

«ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

НОВИКОВА

Татьяна Андреевна

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ ПУЛЬМОРЕАБИЛИТАЦИИ
НА РЕСПИРАТОРНЫЕ ИСХОДЫ COVID-19**

3.1.29. Пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Шапорова Наталия Леонидовна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Строение SARS-CoV-2 и патофизиологические особенности новой коронавирусной инфекции	13
1.2 Респираторные исходы COVID-19	16
1.2.1 Пневмония, ассоциированная с COVID-19	16
1.2.2 Острый респираторный дистресс-синдром и острая дыхательная недостаточность, ассоциированная с COVID-19	18
1.2.3 Тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей на фоне COVID 19	20
1.2.4 Нетипичные рентгенологические легочные паттерны, встречающиеся при коронавирусной инфекции.....	21
1.2.5 Постковидный респираторный синдром	22
1.2.6 Постковидный легочный фиброз.....	24
1.2.7 Хроническая легочная гипертензия, ассоциированная с COVID-19	25
1.2.8 Хроническая дыхательная недостаточность как исход пневмонии, ассоциированной с COVID-19	27
1.2.9 Летальный исход, ассоциированный с респираторными осложнениями COVID-19	27
1.3 Основные методы лечения и профилактики респираторных осложнений, возникающих при COVID-19	28
1.4 Особенности течения COVID-19 у пациентов с бронхообструктивной патологией	30
1.4.1 Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких	31
1.4.2 Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой	34

1.5 Особенности программ реабилитации при COVID-19-ассоциированной пневмонии.....	35
1.5.1 Гипербарическая оксигенация в пульмореабилитации пациентов с респираторными исходами COVID-19	36
1.5.2 Другие методы пульмореабилитации пациентов с респираторными исходами COVID-19.....	42
1.6 Роль амбулаторного этапа в пульмонологической реабилитации.....	44
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Материал исследования	47
2.2 Методы исследования	49
2.2.1 Анализ архивных данных.....	49
2.2.2 Обследование пациентов в СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»	49
2.2.3 Пульмонологическая реабилитация на базе СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»	51
2.2.4 Статистический анализ	53
2.3 Характеристика пациентов с респираторными исходами COVID-19	54
2.3.1 Общая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения	54
2.3.2 Исходная характеристика пациентов, имеющих респираторные исходы COVID-19 и хроническую бронхообструктивную патологию	63
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	73
3.1 Влияние пульмореабилитации на клинико-функциональные показатели и МСКТ-паттерны у пациентов с респираторными исходами COVID-19....	73
3.2 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика в динамике у пациентов с респираторными исходами COVID-19 и хронической бронхообструктивной патологией	84

3.2.1 Анализ клинических и функциональных особенностей и МСКТ-паттернов в динамике у пациентов, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких и долгосрочные респираторные исходы COVID-19	84
3.2.2 Анализ клинических и функциональных особенностей и МСКТ-паттернов в динамике у пациентов, имеющих бронхиальную астму и долгосрочные респираторные исходы COVID 19.....	90
3.3 Долгосрочные респираторные исходы COVID-19 и факторы, влияющие на них. Выживаемость и наличие рисков образования долгосрочных респираторных исходов COVID-19	95
3.3.1 Анализ пациентов с постковидным респираторным синдромом	96
3.3.2 Анализ пациентов с постковидным легочным фиброзом	98
3.3.3 Анализ пациентов с вероятной легочной гипертензией, ассоциированной с COVID-19	100
3.3.4 Анализ пациентов с хронической постковидной дыхательной недостаточностью.....	103
3.3.5 Анализ пациентов с постковидным летальным исходом	106
3.3.6 Анализ долгосрочных респираторных исходов COVID-19 у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией.....	109
3.4 Вклад методов пульмореабилитации в отдаленные респираторные исходы COVID-19	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
БЛАГОДАРНОСТИ	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы борьба с эпидемиями ОРВИ, в том числе гриппа и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала приоритетной задачей мирового и Российского здравоохранения. Известно, что после выздоровления и выписки из стационара у пациентов с COVID-19 в течение продолжительного времени сохраняются одышка, утомляемость, снижение работоспособности, потеря памяти и другие симптомы. Так появился новый термин – постковидный синдром (син.: long COVID; post-COVID-19 syndrome; post-acute COVID-19 syndrome), описывающий признаки и симптомы, которые развиваются в течение заболевания COVID-19 или после него, продолжающиеся более 12 недель, возникающие волнообразно или на постоянной основе и не имеющие альтернативного диагноза [69].

Механизмы постковидного синдрома: нейротропность, нейровирулентность, патологический иммунный ответ, усиленное тромбообразование активно изучаются. Известно, что при коронавирусной инфекции развивается диффузное альвеолярное повреждение, сопровождаемое альвеолярно-геморрагическим синдромом, двусторонними легочными инфильтратами, снижением комплаентности легких, часто требующей применения искусственной вентиляции легких, и распространенным тромбозом микроциркуляторного русла, что также служит причиной гипоксии и дыхательной недостаточности [142].

Различают следующие стадии развития респираторных исходов COVID-19: экссудативную, пролиферативную и фиброзную. В экссудативной фазе происходят активные провоспалительные процессы (высвобождение ИЛ-1 β , фактора некроза опухолей и ИЛ-6, миграция нейтрофилов и нарушение эпителиального барьера эндотелия). В фибропролиферативной фазе фиброциты,

фибробласты и миофибробласты накапливаются в альвеолярных пространствах, приводя к чрезмерному отложению компонентов межклеточного матрикса (фибронектин, коллаген I и III типа). Одним из механизмов, способствующих развитию фибропролиферативного ответа, является механическая вентиляция легких, которая не только индуцирует секрецию трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- β), но также активирует синтез коллагена и ингибирует выработку коллагеназы. Ингибирование трансформирующего фактора роста бета, применение иммуномодуляторов ослабляют эти последствия COVID-19 [142].

Поэтому для поствирусных поражений легких, в отличие от бактериальных, возможна различная степень регресса остаточных изменений. Такие данные позволили некоторым исследователям усомниться в формировании фиброза как исхода вирусных поражений легких (после COVID-19). В последней версии № 19 от 27.05.2025 временных методических рекомендаций МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рентгенологический паттерн исхода острой фазы заболевания описывается как организуемая пневмония [209].

Также наиболее значимым функциональным нарушением респираторной системы при COVID-19 является нарушение диффузионной способности легких (ДСЛ), которое может сохраняться при постковидном синдроме [187].

Все это делает актуальным изучение особенностей пульмонологической реабилитации при различных исходах пневмонии у больных COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

В литературе описываются различные респираторные исходы коронавирусной пневмонии: постковидный респираторный синдром, фиброз легких, организуемая пневмония, хроническая легочная гипертензия и др. До сих пор нет достаточных данных о профилактике образования этих исходов. Отсутствуют достоверные доказательства эффективности различных программ пульмореабилитации и гипербарической оксигенации на исходы коронавирусной

пневмонии. Кроме того, описываемое влияние коронавирусной инфекции на бронхообструктивную патологию в литературных источниках, является противоречивым. Недостаточное количество знаний в данной области стимулирует на проведение дополнительных исследований.

В Российской Федерации существуют разработанные клинические рекомендации по реабилитации пациентов с COVID-19, однако аспект пульмореабилитации до сих пор изучается и до конца мало представлен.

Цель исследования

Изучить клинико-рентгенологические и функциональные особенности респираторных исходов COVID-19 и оценить влияние программ пульмореабилитации на их течение и прогноз.

Задачи исследования

1. Изучить влияние программ пульмореабилитации на респираторные исходы COVID-19, проанализировав клинико-лабораторные, иммунный статус и функциональные показатели у пациентов с разными исходами коронавирусной пневмонии.
2. Оценить влияние пульмореабилитации на легочные МСКТ-паттерны у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию.
3. Исследовать клинические данные пациентов с бронхообструктивной патологией, перенесших COVID-19 в период с 2020 по 2022 годы, и проанализировать влияние пульмореабилитации на показатели функции внешнего дыхания и на рентгенологическую динамику у этих пациентов.
4. Выявить возможные факторы риска возникновения постковидных отдаленных бронхолегочных осложнений.
5. Определить показатель выживаемости обратного развития отдаленных респираторных последствий COVID-19 и оценить риск возникновения тяжелых

респираторных постковидных исходов (дыхательная недостаточность и летальный исход).

Объектом исследования стали больные, перенесшие COVID-19 и имеющие постковидные отдаленные респираторные исходы.

Предмет исследования – данные анамнеза и результаты лабораторно-инструментального обследования пациентов.

Научная новизна

1. Впервые проведен анализ влияния комплексной пульмореабилитации на клинико-функциональные особенности и МСКТ-паттерны у пациентов с отдаленными респираторными последствиями COVID-19 и показана целесообразность применения пульмореабилитации у этих пациентов на третьем (амбулаторном) этапе.

2. Впервые проанализировано влияние пульмореабилитации на отдаленные постковидные респираторные исходы у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, что позволило выявить индивидуальные особенности течения основного легочного заболевания.

3. Впервые определены предикторы риска развития отдаленных респираторных исходов и показатель выживаемости, ассоциированный с образованием долгосрочных постковидных исходов COVID-19, что позволило разработать критерии прогноза появления отдаленных респираторных осложнений COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Подтверждена необходимость прохождения комплексной пульмореабилитации у пациентов, перенесших COVID-19. Установлено положительное влияние

пульмореабилитации на клинические и функциональные особенности пациентов, перенесших COVID-19. Подтверждено более быстрое разрешение МСКТ-паттернов после пульмореабилитации в динамике у пациентов, имеющих хроническую бронхообструктивную патологию. Установлено, что независимо от прохождения курса пульмореабилитации, долгосрочные постковидные респираторные исходы сформировались у всех пациентов через год после острого заболевания COVID-19. Установлены возможные предикторы, влияющие на формирование этих исходов. Проанализирован показатель выживаемости долгосрочных легочных исходов COVID-19 у пациентов, прошедших пульмореабилитацию.

Методология и методы исследования

Научная методология диссертационного исследования была основана на системном подходе к изучаемой проблеме влияния программ пульмореабилитации на респираторные исходы COVID-19. Данная работа представлена одномоментным ретроспективным обсервационным исследованием, включающим анализ и сравнение в динамике клинических (оценка одышки с использованием mMRS опросника); лабораторных, в том числе и оценка гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG); функциональных показателей (спирометрических (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких); МСКТ-паттернов в двух группах испытуемых: пациенты, прошедшие пульмореабилитацию (гипербарическую оксигенацию, методы физиотерапии, ЛФК, галоингаляции и массаж грудной клетки) и пациенты, не прошедшие пульмореабилитацию. Внутри каждой группы было подгрупповое разделение: пациенты, имеющие и не имеющие хроническую бронхообструктивную патологию (ХОБЛ и бронхиальная астма). Этим пациентам дополнительно проводился анализ опросников САТ и АСТ-тестов, анализ крови на IgE. В исследовании использовались общенаучные (наблюдение, сравнение, измерение и описание) и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов, прошедших комплексную пульмореабилитацию, отмечалось более выраженное улучшение самочувствия в виде увеличения толерантности к физическим нагрузкам, усиление защитных функций гуморального иммунитета и улучшение газообмена.
2. После курса пульмореабилитации наблюдалось улучшение показателей гуморального иммунитета, газообмена и течения заболевания у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, перенесших COVID-19, а также быстрое разрешение консолидации на МСКТ ОГК у пациентов с ХОБЛ.
3. Отдаленные респираторные последствия COVID-19 образовались у всех пациентов, участвовавших в исследовании, независимо от пройденного курса пульмореабилитации.
4. Основными предикторами развития долгосрочных постковидных легочных исходов являются ХОБЛ и СД 2 типа, исходно низкая сатурация кислорода (spO_2 менее 94%), снижение газообменной функции респираторной системы, значимое поражение легочной ткани на МСКТ ОГК и наличие искусственной вентиляции легких в стационаре.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность полученных результатов диссертационного исследования определяется использованием современных методов сбора и статистической обработки исходной информации, достаточным объемом репрезентативной выборки, дизайн исследования и используемые инструменты статистики соответствует поставленным цели и задачам.

Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически следуют из результатов исследования. Результаты диссертационного исследования представлены на: X Международном молодежном медицинском конгрессе «Санкт Петербургские научные чтения –

2024», занято второе место (Санкт-Петербург, декабрь 2024); XXXV Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (стратегическая сессия молодых ученых Москва, октябрь 2025); городской конференции «Совершенствование организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» (Санкт-Петербург, март 2026).

По материалам проведенного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.) и была одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (протокол № 292 от 21 октября 2025 г.) с соблюдением закона о персональных данных РФ (Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 №152-ФЗ, в действующей редакции).

