:

$R^2 = 0.5155$ | Adj.$R^2 = 0.4762$

F-статистика: 13.12 | *p* (модели) = 5.49e-06

Коэффициенты:

- (Intercept) = -7.1452 | Std.Error = 2.1135 | p-value = 0.001717 **
- Общий УЗ-балл в стационаре = 0.4355 | Std.Error = 0.0891 | *p* = 0.000020 ***
- СДЛА в стационаре = 0.1030 | Std.Error = 0.0338 | *p* = 0.004227 **
- Сахарный диабет = 1.8780 | Std.Error = 0.9608 | *p* = 0.048216 *

Значимость: *** <0.001, ** <0.01, * <0.05.