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу реабилитационного отделения СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1». Пульмореабилитация пациентов продолжает быть актуальной после окончания пандемии COVID-19.

Личное участие автора

Автор диссертации лично определил актуальность, дизайн, цели и задачи исследования. Сбор клинико-anamnestических данных, анализ архива историй болезни исследуемых, составление базы популяционной выборки, обработка и статистический анализ были самостоятельно осуществлены автором диссертационной работы. МСКТ-архив пациентов, выполненный в разных

медицинских учреждениях города Санкт-Петербурга, был собран лично автором исследования. Также автором сформулированы результаты исследования, самостоятельно написана и оформлена диссертация.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Влияние различных программ пульмореабилитации на респираторные исходы COVID-19», соответствующая паспорту специальности 3.1.29. Пульмонология, является научной квалификационной работой. Диссертационная работа «Влияние различных программ пульмореабилитации на респираторные исходы COVID-19» выполнена согласно критериям диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (п.9 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 «О порядке присуждения ученых степеней»).

Структура и объем диссертации

Структура диссертации включает введение; обзор литературы; главу, посвященную методам исследования и характеристике пациентов; главу собственных результатов исследования; заключение, выводы, практические рекомендации и главу списка литературы. Работа написана на 156 страницах печатного текста, включает 18 рисунков и 44 таблицы. Библиографический указатель содержит 253 источника, из которых отечественные составляют – 85, а зарубежные – 168.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Строение SARS-CoV-2 и патофизиологические особенности новой коронавирусной инфекции

В марте 2020 г. в России была объявлена пандемия, возбудитель которой получил название SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), относящийся к роду Betacoronavirus (суброд Sarbecovirus) [251]. Известно, что существует еще два представителя рода Betacoronavirus: SARSCoV, циркулировавший с 2002 года, с летальным исходом до 9,6% [119] и MERSCoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus), зарегистрированный впервые в 2012 году с летальностью до 35% [186]. Но, в отличие от этих двух представителей, SARS-CoV-2 привел к инфицированию большей популяции людей (зарегистрировано более 22 млн. человек по всему миру), более 790 тыс. человек с летальным исходом [96]. Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, получило название COVID-19 (новая коронавирусная инфекция, Corona Virus Infectious Disease-19) [190].

В связи с тем, что SARS-CoV-2 быстрее распространялся в мире, чем другие вирусные инфекции, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала COVID-19 пандемией. Для понятия «пандемия» важна высокая контагиозность вируса и его географическое распространение [251].

На момент официального завершения пандемии COVID-19 (05.05.2023), в России было зарегистрировано 670 тыс. летальных исходов, связанных с COVID-19. Было выявлено 2 072 203 случая COVID-19, что подтверждало снижение заболеваемости на 82,9% по сравнению с 2022 годом.

Распространение SARS-CoV-2 и летальные исходы, связанные с ним, были обусловлены особенностями его генома. Геном SARS-CoV-2 представлен 30 000 нуклеотидов, которые организованы в определенные гены, кодирующие структурные и неструктурные белки (Nsps) [238, 249]. Это привело к тому, что

вирус имеет множество уникальных мутаций, что подтверждается разными исследованиями. Например, ученые – генетики установили по результатам генетического анализа восемьдесят шесть полных или почти полных геномов SARS-CoV-2, а также выявили множество мутаций и делеций в кодирующих и некодирующих областях. Наблюдение доказывает генетическое разнообразие и быструю эволюцию этого нового коронавируса. Кроме того, известно и отдаленное влияние SARS-CoV-2 на здоровье человека, которое обусловлено особенностями его строения [201].

SARS-CoV-2 – это оболочечный вирус, содержащий одноцепочечную (+) РНК. Одна треть генома SARS-CoV-2 кодирует четыре структурных белка: S (шип), М (мембранный), N (нуклеокапсид) и Е (оболочечный) [249]. S белок состоит из двух субъединиц: S1 и S2. Рецептор-связывающий домен субъединицы S1 (RBD-S1) имеет сродство к рецептору ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ2) и является наиболее вариабельным регионом в геноме коронавирусов [242, 249]. АПФ 2 фермент – это высокогликозилированный трансмембранный белок. Он близок к структуре классического ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и вместе с ним участвует в метаболизме ангиотензина и реализации функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). АПФ 2 экспрессируется в альвеолярных клетках и капиллярном эндотелии легких, а также во многих других органах, в т.ч. в сердце, сосудах, печени, почках и желудочно-кишечном тракте [92]. Взаимодействие RBD-S1 SARS-CoV-2 вируса с АПФ2 может приводить к блокировке биологических функций АПФ2 в РААС системе и служить триггером для развития осложнений как в остром, так и в отдаленном периодах коронавирусной инфекции, в т.ч. за счет снижения локального противовоспалительного действия метаболитов ангиотензина II [13]. Также S белок способствует успешной адгезии вируса на клеточной мембране за счет его потенциальных рецепторов, такого, как например, CD147 (Basigin) [229]. CD147 является высокогликозилированным трансмембранным белком суперсемейства иммуноглобулинов, который стимулирует матриксные металлопротеиназы и уровень его экспрессии может повышаться при обострениях астмы, воспалительных процессах и онкозаболеваниях [144, 165].

Все вышеперечисленные особенности SARS-CoV-2 указывают на то, что дыхательная система поражается при COVID-19 одной из первых. Верхние дыхательные пути являются главными входными воротами инфекции, а легкие – основным местом репликации вируса [13]. Быстрая репликация SARS-CoV-2 может вызвать массовую гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток и повышенную проницаемость сосудов, тем самым, вызывая выработку большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов [243]. Также известно, что легочная ткань имеет низкую степень регенерации [121, 243]. Сниженная регуляция АПФ2, а также некоторое увеличение концентрации его растворимой формы, могут приводить к дисфункции РААС, и, таким образом, усиливать воспалительный ответ и повышать проницаемость сосудов [13]. Местная воспалительная реакция, после проникновения в клетку SARS-CoV-2, выражена увеличением уровней интерлейкинов (IL) IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцитарного колонии-стимулирующего фактора, интерферона γ (ИФН γ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, макрофагального воспалительного протеина (MIP-1), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и других медиаторов воспаления [142, 151, 170, 232, 246]. В зависимости от выраженности данных факторов воспаления легочные осложнения коронавирусной инфекции могут варьироваться. При легкой форме COVID-19 наблюдается лимфопения со снижением абсолютного количества CD4⁺ Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток, В-клеток и натуральных киллеров [142, 206, 240]. При этом уровень CD3⁺ лимфоцитов обратно коррелирует с сывороточными концентрациями провоспалительных цитокинов IL6, IL10, ФНО- α , а снижение уровня данных цитокинов ассоциируется с улучшением состояния пациентов и восстановлением у них пула циркулирующих Т-лимфоцитов [114]. Отмечено, что у пациентов с COVID-19 отмечается высокая экспрессия маркеров поздней или «хронической» активации на поверхности Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов [240]. Среди Т-хелперов наблюдалась тенденция к снижению уровня ИФН γ -продуцирующих клеток у больных с тяжелой формой COVID-19 [206]. Описание механизмов действия данных факторов ведут к развитию цитокинового шторма и ОРДС, что приводит к органной дисфункции при COVID-19 [121]. Известно, что в

процессе формирования фиброзной ткани легких, Th2 играют важную роль, и каждый из Th2-продуцируемых цитокинов (IL-4, IL-13 и IL-5) имеет значение при регуляции тканевого ремоделирования [13]. Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФН γ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов [145, 241].

1.2 Респираторные исходы COVID-19

1.2.1 Пневмония, ассоциированная с COVID-19

Самым частым респираторным исходом COVID-19 является пневмония. Хотелось бы отметить, что термин «COVID-19-ассоциированная пневмония» не отражает всех патологоморфологических признаков и изменений в легких при коронавирусной инфекции. Поэтому целесообразнее использование термина «вирусное поражение легких» или «микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких» [25]. Известно, что изменения в легочной ткани, вызванные COVID-19, чаще всего являются пневмонитами с системным поражением альвеол и отложением фибрина [79]. Но в медицинских документах до настоящего времени продолжает использоваться термин «коронавирусная пневмония». Наиболее часто коронавирусной пневмонией тяжелого течения страдают люди пожилого возраста (старше 75 лет) или имеющие сахарный диабет (СД) 2 типа, инфаркт миокарда в анамнезе с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и пациенты, перенесшие инсульт или имеющие хроническую микроцитарную анемию [231].

При вирусной пневмонии страдают сосуды и альвеолы, но плазма крови не проникает через стенки сосудов, в отличие от бактериальной. По этой причине поражение легких, вызванное SARS CoV 2, развивается очень быстро и практически одновременно поражает все дыхательные пути [51]. При этом присутствует еще один ключевой момент: пневмония, ассоциированная с COVID-

19, на ранних стадиях может протекать бессимптомно. Тем самым, поражение легких при COVID-19 отличается выраженной артериальной гипоксемией, часто не соответствующей объёму поражения и степени снижения податливости лёгочной ткани, что связано с феноменом избыточной перфузии пораженных альвеол при COVID-19 (расширение сосудов) и несоответствием между вентиляцией и перфузией [11]. В большинстве случаев SARS-CoV-2 вызывает двустороннюю пневмонию, которая сосредоточена в нижних отделах легких [55]. На рентгенологическом исследовании (МСКТ ОГК) наблюдаются субплевральные участки уплотнения по типу «матового стекла» с консолидацией, с утолщением перегородок (симптом «булыжной мостовой») или участки уплотнения по типу «матового стекла» округлой формы перибронхиального расположения, с консолидацией. Таким пациентам в большей степени показана кислородотерапия, а при неуспешном лечении – неинвазивная вентиляция легких [11].

М.В. Стулова и соавт. сравнивали клинические и лабораторные маркеры коронавирусной и бактериальной пневмонии. COVID-19 – ассоциированная пневмония среднетяжелого течения характеризовалась жалобами на озноб, лихорадку, непродуктивный кашель, боль и чувство заложенности в грудной клетке при дыхании, одышку и аносмию, в то время как для внебольничной пневмонии бактериального генеза среднетяжелого течения были характерны симптомы озноба, лихорадки, влажного кашля и редко – одышки. Авторами было показано, что при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, наблюдался нормальный уровень лейкоцитов крови или незначительная лейкопения, также отмечалось повышение С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,8 раза по сравнению с бактериальной пневмонией [72].

Одним из самых серьезных дыхательных осложнений, которое вызвал SARS-CoV-2, оказалась вторичная организуемая пневмония (ОП) [209]. Точный механизм ее развития неизвестен. Считается, что ОП возникает вследствие повреждения эпителия, приводящего к активации воспалительного процесса фибробластов, образованию грануляционной ткани и реже – к активации макрофагов или появлению фибрина в проводящих дыхательных путях и

альвеолах [180]. ОП характеризуется катаральными симптомами: кашель, одышка, недомогание, лихорадка и хрипы [103]. Л.С. Гофман и соавт. показали, что у пациентов с ОП выражен нейтрофилез ($p=0,088$), повышен СРБ ($p=0,067$), креатинин ($p=0,012$), ЛДГ ($p=0,047$), D-димер ($p=0,015$) и присутствует эозинофилия ($p=0,007$) [14].

Н. Ногіі и соавт. впервые обнаружили ассоциированную с COVID-19 ОП [138]. В дальнейшем было описано три случая острой ОП у лиц, перенесших среднетяжелую или тяжелую форму COVID-19 и находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [227]. В начале заболевания (0-4 дня после появления симптомов) на МСКТ-сканах не было очаговых или мультифокальных затемнений в легких и уплотнений по типу матового стекла (42%). Примерно у 50% пациентов преобладали периферические очаги в легких. КТ, выполненная через 5-13 дней, показывала прогрессирование заболевания. В наиболее тяжелых случаях наблюдалось развитие прогрессирующей консолидации легочной ткани – симптом «обратного ореола» (21%) и высокая частота двустороннего и много долевого поражения (86%). Результаты КТ на поздних стадиях (14 дней и более) демонстрировали улучшение рентгенологической картины, но для полного разрешения требовалось около 26 дней [157]. В целом прогноз течения ОП благоприятный, но в тяжелых ситуациях возникают необратимые фиброзирующие изменения легочной ткани и необходимость применения высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) [194].

1.2.2 Острый респираторный дистресс-синдром и острая дыхательная недостаточность, ассоциированная с COVID-19

Цитокиновый шторм, развивающийся при тяжелом течении COVID-19, является одной из причин развития ОРДС и полиорганной недостаточности. Он характеризуется воспалительной реакцией в организме, при которой уровень

цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к аутоиммунному поражению тканей в организме [146]. Механизм развития ОРДС включает воспалительное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны с последующим улучшением легочной проницаемости и повышенным выделением богатой белками жидкости в воздушные пространства, вызывая дыхательную недостаточность. Для ОРДС характерно выделение иммуноактивных молекул: ИЛ-6 и ИЛ-1 β в плазме крови, интерфероны, хемокины, ФНО- α и колониестимулирующие факторы, которые и создают картину тяжести ОРДС [4]. Также считается, что существуют факторы неблагоприятного прогноза, связанного с феноменом «цитокиновой бури», а именно содержание С-реактивного белка (СРБ) и ИЛ-6 [204]. По данным многих ученых из разных стран, уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения заболевания, объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), прогрессированием и прогнозом COVID-19 [146]. Клинические симптомы, характерные для ОРДС, – это лихорадка, одышка, утомляемость, чувство недомогания и анорексия. Клиника тяжести ОРДС связана с тем, насколько выражено диффузное повреждение альвеол, нарушено ли вентилиционно-перфузионное соотношение, присутствует ли коллабирование альвеол, возможно ли наличие ателектазов в дорсальных отделах легких. При таком состоянии показана неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в прон-позиции [11]. Даже на фоне инвазивной вентиляции легких у пациентов может возникать гиперкапния из-за роста альвеолярного мертвого пространства, которое возможно также при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей, увеличения шунта венозного примешивания. Существуют основные критерии ОРДС при COVID-19: ROX-индекс >5 – отношение $SpO_2/FiO_2/RR$ (SpO_2 – насыщение гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии (%), FiO_2 – инспираторная фракция кислорода (доля); RR – частота дыхания), RR более 30 в мин, работа вспомогательных дыхательных мышц (2 и более баллов по шкале Patrick), $PaO_2/FiO_2 <100$ мм рт. ст. и баллы по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) более 4 [198]. КТ ОГК, характеризующая ОРДС, демонстрирует двусторонние субтотальные уплотнения легочной ткани по

типу консолидации и «матового стекла», расположенные в средних и верхних отделах легких; вздутие базальных сегментов; градиент уплотнений в зависимости от положения пациента (на спине, на животе); симптом воздушной бронхографии; увеличение объема поражения на 50% за 24-48 часа на фоне дыхательных нарушений; и гидроторакс [200]. ОРДС напрямую может привести к острой дыхательной недостаточности (ОДН), являющейся причиной летального исхода в 70% смертельных случаев COVID-19. По мере прогрессирования заболевания COVID-19 к вирусной инфекции присоединяется вторичная бактериальная и грибковая флора [105]. Проведенные исследования показали, что поражение ствола головного мозга коронавирусом, в частности дыхательного центра, также приводит к ОДН [183]. Согласно данным литературы, коронавирус способен распространяться от механорецепторов и хеморецепторов легких и дыхательных путей через аксональный транспорт, вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов к респираторному центру продолговатого мозга и инфицировать нейроны комплекса пре-Бетцингера и дорсальной респираторной группы, которые входят в состав дыхательного центра [91]. Таким образом, эти исследования объясняют причину потери самостоятельного дыхания у пациентов, даже после отлучения от инвазивной ИВЛ.

1.2.3 Тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии и ее ветвей на фоне COVID-19

В вышеизложенном патогенезе развития COVID-19, основным компонентом РААС является АПФ 2, который экспрессируется в эндотелиоцитах сосудистой стенки. АПФ 2 превращает ангиотензин II в ангиотензин (1-7) и ангиотензин I в ангиотензин (1-9) [31, 188]. Ангиотензин (1-9) ведет к развитию тромбозов путем снижения уровня тканевого активатора плазминогена (ТАП) и повышения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), из-за чего

снижается синтез плазмина и нарушается баланс между ТАП и ИАП-1, которые приводят к повышенному риску тромбоза кровеносного русла [181]. В связи с этим, на раннем этапе COVID-19 может повышаться Д-димер и фибриноген [162]. Проанализированы многие исследования, в результате которых, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 встречается широкий спектр различных тромботических осложнений, таких как ТЭЛА (частота встречаемости 20,6-35,3%) [31, 174], тромбоз глубоких вен (17,3-25%) [94, 162] и артериальный тромбоз (3,7%) [174]. По данным исследования J. Poissy и соавт., у пациентов, заболевших COVID-19, ТЭЛА развивалась в 3,5 раза чаще, чем среди пациентов в ОРИТ без заболевания COVID-19 [203]. Несмотря на длительную профилактику тромбообразования антикоагулянтами в лечебной дозе, у пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией развивается ТЭЛА [50]. Обращают на себя внимание публикации о возникновении ТЭЛА уже после стойкого клинического улучшения, связанного с исчезновением симптомов заболевания, то есть в промежутке между 3-й и 4-й неделями после появления симптомов COVID-19-ассоциированной пневмонии [158].

1.2.4 Нетипичные рентгенологические легочные паттерны, встречающиеся при коронавирусной инфекции

Согласно недавним исследованиям, при естественном течении коронавирусной инфекции может возникнуть спонтанный пневмоторакс и пневмомедиастинум [45, 207]. Под пневмотораксом и пневмомедиастинумом понимают наличие свободного воздуха в плевральной полости и средостении. Согласно исследованию А. Quincho-Lopez и соавт., риск развития таких осложнений выше у людей пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем [207]. На фоне коронавирусной инфекции происходит повышение давления в бронхиолах, что сопровождается

разрывом альвеол, приводящим к скоплению воздуха в периальвеолярном пространстве с последующей миграцией в средостение [115]. По данным D.H. Lemmers и соавт., давление в дыхательных путях у некоторых пациентов с COVID-19, у которых развился пневмоторакс и/или пневмомедиастинум, было идентично или даже ниже по сравнению с больными на ИВЛ без коронавирусной инфекции [169]. Прямое цитотоксическое воздействие SARS-CoV 2 на альвеолярную мембрану, вследствие поражения пневмоцитов I и II типа, объясняет один из механизмов разрыва альвеол и возникновения спонтанного пневмомедиастинума [163]. Согласно исследованиям, пневмоторакс у пациентов с COVID-19 развивался реже (в 2% случаях), в то время как пневмомедиастинум – в 13% случаях [169, 207]. Исследование S. Kolani и соавт., доказывает, что риск развития пневмоторакса и пневмомедиастинума значительно выше при выявлении обширной площади поражения легочной паренхимы по данным КТ ОГК [163].

1.2.5 Постковидный респираторный синдром

Общая распространенность остаточных симптомов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в настоящее время оценивается в 10-30% [83]. В октябре 2021 года ВОЗ предложила клинический термин «постковидный синдром» – это состояние с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, возникшее через три месяца после начала заболевания, с симптомами, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены другим диагнозом. Синонимом постковидного синдрома (ПКС), используется термин «долгий ковид» («Long Covid»), включающий период симптоматики от 4-х недель и более [83]. Также предлагается обозначать термином «лонг-ковид» – клинические проявления заболевания длительностью более четырех, но менее 12 недель, а «хронический ковид» или «ПКС» использовать при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания [43]. В некоторых работах представлены данные о

том, что ПКС – это результат недолеченной коронавирусной инфекции. После выписки больного с «ковидной» пневмонией из стационара, пациент уже не использует кислородотерапию и у него остается масса повреждений во многих органах и системах. Несколько крупных когортных исследований [218, 224] показали, что хронические последствия COVID-19 образуются у пациентов даже с легкой степенью коронавирусного поражения. Существуют данные длительной персистенции коронавируса: РНК SARS-CoV-2 и нуклеокапсидный белок обнаружены в кишечнике, лимфатических узлах печени и др. органах в пределах от 9 до 180 дней после отрицательной ПЦР на SARS-CoV-2 [106].

Патогенез ПКС считается мультифакторным: возникает прямое вирусное повреждение эндотелия, эпителия и механической вентиляции легких, развивается ОРДС, активизируются макрофагальные реакции, происходит гипервоспаление и гиперкоагуляция при определенной иммунной и генетической предрасположенности. Невозможно исключить и аутоиммунный компонент, проявляющийся воздействием неоантигенов и выработкой антител к ним [231].

Известно, что после разрешения ОРДС и выписки из стационара примерно у половины пациентов наблюдается хронизация симптомов, прежде всего одышки и/или кашля, при этом у многих пациентов на КТ ОГК выявляются диффузные альвеолярные изменения, первоначально обусловленные воспалительным экссудатом в полость альвеол, который впоследствии сменяется организующейся пневмонией и, возможно, фиброзом [120, 195, 231].

В настоящее время нет данных о том, в течение какого времени постковидные интерстициальные изменения в легких остаются обратимыми. Согласно систематическому обзору и метаанализу данных 46 клинических исследований, опубликованных до июля 2021 г. в базах Pubmed, Medscape и Elibrary, общая частота изменений в легких в течение 12 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 составила 50% (0,5; 95% ДИ 0,41-0,58), причем сразу после госпитализации воспалительные изменения в легких (уплотнения по типу «матового стекла» и участки консолидации) определялись у более 90% больных, а через 3 месяца наблюдения их частота снизилась до 44%

[120]. У пациентов, перенесших COVID-19, в легких выявлены тракционные бронхоэктазы и другие необратимые фиброзные изменения, которые сохранялись спустя 6 и 12 месяцев наблюдения [134]. Многие авторы склонны характеризовать постковидные интерстициальные изменения на КТ ОГК как воспалительные, однако описываемые рентгенологические симптомы («матовое стекло», консолидация, паренхиматозные тяжи, утолщение межальвеолярных перегородок) могут расцениваться как фиброзоподобные уплотнения, которые с течением времени уменьшаются по площади [78].

Согласно исследованиям об отдаленном влиянии SARS-CoV-2 на показатели функции внешнего дыхания, прежде всего встречались рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких (ОЕЛ) <80% должного или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80% должного при нормальном или повышенном соотношении ФЖЕЛ к объему форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в 17% (0,17; 95% ДИ 0,13-0,23) и снижением диффузионной способности легких (ДСЛ) <80% должного в 38% (0,38; 95% ДИ 0,32-0,44) [120].

1.2.6 Постковидный легочный фиброз

Термин «фиброз» отражает состояние, которое характеризуется нетипичной пролиферацией фибробластов, повышенным отложением компонентов внеклеточного матрикса, приводящее к изменению строения и функции пораженного органа [178]. Известно, что в развитии фиброза легких неоднозначную роль играют компоненты РААС. АПФ, ангиотензин II и рецептор ангиотензина II типа 1a могут вызывать отек легких в остром периоде заболевания и способствовать развитию легочных фиброзных осложнений [148]. Чтобы отдифференцировать происхождение фиброза, в литературе было введено понятие «постковидный легочный фиброз (ЛФ)», вместо поствоспалительного

ЛФ, поствирусного ЛФ, или поствирусной интерстициальной болезни легких [167]. Согласно некоторым исследованиям, легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19, рентгенологически может появляться через несколько месяцев от начала COVID-19 [3]. В литературе также описывается сравнительная связь между постковидным легочным фиброзом и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) в виде абберантной репарации поврежденной легочной ткани. Однако, как показали результаты исследований об отдаленных последствиях COVID-19, ИЛФ обычно прогрессирует, что не характерно для постковидных легочных изменений в виде пневмофиброзных очагов. Не исключено, что COVID-19 способствовал выявлению раннего недиагностированного ИЛФ или стал триггером для развития уже известного интерстициального заболевания легких [185]. Согласно многим исследованиям, фиброзные изменения в легких выявлены у 29% больных (0,29; 95% ДИ 0,22-0,37) [120]. В настоящее время применяется термин: «постковидное интерстициальное заболевание легких (ПИЗЛ)», который отражает следующие жалобы на респираторные синдромы (кашель, одышка), которые сохраняются дольше 3 месяцев после острой фазы COVID-19, при этом уплотнения в легочной ткани должны занимать >10% площади легких [185]. В основном, такие изменения в легких сохраняются спустя 12 месяцев от начала заболевания примерно у 10% пациентов, которые перенесли тяжелую форму COVID-19 или ОРДС [179]. Но в целом, постковидный легочный фиброз имеет благоприятный прогноз в плане прогрессирования. Однако, наличие стойких интерстициальных изменений в легких может сопровождаться хронической дыхательной недостаточностью при физических нагрузках, которая снижает качество жизни пациента [78].

1.2.7 Хроническая легочная гипертензия, ассоциированная с COVID-19

Хроническая легочная гипертензия (ХЛГ) характеризуется прекапиллярной формой легочной гипертензии, при которой образуется обструкция ветвей легочной артерии (ЛА), а также вторичные изменения микроциркуляторного

русла легких, приводящие к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления более 3 ед. Вуда и давления в ЛА (среднее давление в ЛА ≥ 25 мм рт. ст.) с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности [77, 123]. Золотым стандартом диагностики ЛГ является катетеризация правых отделов сердца, однако это инвазивный метод исследования, который имеет ограничения. В рутинной практике в качестве диагностики первой линии для установления ЛГ используется ЭХО КГ [125]. При подозрении на ЛГ выполняется исследование систолического давления в легочной артерии (СДЛА) в мм рт. ст.; рассчитываются размеры правого желудочка и его функциональные параметры [124].

Когда SARS-CoV-2 поражает микроциркуляторное русло легких, происходит полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей ЛА и вен, со сладжами эритроцитов. Образуются свежие тромбы в дистальных артериях легких. В сегментарных и долевых ветвях легочная эмболия встречалась чаще, чем в ветвях большего диаметра [205]. ОРДС, острая дыхательная недостаточность и легочная эмболия при COVID-19 являются важными триггерами в развитии ХЛГ [30]. Но, как правило, диагноз ХЛГ устанавливается через 1,5-1,7 года от дебюта симптомов COVID-19, что связано с неспецифичностью клинических проявлений на начальных стадиях ХЛГ [94]. ХЛГ часто характеризуется симптомом одышки. При сохранении и усилении одышки на фоне регрессии постковидных легочных изменений на КТ ОГК, важно иметь настороженность в развитии ХЛГ. При сборе анамнеза у пациентов с ХЛГ чаще всего имелся хотя бы один эпизод ТЭЛА. В лабораторном анализе крови у пациентов с ХЛГ, ассоциированной с COVID-19, может повышаться уровень D-димера, фибриногена, фактора VIII и фактора фон Виллебранда [102, 147]. В рутинной практике чаще всего для диагностики ХЛГ используют метод эхокардиографии (ЭХО КГ). Амплитуда систолического движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), толщина стенки правого желудочка, наличие и объем трикуспидальной регургитации, размер и коллабирование нижней полой вены, расчетное систолическое и среднее давление в ЛА играют важную роль в оценке наличия ХЛГ [76].

1.2.8 Хроническая дыхательная недостаточность как исход пневмонии, ассоциированной с COVID-19

Известно, что в начале заболевания COVID-19, $p\text{CO}_2$ артериальной крови остается в пределах референсных значений, в отличие от $p\text{O}_2$. Это происходит потому, что альвеолярный барьер становится более проницаемым для CO_2 . В итоге CO_2 проникает в альвеолы, заполненные жидкостью. Стоит учесть, что частота дыхательных движений (ЧДД) в начале заболевания увеличивается и также способствует «утечке» CO_2 и развитию гипоксемической дыхательной недостаточности [91]. Описанный в подглавах патогенез COVID-19 объясняет развитие тяжелой гипоксемической ДН: диффузное и экссудативное повреждение альвеол, гипоксемическая вазоконстрикция ухудшают перфузию легочной ткани [164]. При тяжелом течении COVID-19 развивается полиорганная недостаточность, приводящая к изменению газового состава артериальной крови, что может наблюдаться при отдаленных исходах COVID-19 [171].

Пациенты, госпитализированные с COVID-19, страдают, в основном, от гипоксемической легочной недостаточности с частотой от 17 до 35%. На инвазивной вентиляции легких в ОРИТ, согласно исследованиям [164], находятся от 21 до 91% пациентов с COVID-19.

1.2.9 Летальный исход, ассоциированный с респираторными осложнениями COVID-19

COVID-19 официально внесен в список опасных заболеваний [63]. Коронавирусное заболевание было зарегистрировано у более 688 миллионов человек в мире, около семи миллионов людей имели летальный исход от коронавирусных осложнений. Зарегистрированный уровень смертности, вызванный коронавирусом, составил 5%, что немного ниже, чем при ОРДС [250].

В связи с возможной персистенцией SARS COV 2 в организме, имеются данные об отсроченных осложнениях COVID-19, которые могли повлиять на развитие летального исхода у пациентов [182]. Наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии [225] и пожилой возраст [247] являются предиктором летальности у пациентов, перенесших COVID-19.

1.3 Основные методы лечения и профилактики респираторных осложнений, возникающих при COVID-19

Согласно рекомендациям ВОЗ РФ большинство препаратов во время пандемии COVID-19 назначались off-label (применение препарата с медицинской целью, не согласованное с инструкцией). Это было связано со стремительным ростом заболевания и невозможностью быстрого проведения рандомизированных исследований в отношении препаратов [153]. В России для лечения коронавирусной пневмонии в стационарных условиях применялись следующие препараты [75]: противовирусная группа (фавипиравир, ремседавир и умифеновир); комбинация гидроксихлорохина с азитромицином; лопинавир – ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ; ритонавир – ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

В 2020 году было проведено исследование по безопасности фавипиравира – это ингибитор РНК-зависимой РНК полимеразы. Элиминация вируса была достигнута к десятому дню от начала заболевания у 85% пациентов [104].

В связи с тем, что легкое течение коронавирусной инфекции было схоже с течением сезонных ОРВИ, препараты ремседавир и умифеновир также применялись в лечении нетяжелой формы коронавирусного поражения легких [104]. Механизм действия антималярийного препарата такого, как гидроксихлорохин на SARS-COV 2 до конца не изучен. Но его комбинация с азитромицином усиливала противовирусный эффект [184].

Комбинация лопинавира с ритонавиром использовалась в лечении тяжелого течения COVID-19. Ранее эти препараты применялись в терапии MERS-COV. Рандомизированное исследование в отношении этих препаратов не сокращало сроки пребывания пациентов в стационаре и не демонстрировало значимую эффективность по сравнению с описанной терапией выше. В связи с этим лопинавир и ритонавир назначались только при неэффективности и наличии противопоказаний со стороны препаратов, о которых говорилось выше [110].

В настоящее время у человека выделяют 9 видов интерферонов, а по способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства: IFN- α , - β , - ε , - κ , - ω ; IFN- γ и IFN- λ 1, λ 2, λ 3. Активно в лечении респираторных осложнений COVID-19 применяется рекомбинантный интерферон альфа и бета. Кислородная поддержка иногда являлась ключевой в лечении COVID-19 и потребовалась примерно в 15% случаев заболевания, в то время как инвазивная механическая вентиляция легких была необходима в 5-7% тяжелых случаев коронавирусного поражения [131, 245]. При тяжелой форме пневмонии, ассоциированной с COVID-19, применялись системные глюкокортикостероиды (СГКС) [211]. Некоторые исследования показали эффективность лечения респираторных коронавирусных осложнений тяжелого течения антиковидной плазмой [86].

Для лечения и профилактики тромбозмболических осложнений COVID-19 назначались антикоагулянты: в стационаре – фраксипарин, а в амбулаторной практике – ривароксабан и дабигатран [208].

Профилактика и лечение постковидных интерстициальных изменений включает назначение СГКС, бовгиалуронидазы, НОАК индивидуально у пациентов по показаниям [78].

Большую перспективу в лечении отдаленных респираторных исходов COVID-19 показал отечественный российский препарат Лонгидаза (МНН: бовгиалуронидаза азоксимер, РУ № ЛС-000764 от 07.05.2010). Ее антифибротический эффект связан с ферментативной активностью: она способна

расщеплять гликозамигликаны, которые составляют базис межклеточного матрикса соединительной ткани (исследование DISSOLVE) [80].

Применение НОАК в лечении долгосрочных исходов COVID-19 также было оправдано в связи с особенностями патогенеза SARS-CoV 2 на коагуляционный процесс. Назначение НОАК (апиксабана, ривароксабана) способствовало профилактике возникновения ТЭЛА и нивелировало токсическое действие коронавируса на звено гемостаза [197].

Последствия COVID-19, которые сохраняются в течение длительного периода времени, могут нивелироваться с помощью применения методов пульмореабилитации [16].

Специфическая профилактика COVID-19 включает вакцинацию комбинированными векторными вакцинами: «Гам-КОВИД-Вак» и «Гам-КОВИД-Вак-Лио», и вакциной на основе пептидных антигенов «ЭпиВакКорона». Под неспецифическими методами профилактики понимают мероприятия, направленные на обезвреживание источника SARS-CoV-2 и на ликвидацию передачи возбудителя более восприимчивому контингенту пациентов [9].

1.4 Особенности течения COVID-19 у пациентов с бронхообструктивной патологией

В ходе ряда исследований получены данные о том, что среди пациентов, у которых в анамнезе есть ХОБЛ, тяжёлые осложнения COVID-19 отмечаются чаще, чем у больных с бронхиальной астмой (БА). Риск тяжелых осложнений у пациентов с БА сохраняется только у некоторой категории больных, а по данным некоторых авторов, отсутствует у большинства пациентов [74, 149].

1.4.1 Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

COVID-19 значительно повлиял на течение коморбидной патологии у пациентов. Известно, что ХОБЛ и коронавирусная инфекция имеют потенциальное множество негативных связей, которые приводят к ухудшению исходов COVID-19, включая снижение функциональных показателей легких, ухудшение течения сопутствующих заболеваний у пациентов с ХОБЛ и повышение восприимчивости к инфекциям [215]. Оценка клинико-функциональных изменений у пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19, необходима для определения влияния SARS-CoV-2 на течение коморбидного состояния, а также для определения степени изменений и влияния на качество и продолжительность жизни больных. Многие лабораторные и клинические исследования направлены на разработку новых методов лечения, которые нацелены на определение патофизиологии COVID-19 в дыхательных путях [173]. Согласно этим исследованиям, у пациентов с ХОБЛ наблюдается значительное ухудшение состояния после заражения COVID-19, даже если риск заражения изначально был невысоким [52]. Анализ данных итальянскими учеными демонстрирует, что наличие коморбидной патологии, такой как ХОБЛ, увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 более чем в пять раз. У пациентов с COVID-19 и ХОБЛ увеличена частота первичной и повторной госпитализации в 2,3 раза [175]. У пациентов с ХОБЛ имеются признаки дисфункции клеток эндотелия и коагулопатии, которые могут повлиять на тяжесть течения и ухудшение прогноза исхода COVID-19. Из этого следует, что COVID-19 усугубляет респираторные симптомы у пациентов с ХОБЛ. Такие респираторные симптомы как кашель, отхождение мокроты и одышка наблюдались у пациентов с ХОБЛ больше, чем без него, что было продемонстрировано исследованием Y. He и соавт. [136]. Нарушение мукоцилиарного клиренса у пациентов с ХОБЛ происходит из-за хронического нейтрофильного воспаления в бронхиальном дереве, что ведет к прогрессированию бронхиальной обструкции [73]. Существуют

исследования, которые показали, что у пациентов с ХОБЛ и курильщиков по-разному могут функционировать механизмы, необходимые для проникновения SARS-CoV-2 в клетки. Исследования экспрессии генов эпителиальных клеток бронхов демонстрируют, что экспрессия АПФ-2 была значительно повышена у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [172]. Повышенную экспрессию АПФ-2 в эпителиальных клетках ХОБЛ по сравнению с контрольной группой показали исследования экспрессии белков и генов, причем повышенная экспрессия наблюдалась также у пациентов с ХОБЛ с более высоким индексом массы тела и, соответственно, более частыми обострениями. Однако клинический исход инфекции это не определяет, т.к. снижение противовирусной защиты организма и дисфункция иммунной системы у пациентов с ХОБЛ также могут в совокупности способствовать благоприятной реакции организма [176]. Длительное курение также ассоциировалось с более высокой экспрессией АПФ-2 по сравнению с бывшими курильщиками и некурящими пациентами. Существуют предположения о том, что экспрессия АПФ-2 сама по себе приводит к повышению восприимчивости или тяжелому течению заболевания [223]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается больше респираторных симптомов, более высокая вирусная нагрузка и повышенные маркеры воспаления из-за ослабленной противовирусной, в частности, интерфероновой реакции организма. В исследованиях иммуногистохимии встречалась низкая экспрессия ИФН- β в бронхиальном эпителии и альвеолярных макрофагах у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой. Также уровень ИФН- β и ИФН- λ в мокроте ниже у пациентов с ХОБЛ с частым количеством обострений, что позволяет предположить снижение защиты организма против вирусной инфекции [126]. Оценка состояния пациентов с ХОБЛ после перенесенного COVID-19 проводится путем комплексного обследования: анализ изменения интенсивности жалоб, тщательный сбор анамнеза, выполнение опросников выраженности кашля (шкала тяжести кашля; шкала одышки, кашля и мокроты (BCSS)), выраженность одышки mMRC (Modified Medical Research Council). Оценка симптомов и повседневной активности у пациентов с ХОБЛ проводится с помощью САТ-теста (COPD (Chronic obstructive

pulmonary disease) Assessment Test). Измеряются основные показатели жизнедеятельности (артериальное давление, частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, оксигенация периферической крови, клинический и биохимический анализы крови [73].

Основополагающим обследованием у пациентов с ХОБЛ является спирометрия с бронхолитической пробой. Российским Респираторным Обществом (РРО) опубликованы рекомендации по проведению функциональных исследований внешнего дыхания во время пандемии COVID-19 (Версия 1.0). Указано, что пациенты, перенесшие COVID-19, не должны направляться на исследования в течение как минимум 30 дней после полного выздоровления [129]. Также всем пациентам с ХОБЛ, перенесшим коронавирусную инфекцию, рекомендуется комплексная пульмореабилитация, которая должна начаться в стационаре и продолжиться в амбулаторном звене. Тяжесть течения COVID-19, степень дыхательной недостаточности и наличие сопутствующей патологии определяют объем и режим реабилитационных мероприятий [5]. В литературе пока не описываются долгосрочные исходы COVID-19 при ХОБЛ. Однако предполагается, что перенесенное вирусное заболевание приводит к длительному постковидному синдрому [5, 97]. Согласно российским рекомендациям, повторная рентгенография или КТ ОГК проводится через 8 недель после выписки из стационара при условии, если к моменту выписки сохранялись рентгенологические изменения. При необходимости прибегают к дополнительным методам исследования: спирометрия, эхокардиография, оценка диффузионной способности легких и т.д. [10]. В некоторых исследованиях наблюдалась закономерность того, что очень многие из пациентов с COVID-19 имели ранее не диагностированную ХОБЛ. Следует отметить, что степень выраженности поражения не соответствовали клинической картине. В большинстве случаев, даже при значительно выраженном деструктивном процессе в легких в сочетании с признаками хронических изменений бронхов, респираторные жалобы в анамнезе отсутствовали. Наличие КТ-симптомов хронических бронхолегочных заболеваний усложняет процесс КТ-диагностики поражения органов дыхания при инфекции SARS-CoV-2 [22]. Опубликованы

результаты годичного наблюдения [122] за 254 пациентами с ХОБЛ, госпитализированными в связи с COVID-19. Через год у 40,5% больных наиболее часто встречались: одышка, кашель, слабость, диспепсия. Клинической особенностью течения ХОБЛ и COVID-19 является наличие выраженной одышки и отсутствие классических критериев обострения ХОБЛ. Характерен редкий, непродуктивный кашель. Системное воспаление при COVID-19 и стабильной ХОБЛ более выражено, в отличие от изолированной ХОБЛ или меньшим числом обострений и коррелирует с кашлем и одышкой [36, 122]. У 1558 пациентов с ХОБЛ, перенесших COVID-19 выявлен риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 5,9 раза. Наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями ХОБЛ признана независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 [156].

1.4.2 Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов с бронхиальной астмой

Начиная с конца 2020 г. стали появляться систематические обзоры и метаанализы, в которых освещались проблемы влияния новой коронавирусной инфекции на течение БА. Поскольку БА является распространенным хроническим воспалительным заболеванием легких во всем мире, а SARS-CoV-2 в первую очередь поражает верхние и нижние дыхательные пути, возникает вопрос о наличии или отсутствии клинической и патофизиологической связи между БА, коморбидной патологией и SARS-CoV-2. При этом важно отметить значительное влияние коморбидной патологии как на течение БА, так и на тяжесть проявления COVID-19. Также были высказаны предположения, что тяжесть COVID-19 у пациентов с БА может зависеть от эндотипа заболевания (Th2 и не Th2), уровня контроля симптомов, а также от приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) [252]. Многие исследования установили, что перенесенная SARS-CoV-2 способствует обострению БА у пациентов с ранее установленным диагнозом, а также достоверно

ухудшает контроль симптомов заболевания [87, 166]. Ухудшение течения БА в виде частых обострений и госпитализаций, потери контроля заболевания и увеличения объема лекарственной поддержки имеет серьезные последствия как для пациента (развитие дыхательной недостаточности, нежелательные явления от проводимой терапии), так и для системы здравоохранения (экономические потери от госпитализаций и лекарственного обеспечения населения) [210]. Согласно полученным данным D.M. Halpin и соавт. при аллергической БА не увеличивается риск заражения SARS-CoV-2 и сама по себе аллергия не способствует тяжелому течению COVID-19 и развитию летального исхода [133].

1.5 Особенности программ реабилитации при COVID-19-ассоциированной пневмонии

Основные понятия и принципы медицинской реабилитации были сформированы еще в середине XX века: непрерывность, комплексность, доступность, гибкость. «Пульмонологическая реабилитация (пульмореабилитация) – это мультидисциплинарная, основанная на доказательной базе, система мероприятий для больных хроническим заболеванием органов дыхания, имеющих клинически значимое течение заболевания и нарушение уровня повседневной активности. Пульмонологическая реабилитация призвана уменьшить проявления болезни, оптимизировать функциональный статус, улучшить кооперативность и уменьшить стоимость лечения за счет стабилизации или уменьшения системных проявлений заболевания [89].

В настоящее время особенности этиопатогенеза коронавирусной инфекции продолжают активно изучаться. Известно, что поражение вирусом легочной ткани может протекать некоторое время бессимптомно. Однако уже на начальной стадии коронавирусной пневмонии должна проводиться пульмореабилитация. Чем раньше начаты реабилитационные мероприятия, тем меньше опасность «хронизации» и

возможных осложнений в виде фиброзно-склерозирующих процессов в легких и развития психологических расстройств. Реабилитация в ранние сроки приводила к более быстрому улучшению физической работоспособности по сравнению с реабилитацией, начатой позже в стабильной фазе [160]. При этом необходимо знать, что перевод в реабилитационное учреждение следует выполнять только в том случае, если есть уверенность, что состояние пациента после перевода не ухудшится [100]. Терапевтическое окно для проведения медицинской реабилитации составляет 2 месяца. Особенностью реабилитации коронавирусной пневмонии является мультидисциплинарный подход, т.к. ковид-ассоциированные повреждения затрагивают систему гомеостаза, сердечно-сосудистую, нервную систему и др. [17]. Постковидный лонг синдром, при котором распространена астенизация, проблемы с концентрацией внимания и мышления, бессонница, требует когнитивно-поведенческой психотерапии: принятие болезни и ее последствий как данность [57].

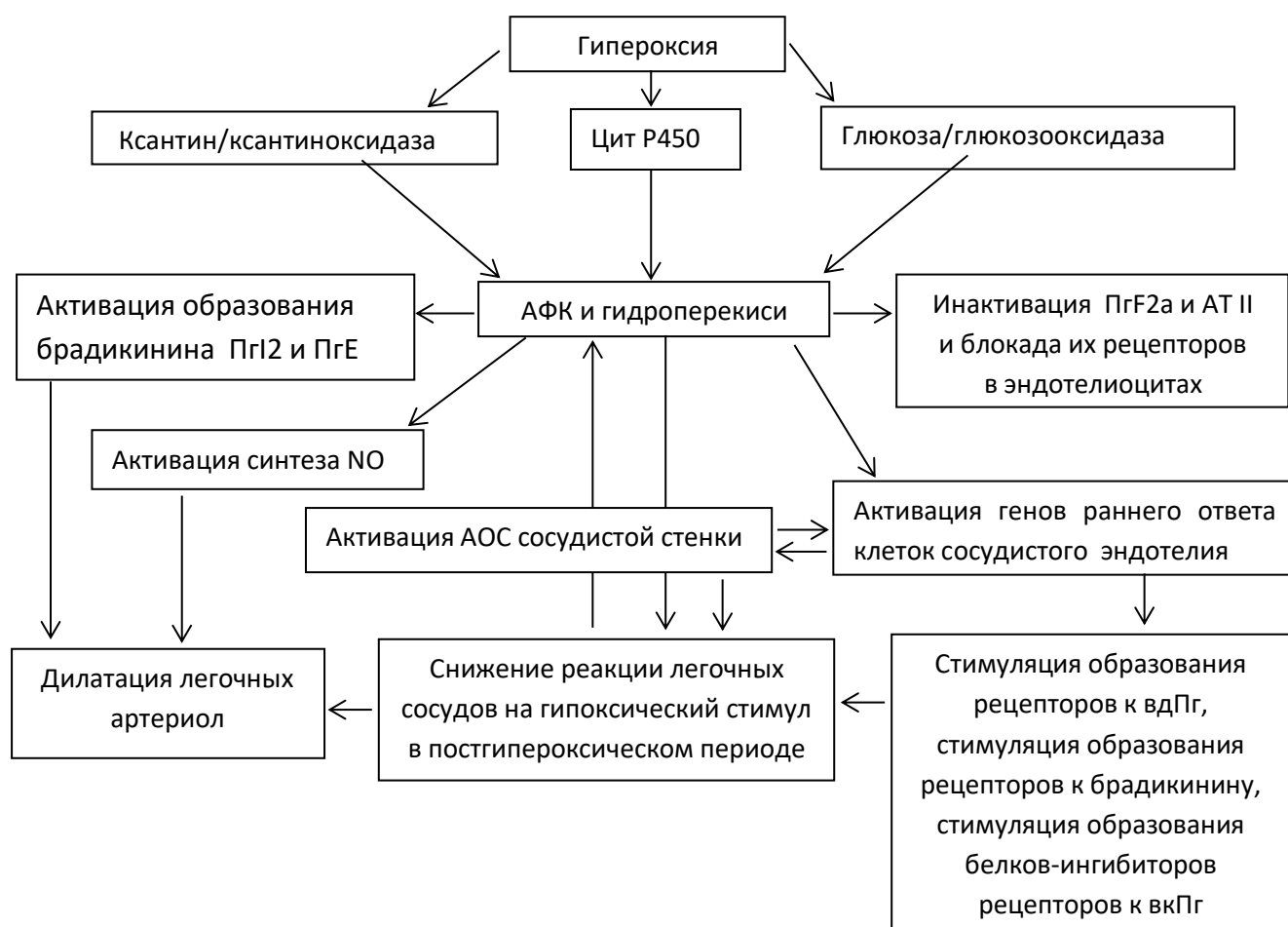
Существуют основные методы пульмонологической реабилитации: гипербарическая оксигенация (ГБО), дыхательная гимнастика, физиотерапия, массаж грудной клетки, ингаляционная терапия [89].

1.5.1 Гипербарическая оксигенация в пульмореабилитации пациентов с респираторными исходами COVID-19

Гипербарическая оксигенация – новый метод пульмореабилитации пневмонии, ассоциированной с COVID-19. ГБО – это лечебное применение газовых смесей с повышенным парциальным давлением медицинского кислорода. Патогенетическое действие метода связано с увеличением растворенного в крови кислорода, повышением кислородной емкости крови, стимуляцией антиоксидантной защиты, усилением микроциркуляции. Основные лечебные эффекты ГБО – адаптационный, метаболический, бронходрирующий, регенеративный и иммунокорректирующий. Метод ГБО обоснован газовыми

законами, прежде всего, законом Генри-Дальтона. Процедуры проводятся в герметичных барокамерах, повышение атмосферного давления в которых производят со скоростью не более 3 гПа/с до 1,65 кПа, давление 1,1-1,3 атм., концентрация кислорода 30%, экспозиция 30-50 мин ежедневно, курс лечения 8-10 процедур [17]. Находясь в барокамере, пациент вдыхает газовую смесь с богатым содержанием кислорода при повышенном давлении, что помогает увеличить кислородную емкость легочной ткани и объем кислорода, растворенного в ней. Чем больше диффузия растворенного кислорода через стенку альвеол, капилляра в плазму крови, тем больше захват и связывание кислорода гемоглобином. Если диффузия молекул кислорода снижается, то ухудшается насыщение крови кислородом. Применение закона Генри-Дальтона при ГБО увеличивает скорость диффузии кислорода в легочной ткани, насыщение кислородом гемоглобина и доставку кислорода к тканям, страдающим от гипоксии [150]. Существует ряд исследований, показывающих, что ГБО не нашла должного места в лечении новой коронавирусной инфекции. Это можно объяснить сохранением до настоящего времени среди большинства клиницистов представления о токсичности высоких концентраций кислорода для клетки [24, 95]. Действительно, в некоторых случаях ГБО способна активировать свободно-радикальные процессы и перекисное окисление липидов, что может приводить к истощению антиоксидантной системы организма [18, 19]. Но такое случается при неадекватности выбираемого исследователями времени безопасного нахождения организма в условиях гипероксии [34]. Включение ГБО в терапию SARS-CoV-2-инфицированных пациентов происходит в целях устранения гипоксемии, что изначально суживает представления о возможностях гипербарического кислорода при данной патологии. Это потому, что гипербарический кислород, применённый с лечебной целью, выступает не столько как антигипоксический фактор, сколько как адаптогенный регулятор метаболических процессов, протекающих в больном организме. При этом, запускаются механизмы адаптации к гипероксии, закрепившиеся в процессе эволюции, что проявляется повышением саногенного потенциала больного организма, приводящего к его выздоровлению [38]. Благодаря этому, лечебный

эффект ГБО сохраняется в постгипероксическом периоде даже в условиях «реставрации» гипоксии, что может предположить отдаленные эффекты ГБО терапии при различных исходах COVID-19 [23, 67]. Свободные радикалы кислорода играют важную роль в дилатации легочных сосудов. В связи с этим можно сказать, что гипероксическая дилатация лёгочных сосудов, как универсальная реакция адаптации организма к гипероксии, может служить одним из аргументов в пользу включения ГБО в лечение COVID-19-ассоциированных пневмоний, которые могут сопровождаться развитием лёгочной гипертензии (рисунок 1) [234].



АОС – антиоксидантная система; АТ II – ангиотензин II; Пг – простогландины;
вдПг – вазодилатирующие простогландины; вкПг – вазоконстрикторные простогландины.

Рисунок 1 – Механизм участия активных форм кислорода (АФК) и гидроперекисей в гипероксической дилатации лёгочных сосудов здорового взрослого организма [234]

Еще одна способность ГБО в том, что происходит стимуляция образования и ретенция в больном организме естественного эндогенного адаптогена-антиоксиданта мочевины на фоне стимуляции диуреза. В результате содержание мочевины в легочной ткани, как и в крови, при ГБО повышается [64]. В условиях гипероксии мочевины снижает проницаемость мембран клеток для лизосомальных ферментов, препятствуя тем самым аутолизу клеток, что также важно в постгипероксическом периоде, когда может иметь место «реставрация» гипоксии. Тормозя радикалообразование на железосодержащих белках крови, мочевина одновременно повышает её антиоксидантный потенциал [35]. Мочевина образует комплексное соединение с гепарином, пролонгируя физиологическое действие гепарина. Учитывая способность ГБО дезагрировать тромбоциты при экспериментальном ДВС синдроме, можно предположить эти же эффекты ГБО при терапии пациентов с SARS-CoV-2, имеющих высокий риск развития тромботических осложнений [66].

Далее мочевина переходит из свободного состояния в связанное с липопротеидами и белками [12], которое активируется в условиях гипероксии [35]. В связи с этим можно предположить, что активация гипероксии гипербарическим кислородом в эпителиоцитах и пневмоцитах, являющихся мишенями для SARS-CoV-2, ведет к определенным изменениям физико-химических свойств мембран этих клеток. Это проявляется торможением экзоцитоза вируса внутри клетки, изменением конформации находящейся на её поверхности рецепторов, что приводит к снижению их аффинности по отношению к спайковому белку S1 SARS-CoV-2. При этом не исключается и возможность мочевины при повышенной ее концентрации вступать в обратимое связывание с рецептором АПФ 2. Такое обратимое связывание мочевины продемонстрировано на других белках и ферментах (рисунок 2) [35, 40]. Также существуют литературные данные о том, что гипербарический кислород стимулирует Т-клеточное звено иммунитета как за счёт непосредственного влияния на функциональную активность лимфоцитов [20], так и в результате

стимуляции их образования [54]. Последнее имеет важное значение в условиях образования лимфопении при COVID-19.

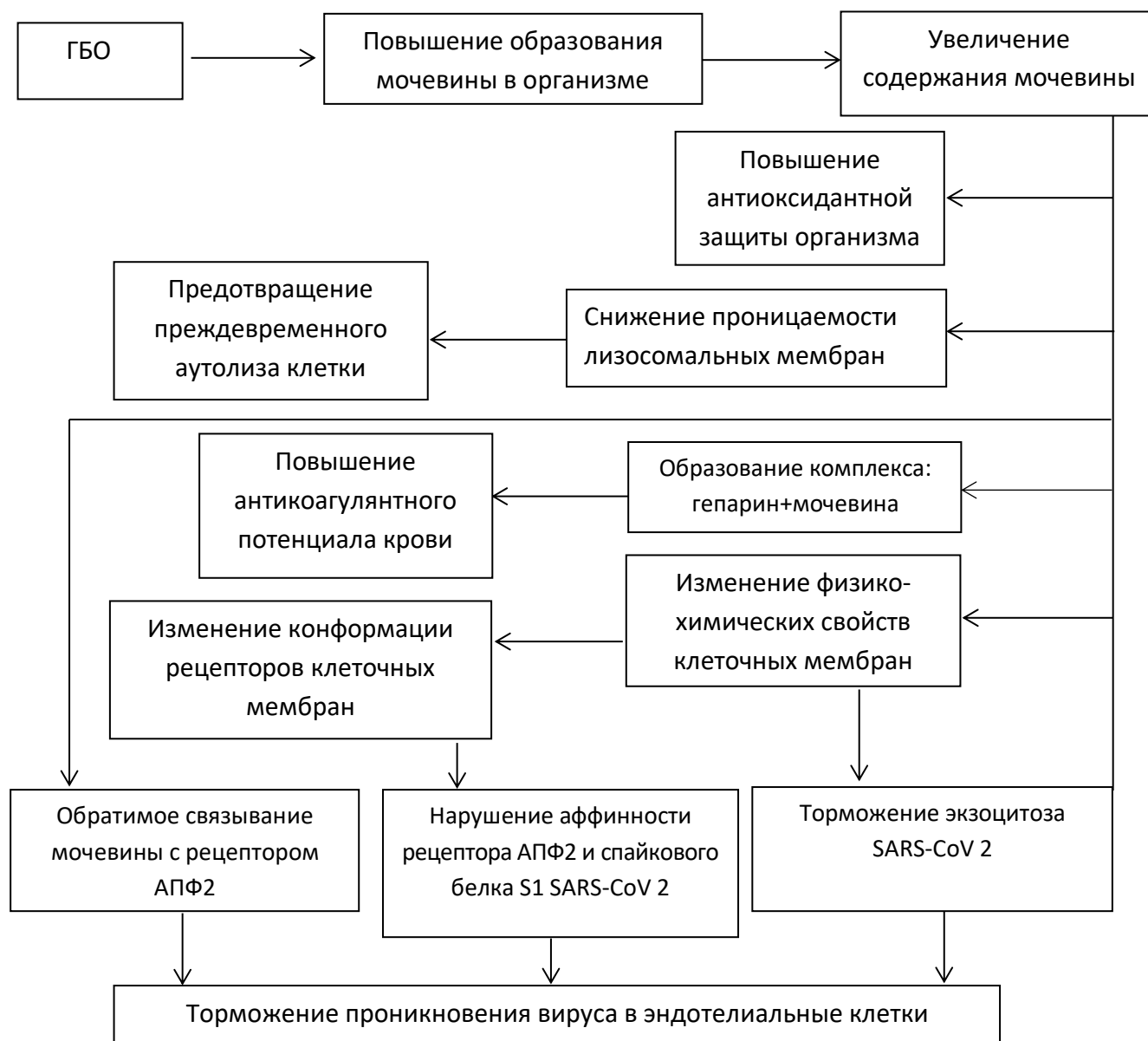


Рисунок 2 – Предполагаемые механизмы реализации некоторых лечебных эффектов гипербарического кислорода у SARS-CoV-2-инфицированных больных с участием мочевины [66]

Продемонстрированы эффекты ГБО, которые влияют на фармакологические свойства противовирусных препаратов [59]. Конформационные изменения молекулы гемоглобина, отмеченные в условиях ГБО, будут препятствовать воздействию на него вирусных белков, а адаптивные морфогенетические

изменения в эритроцитарной мембране при ГБО детерминируют снижение её проницаемости для вируса [39]. Все это позволяет предположить уменьшение на фоне ГБО побочных эффектов противовирусных препаратов при COVID-19 и усиления их противовирусного эффекта. В исследованиях было продемонстрировано, что ГБО увеличивает широту терапевтического действия антибиотиков [111], оказывает бактериостатическое действие на золотистый стафилококк, протей [217], повышает чувствительность микробов к антибиотикам и снижает высеивание из крови патогенной микрофлоры [81]. Данные эффекты ГБО можно использовать в случае присоединения бактериальной инфекции у больных COVID-19-ассоциированной пневмонией. Также есть немаловажный факт – гипероксия, которая стимулирует свободно-радикальные процессы в организме, которые активируют все три звена антиоксидантной защиты, сформировавшиеся и закрепившиеся в процессе эволюционно преобразования атмосферы из бескислородной в кислородную среду обитания [39]. Соответственно, чем тяжелее гипоксемия, а, следовательно, и гипоксия тканей, на момент оксигенации, тем более вероятен риск истощения одного или всех звеньев этой системы. Особенно это важно для пациентов с хронической сопутствующей патологией (ХСН, сахарный диабет и др.), где уже имеется «поломка» антиоксидантной системы. В связи с этим применение в этих условиях ГБО как в «жестком» режиме или в «мягком», но при продолжительном времени изопрекции (более 90 мин), равно как и при неоправданном увеличении количества сеансов ГБО, что создаёт риск негативного воздействия гипероксии на больной организм. В конечном итоге это приведёт к дискредитации ГБО, как одного из компонентов пульмореабилитации COVID-19-ассоциированных пневмоний. Чтобы этого не происходило, целесообразно включать в терапию SARS-CoV-2 инфицированных пациентов «мягкие» режимы ГБО (1,3-2,0 ата., время изопрекции 45-90 мин), не зависимо от степени и длительности гипоксемии [66].

1.5.2 Другие методы в пульмореабилитации пациентов с респираторными исходами COVID-19

В пульмореабилитации коронавирусной пневмонии применяются различные методы физиотерапии. Основные патофизиологические аспекты легочной физиотерапии заключаются в противовоспалительном, десенсибилизирующем, седативном, антиспастическом эффекте. Физиотерапия улучшает реологические свойства крови, микроциркуляцию периферической и центральной гемодинамики, коррекцию иммунных нарушений, нормализацию обмена веществ, повышение резистентности организма, способность оказывать бактериостатический эффект и др. [26]. Самое главное, что лечебные свойства физиотерапевтических методов универсальны (один и тот же метод применяется при самых различных заболеваниях) и физиологичны. Физиотерапия сохраняет длительность последствий, хорошо совместима с другими лечебными и реабилитационными методами, нормализует гомеостатический характер действия, активизирует компенсаторно-приспособительные механизмы, нетоксична и гипоаллергенна, не обладает системными побочными эффектами [41]. Однако роль физических факторов в лечении вирусных пневмоний в литературе остается до сих пор противоречивой из-за недостаточной доказательной базы. При наличии ковид-ассоциированного бронхоспастического синдрома используется лекарственный электрофорез бронхолитиками, при пневмофиброзе применяется электрофорез ферментативными препаратами, также распространено применение методики биполярного фибринолизин-гепарин электрофореза при стойком повышении Д-димера без наличия другой симптоматики [33]. В качестве оказания противовоспалительного эффекта на легочные фиброзоподобные изменения при пневмонии любой этиологии немаловажную роль играет магнитотерапия, улучшающая микроциркуляцию в сосудах и доставку к органам и тканям кислорода [1]. Разновидностью магнитотерапии является импульсное низкочастотное электростатическое поле

или электростатический массаж (Хивамат-терапия). Данная технология улучшает бронхиальную проходимость, превентивует фибропролиферацию в легких, нормализуют вегетативную регуляцию кардиореспираторной системы и центральной гемодинамики. Основными клиническими эффектами Хивамат-терапии являются противоотечный, спазмолитический и противовоспалительный. Применение низкочастотной магнитотерапии основано на магнитобиологических эффектах магнитного поля – улучшении местной гемодинамики, расширении сосудов, повышении трофики тканей, снижении адгезии тромбоцитов (гипокоагулирующее действие), ускорении процессов регенерации. Лечебный эффект общей магнитотерапии связан с развитием ответных реакций организма на действие магнитного поля как в виде физико-химических изменений в первичных механизмах гомеостаза, так и в виде развития неспецифических адаптационных реакций систем общего реагирования (иммунной, нервной, гуморальной), изменяющих реактивность организма, его резистентность, активирующих компенсаторно-приспособительные механизмы, что обуславливает высокую эффективность применения магнитотерапии у пациентов, перенесших COVID-19 [17]. Известны эффекты лазеротерапии у пациентов с COVID-19. Используются обычно низкоэнергетические воздействия, способствующие активации функциональных систем организма в физиологических пределах. Лазерное излучение стимулирует биоэнергетические и регенераторные процессы, оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее, иммуномодулирующее действие, активирует процессы микро- и лимфоциркуляции, регулирует гемодинамику и обосновывает его применение у пациентов, перенесших вирусные пневмонии [33].

К методам воздействия на респираторный тракт относится ингаляционная терапия – воздействие на дыхательные пути аэрозолей лекарственных веществ. С этой целью применяются искусственные аэродисперсные среды (галотерапия, спелеотерапия, аэроионотерапия, аромофитотерапия, аэроионотерапия), баротерапия – применение воздушных газовых смесей с различным атмосферным давлением и парциальным давлением компонентов [41, 56].

Важным компонентом легочной реабилитации являются физические тренировки [47]. Аэробные упражнения (тренировка на выносливость, тредмил/велозергометр, тренировки высокой и низкой интенсивности, свободные прогулки) снижают интенсивность симптомов, повышают толерантность к физической нагрузке, уменьшают выраженность одышки, утомляемости и других симптомов [130].

Массаж грудной клетки стимулирует эвакуаторно-дренажную функцию в бронхах, укрепляет дыхательную мускулатуру, способствует увеличению дыхательной экскурсии [21]. Под влиянием массажа грудной клетки улучшается газообмен, увеличивается эластичность легочной ткани. Приемы массажа грудной клетки (поколачивание, растирание и рубление) способствуют рефлекторному углублению дыхания, что немаловажно при пневмониях тяжелого течения [32].

1.6 Роль амбулаторного этапа в пульмонологической реабилитации

Согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России, реабилитация после перенесенного COVID-19 необходима всем пациентам независимо от степени тяжести заболевания [7]. Все мероприятия по медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 проводятся в соответствии с Порядком оказания медицинской реабилитации взрослых, вступившим в силу с 01.01.2021 г. (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 788н от 31 июля 2020 г.), и начинаются в ОРИТ и/или специализированном (терапевтическом, инфекционном) отделении стационара (1-й этап медицинской реабилитации). Далее маршрутизация пациентов осуществляется в двух вариантах: пациента направляют на 2-й этап (специализированное стационарное отделение медицинской реабилитации) или на 3-й этап медицинской реабилитации (в условиях амбулаторно-поликлинической помощи, санаторно-курортной организации [42], дистанционной и телереабилитации) [62]. После

перенесенной коронавирусной инфекции патологические процессы в различных органах и системах неоднозначны, поэтому с целью предупреждения осложнений COVID-19 необходимо наблюдение пациентов в течение не менее 12 месяцев [44, 93]. Также до сих пор не известны долгосрочные последствия COVID-19 для легочной функции, но согласно данным об эпидемии коронавируса SARS-CoV 2003 г. существуют стойкие нарушения функции легких и снижении переносимости физических упражнений.

Распространенность постковидных легочных симптомов в популяции колеблется от 35% до 60% в зависимости от симптомов и периода наблюдения [222, 244]. При этом наиболее часто определяются утомляемость, сомнипатия, тревога, одышка, посттравматическое стрессовое расстройство и пр. [139, 222]. По результатам метаанализа 52 исследований (n=10015), частота возвращения к работе выживших после тяжелого COVID-19 составила 33% через 3 месяца, 55% через 6-12 месяцев и 68% через 60 месяцев, независимо от наличия ОРДС [155]. Выжившие после среднетяжелого и тяжелого COVID-19 не смогли вернуться к трудовой деятельности из-за снижения легочной функции, силы дыхательных мышц и мышц конечностей. Соответственно, у многих пациентов на фоне нарушения физического здоровья пострадало и ментальное. В систематическом обзоре и метаанализе с общим размером выборки 9074 человека выявлена распространенность стресса 30%, в 17 исследованиях с общим размером выборки 63439 человек – распространенность тревожности 32%, в 14 исследованиях с общим размером выборки 44531 человек – распространенность депрессии 34% [212].

В связи с этим, основными задачами третьего этапа пульмореабилитации являются необходимость повышения качества жизни у пациентов и восстановление показателей функционирования дыхательной системы и толерантности к физическим нагрузкам, в режиме постепенно нарастающей физической нагрузки в содружестве с клиническим контролем состояния больных в ходе реабилитационного лечения [88, 116]. Данные задачи реализуются в соответствии с назначениями, согласно клиническим рекомендациям [27, 58, 60, 71], в которых

описаны методы физической реабилитации: сеансы психотерапии, лечебная физкультура, дыхательные упражнения, в том числе с использованием дыхательных тренажеров, постуральный дренаж, кардиореспираторные тренировки), физиотерапии (электротерапия, ингаляционная терапия, УВЧ-терапия, фотонотерапия, магнитотерапия), методы кислородной поддержки, в том числе СРАР-терапия – метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) предназначен для профилактики и лечения синдрома обструктивного апноэ во сне.

До пандемии COVID-19 не было однозначности в проведении реабилитационных мероприятий в отношении отдаленных респираторных последствий COVID-19. Пандемия COVID-19 дала понять, что необходимо разработать слаженную программу комплексной пульмореабилитации и индивидуализировать ее под каждый клинический случай. Возможно, применение в терапии отдаленных легочных исходов COVID-19 данные методы пульмореабилитации, поможет в будущем избежать респираторные осложнения пневмоний, вызванных другой вирусной этиологией.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Для выполнения поставленных задач с целью оценки эффективности различных форм программ пульмореабилитации было проведено открытое обсервационное ретроспективное исследование в параллельных группах респираторных исходов COVID-19. Локальный этический комитет одобрил проведение исследования 21.10.2024, № 292 протокола. Информированное добровольное согласие не потребовалось, т.к. исследование было ретроспективным. Отбор пациентов был осуществлен на базе пульмонологического отделения ГБУЗ «Городского клинико-диагностического центра № 1» (СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»). На первом этапе был проведен анализ 752 историй болезни пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19 в 2020-2022 годы. Диагноз был установлен на основании ранних версий (версия 7 от 03.06.2020; версия 14 от 27.12.21; версия 15 от 22.02.22) Временных клинических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Из 752 пациентов было отобрано 96 пациентов, которые соответствовали требуемым критериям включения/невключения. Критерии включения были следующие: 1) положительный тест на SARS-COV 2 методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в стационаре; 2) наличие заключительного диагноза «Внебольничная двусторонняя пневмония, ассоциированная с COVID-19» в истории болезни пациента после выписки; 3) возраст исследуемых 35-65 лет; 4) наличие выполненного МСКТ ОГК в стационаре: КТ-2 (25-50% легочного поражения), КТ-3 (51-75% легочного поражения), КТ-4 (76% и более легочного поражения); 5) отсутствие прохождения курса пульмореабилитации в поликлинике по месту жительства; 6) наличие ХОБЛ и бронхиальной астмы длительностью не менее одного года. В критерии неключения вошли: 1) хронические легочные заболевания: интерстициальные, двусторонние бронхоэктазы, хронический бронхит и т.п.,

за исключением ХОБЛ и бронхиальной астмы; 2) другие исходы COVID-19, не связанные с респираторной системой; 3) злокачественные новообразования; 4) тяжелые сердечно-сосудистые, неврологические, психические заболевания, декомпенсированные нарушения со стороны почек, печени, иммунной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата, кожи, эндокринной и гематологической системы; 5) беременность и период лактации. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Дизайн открытого ретроспективного когортного исследования
в параллельных группах респираторных исходов COVID-19

2.2 Методы обследования

2.2.1 Анализ архивных данных

На втором этапе у 96 пациентов был проведен анализ выписок из медицинских учреждений г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области: Городская больница № 2 (34 человека) и № 3 (17 человек); Больница «Святого Луки» (9 человек) и «Святого Георгия» (11 человек); Госпиталь Ветеранов Войн (7 человек); Городская Мариинская больница (4 человека), Покровская больница (3 человека); Городская больница № 15 (5 человек); № 31 и № 40 (10 человек).

Были собраны данные анамнеза исследуемых: возраст, факт курения, количество дней COVID-19 до госпитализации, количество койко-дней с COVID-19 в стационаре, лечение в амбулаторных и стационарных условиях, наличие лечения в реанимации, оксигенотерапия и наличие ИВЛ, сопутствующие хронические заболевания, терапия после госпитализации.

Проанализированы исходные лабораторные маркеры воспаления из стационарных выписок: лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6 и маркеры тромбообразования: Д-димер и фибриноген.

Был отправлен электронный запрос в медицинские учреждения на МСКТ-архив пациентов. МСКТ-архив был пересмотрен экспертным советом под руководством врача-рентгенолога, профессора кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России А.А. Сперанской.

2.2.2 Обследование пациентов в СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»

1. Клиническая оценка пациентов.

Всем исследуемым оценивали субъективные параметры одышки по опросникам mMRC (Modified Medical Research Council Scale) [140]. Опросник

CAT-тест (COPD Assessment Test) заполняли только пациенты с ХОБЛ [153]. Оценка контроля бронхиальной астмы проводилась с помощью опросников АСТ-тест (Asthma Control Test) [191].

2. Лабораторное обследование.

В СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» всем пациентам были выполнены: 1) маркеры воспаления (лейкоциты, лейкоцитарная формула, СОЭ, С-реактивный белок); 2) маркеры тромбообразования (Д-димер и фибриноген) через 6 и 12 месяцев (контрольные точки) от начала исследования; 3) исследование гуморального иммунитета (IgA, IgM, IgG) в контрольных точках; 4) IgE общий был выполнен только пациентам с БА через 6 и 12 месяцев.

3. Оценка спирометрических показателей.

Исследование спирометрических показателей выполнялось на аппарате MasterScreen (CareFusion 234 GmbH, Erich Jaeger, Германия) в соответствии со стандартами ATS/ERS [104]. Анализ результатов спирометрии проводился в соответствии с должными величинами Р.Ф. Клемента и соавторов [247]. Всем исследуемым определяли в процентах (%) от должного (Д): ЖЕЛ (жизненную емкость легких), ФЖЕЛ (форсированную жизненную емкость легких), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду), индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ). Все показатели оценивались исходно или через 15 мин после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг).

4. Оценка ДСЛ в % (Д).

Диффузионная способность легких (ДСЛ) была измерена и оценена в динамике на бодиплетизмографе Ganshorn Powercube Diffusion (Германия) в медицинских учреждениях г. Санкт-Петербурга: ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и ФГБУЗ Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова.

5. Описание и пересмотр контрольного МСКТ-архива.

Контрольное МСКТ ОГК было выполнено в контрольных точках на базе СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1». Динамика данных МСКТ-паттернов была также пересмотрена и описана экспертным советом под руководством профессора А.А. Сперанской.

2.2.3 Пульмонологическая реабилитация на базе СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1»

Методы пульмореабилитации подбирались каждому пациенту, учитывая индивидуальные особенности течения COVID-19, согласно Временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 3 (01.11.2022). Пульмореабилитация включала гипербарическую оксигенацию (ГБО), галоингаляции, лечебную физическую культуру (ЛФК), физиотерапию и массаж грудной клетки. Курс пульмореабилитация проводился дважды (через 6 и 12 месяцев после выписки пациентов) и длился 3 недели.

Курс ГБО прошли все пациенты основной группы (58 человек) в течение 14 дней. Сеанс проходил в многоместных барокамерах «БЛКС-301 М». Продолжительность процедуры составляла 45 минут под давлением в камере 1,5-1,7 АТА. Процедуры проводились в герметичных барокамерах со скоростью не более 3 гПа/с до 1,65 кПа, концентрацией кислорода 30% с экспозицией 30-50 мин ежедневно.

Физиотерапия включала электрофорез, магнитотерапию, ультрафиолетовое облучение (УФО) и лазеротерапию. Физиопроцедуры назначались на 10 дней врачом-физиотерапевтом СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» по индивидуальным показаниям со стороны пациента.

1. Электрофорез выполнили 23 пациента (40,5%) больных. Процедура проводилась на двухканальном аппарате Мустанг-ФИЗИО МЭЛТ-2К. Электрофорез назначался с гиалуронидазой (лидаза). Гиалуронидазу в дозе 300 МЕ смешивали с 60 мл 0,9% физраствора. Препарат вводили через анод паравертебрально или билатерально, ток двухтактный непрерывный, сила тока – до ощущения умеренной вибрации под электродами.

2. Магнитотерапия была выполнена 39 (69,1%) пациентам на аппарате ПОЛИМАГ-01М. Магнитное поле высокой частоты применялось на проекцию надпочечников между Th₁₁ и L₁ позвонками по 4-7 минут на каждую сторону.

3. УФО прошли 11 (19,0%) исследуемых на аппарате PHYSIOMED (Ionoson-Expert). УФО выполнено фракционным методом на передней (1-ое поле) и задней поверхности (2-ое поле) грудной клетки.

4. Лазеротерапию выполнили 20 (34,5%) пациентов. Процедура выполнялась на устройстве PULSON 400. Лазерный излучатель устанавливали на зоны поражения грудной клетки (экспозиция по 4 мин на каждое), на область полей Кренига (зона надплечий).

Галоингаляции проводились в физиотерапевтическом кабинете по 15 мин с помощью галоингалятора «Галонеб» (ГИСА-01) в течение 20 дней. Галоингаляции выполнили 39 (69,1%) пациентов.

Массаж грудной клетки назначался врачом-реабилитологом за 1,5-2 часа до процедуры лечебной гимнастики, курсом на 10 дней, в течение 30 минут. Массаж грудной клетки был выполнен 33 (59,8%) пациентам. Массаж выполнялся на паравертебральные и рефлексогенные зоны грудной клетки в сочетании с дыхательными упражнениями, косвенно была затронута диафрагма.

Занятия по ЛФК проходили в спортивных залах в группах количеством 10 человек и длились 30 минут. ЛФК было 3 раза в неделю на протяжении всего курса пульмореабилитации. Физические упражнения выполнялись в сочетании с дыхательными (упражнения с отягощением, в сопротивлении, с гимнастическими снарядами). Динамические дыхательные упражнения сочетались с волевым дыханием (акцент на задние и нижние отделы легких).

В исследовании было рассмотрено пять долгосрочных постковидных респираторных исходов: постковидный респираторный синдром (РС); постковидный легочный фиброз (ЛФ); вероятная легочная гипертензия (ЛГ), ассоциированная с COVID-19; хроническая постковидная дыхательная недостаточность (ДН); летальный исход (ЛИ), ассоциированный с отдаленными осложнениями COVID-19.

2.2.4 Статистический анализ

Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений R 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Для оценки вклада методов пульмореабилитации в развитие отдаленных респираторных исходов COVID-19 проводился расчет псевдо- R^2 Найджелекрке с использованием однофакторных логистических регрессионных моделей.

2.3 Характеристика пациентов с респираторными исходами COVID-19

2.3.1 Общая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 3) все больные были разделены на две группы по наличию или отсутствию курсов пульмореабилитации. Основную группу составили 58 пациентов, прошедших пульмореабилитацию. В

сравнительную группу вошло 38 исследуемых, не прошедших пульмореабилитацию (отказались по личным причинам). Внутри каждой группы было осуществлено подгрупповое деление, согласно наличию или отсутствию хронической бронхообструктивной патологии (ХОБЛ и бронхиальная астма). 35 пациентов, прошедших пульмореабилитацию, имели хроническую бронхообструктивную патологию, а 23 пациента этой группы были без данной патологии. В группе сравнения 28 исследуемых болели ХОБЛ и БА, остальные 10 пациентов этой группы не имели какой-либо бронхообструктивной патологии (рисунок 3).

В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика пациентов. Все пациенты возрастом 55 лет [55,50; 65,00], число женщин преобладало над числом мужчин (37 женщин в основной группе и 22 женщины в группе сравнения).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика всех пациентов с респираторными исходами COVID-19

Показатель		Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p-value
Возраст, Ме [IQR]		61,00 [55,50; 65,00]	63,00 [57,50; 65,00]	0,442
Пол (n)				—
Мужской		21	16	
Женский		37	22	
Вакцинация от гриппа, абс. (%)		11 (18,9%)	11 (28,94%)	0,056
Вакцинация от SARS CoV 2 абс. (%)		16 (27,5%)	8 (21,05%)	0,667
Вакцинация от пневмококка, абс. (%)		14 (24,1%)	8 (21,05%)	0,061
Число пациентов, со стажем курения более 10 п/л, абс. (%)		24 (41,4%)	16 (42%)	0,074
mMRC, баллы, абс. (%) исходно	легкая	4 (6,9%)	2 (5,3%)	0,981
	среднетяжелая	27 (46,6%)	17 (44,7%)	
	тяжелая	23 (39,7%)	16 (42,1%)	
	крайне тяжелая	4 (6,9%)	3 (7,9%)	

Продолжение таблицы 1

Показатель		Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p-value
Степень тяжести COVID-19- ассоциированной пневмонии, абс. (%)	легкая	11 (19,0%)	10 (26,4%)	0,896
	среднетяжелая	37 (63,8%)	23 (60,5%)	
	тяжелая	10 (17,2%)	5 (13,1%)	
Примечание — n — количество пациентов; * — p<0,05; п/л — пачка лет; mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea Scale				

Как видно из таблицы 1, все пациенты жаловались на одышку разной степени выраженности. Статистически значимых различий между баллами по опроснику mMRC исходно у пациентов не было выявлено.

40 пациентов с респираторными исходами COVID-19, включенных в исследование, имели стаж курения более 10 пачка/лет. Число курящих исследуемых достоверно не отличалось в обеих группах (таблица 1).

После выписки из стационара 37 (63,8%) пациентов основной группы имели среднетяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, 10 (17,2%) человек — тяжелое течение и 11 (19%) пациентов — легкое течение коронавирусной пневмонии. В группе сравнения 23 (60,5%) пациента перенесли среднетяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, 10 (26,4%) — легкое и 5 (13,1%) пациентов — тяжелое течение пневмонии соответственно. Статистически значимых различий по степени тяжести пневмонии у пациентов обеих групп не было получено (таблица 1). Пациенты обеих групп равнозначно получили вакцинацию от коронавируса, гриппа и пневмококка после острого легочного поражения SARS CoV 2 через 6 месяцев после выписки (таблица 1).

В таблице 2 представлена характеристика хронических сопутствующих заболеваний у всех пациентов. Пациенты с одинаковой частотой имели сердечно-сосудистую, бронхообструктивную, гастроэнтерологическую, эндокринологическую и неврологическую патологии. Достоверных различий между обеими группами не было выявлено.

Таблица 2 – Характеристика хронических заболеваний у всех исследуемых с респираторными исходами COVID-19

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p-value
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	47 (81,0%)	34 (89,5%)	0,390
ХОБЛ, абс. (%)	12 (20,7%)	16 (42%)	0,803
Бронхиальная астма, абс. (%)	23 (39,7%)	12 (31,6%)	0,421
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	17 (29,3%)	14 (36,8%)	0,440
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, абс. (%)	13 (22,4%)	7 (18,4%)	0,798
Аутоимунный тиреоидит, абс. (%)	4 (6,9%)	4 (10,5%)	0,708
ОНМК в анамнезе и др. сосудистые поражения головного мозга, абс. (%)	5 (8,6%)	5 (13,2%)	0,510
Примечание – ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; n – количество пациентов; p<0,05.			

Из таблицы 3 можно увидеть, что до госпитализации почти все пациенты лечились амбулаторно, в среднем до семи дней. Следует отметить, что пациенты основной группы статистически значимо чаще принимали СГКС амбулаторно ($p=0,038$). Пациенты же сравнительной группы достоверно чаще лечились антибиотиками до госпитализации ($p=0,05$).

Общее количество дней госпитализации не отличалось у пациентов обеих групп. В основной группе оно составило 14,50 [10,00; 17,50] дней, а в группе сравнения – 12,00 [9,25; 16,75] ($p=0,200$). Больше половины пациентов обеих групп в стационаре применяли прон-позицию ($p=0,885$) (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, стационарное лечение у всех пациентов не имело статистически существенных различий. Все исследуемые получали противовирусную терапию, в большей степени умифеновиром (63,8% пациентов в основной группе и 76,3% – в группе сравнения, $p=0,587$). Более 20% исследуемых обеих групп принимали гидроксихлорохин, более 10% – барицитиниб и тоцилизумаб. Больше половины пациентов обеих групп получали интерферон альфа

($p=0,989$). Почти 14% пациентов основной группы и 8% пациентов группы сравнения получили курс плазмафереза ($p=0,518$). Более 80% исследуемых обеих групп получали антибиотики ($p=0,587$), СГКС ($p=0,585$) и антикоагулянты ($p=1,000$).

Таблица 3 – Особенности лечения пациентов с респираторными исходами COVID-19 в амбулаторных и стационарных условиях

Показатель	Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p-value
Количество дней болезни до госпитализации, Ме [IQR]	5,00 [0,00; 7,00]	4,00 [0,00; 7,00]	0,945
Количество дней госпитализации, Ме [IQR]	14,50 [10,00; 17,50]	12,00 [9,25; 16,75]	0,200
Фармакологическое лечение до госпитализации:			
Курс антибиотиков, абс. (%)	28 (48,3%)	26 (68,4%)	0,05*
СГКС, абс. (%)	8 (13,8%)	2 (5,3%)	0,036*
Стационарное лечение			
Прон-позиция в стационаре, абс. (%)	42 (72,4%)	27 (71,1%)	0,885
Фавипиравир, абс. (%)	11 (19,0%)	9 (23,7%)	0,614
Ремседавир, абс. (%)	9 (15,5%)	8 (21,1%)	0,587
Умефинавир, абс. (%)	37 (63,8%)	29 (76,3%)	0,587
Гидроксихлорохин, абс. (%)	15 (25,9%)	10 (26,3%)	0,195
Барицитиниб, абс. (%)	9 (15,5%)	4 (10,5%)	1,000
Тоцилизумаб, абс. (%)	6 (10,3%)	6 (15,8%)	0,556
Интерферон альфа, абс. (%)	33 (56,9%)	21 (56,8%)	0,989
Курс плазмафереза, абс. (%)	8 (13,8%)	3 (7,9%)	0,518
Курс антибиотиков, абс. (%)	49 (84,5%)	30 (78,9%)	0,587
СГКС, абс. (%)	50 (86,2%)	31 (81,6%)	0,575
Антикоагулянты, абс. (%)	56 (96,6%)	37 (97,4%)	1,000
Примечание – абс. – абсолютные; * – $p<0,05$; СГКС – системные глюкокортикостероиды; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.			

Из таблицы 4 можно отметить, что spO_2 (сатурация кислорода в периферической капиллярной крови) в стационаре достоверно не различалась у пациентов обеих групп, но была снижена ($p=0,488$). В связи с этим большинство пациентов находились на неинвазивной оксигенотерапии (в основной группе – 6,50 [0,00; 11,50] суток, в группе сравнения – 6,00 [0,00; 10,75] суток, $p=0,865$). Число исследуемых обеих групп, находившихся в реанимационном отделении (РО), также статистически значимо не различалось. 25,9% исследуемых основной группы и 23,7% проходили лечение в РО. Общая длительность нахождения в РО составила у пациентов основной группы в среднем 6,47 дней; а у пациентов сравнительной группы – 6,11 дней ($p=0,764$). Пациенты с тяжелым течением коронавирусной пневмонии находились на ИВЛ. В основной группе количество пациентов, прошедшие ИВЛ, статистически значимо было больше ($p=0,048$) (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика spO_2 , лечения в реанимационных условиях, ИВЛ у пациентов с респираторными исходами COVID-19

Показатель	Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p-value
spO_2 % в стационаре, Ме [IQR]	91,00 [89,00; 95,00]	91,00 [88,00; 95,00]	0,488
Оксигенотерапия (низкопоточковая), количество дней в стационаре, Ме [IQR]	6,50 [0,00; 11,50]	6,00 [0,00; 10,75]	0,865
Количество пациентов, находившихся в отделении реанимации, абс. (%)	15 (25,9%)	9 (23,7)	1,000
Длительность нахождения в отделении реанимации, абс. (%)	6,47 (2,45)	6,11 [3,26]	0,764
Наличие искусственной вентиляции легких (ИВЛ), абс. (%)	9 (15,5%)	4 (10,5%)	0,048*
Примечание – абс. – абсолютные; spO_2 – сатурация кислорода в периферической крови в %; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.			

Проанализированы лабораторные показатели пациентов, выполненные в стационарах города Санкт-Петербурга. Достоверных различий в обеих получено не было (таблица 5).

Таблица 5 – Лабораторные показатели пациентов с респираторными исходами COVID-19 основной и сравнительной групп, выполненные в стационарах города Санкт-Петербурга

Показатели	Группы (n=96)		
	основная (n=58)	сравнительная (n=38)	p-value
Эритроциты (реф. зн. $3,9-6,08 \times 10^{12}/л$), Me [IQR]	4,67 [4,29; 5,15]	4,44 [4,12; 5,01]	0,182
Гемоглобин (реф. зн. 125-175 г/л), М (SD)	136,66 (22,84)	134,79 (19,88)	0,682
Лейкоциты ($4-9 \times 10^9$) после выписки, Me [IQR]	9,52 [7,15; 14,50]	9,88 [6,50; 12,30]	0,546
Лимфоциты (реф. зн. 29-55%), Me [IQR]	27,65 [20,77; 55,00]	32,90 [23,00; 70,00]	0,335
Нейтрофилы (реф. зн. 33-74%), М (SD)	54,02 (17,89)	54,67 (24,48)	0,890
Эозинофилы (реф. зн. 0-5 %), Me [IQR]	2,80 [1,02; 4,45]	2,00 [0,30; 4,23]	0,193
Моноциты (реф.зн. 4-12%), Me [IQR]	10,70 [8,30; 26,53]	10,25 [7,00; 15,88]	0,235
Тромбоциты (реф. зн. $150-400 \times 10^9/л$, Me [IQR]	268,50 [226,50; 345,75]	241,00 [204,75; 334,75]	0,312
СОЭ (реф. зн. 10-20 мм/час), Me [IQR]	24,50 [16,25; 39,25]	29,00 [18,50; 40,75]	0,455
(С-РБ) (реф. зн. 0-5 мг/мл), Me [IQR]	59,00 [23,50; 132,60]	45,15 [21,15; 96,75]	0,669
Фибриноген (реф. зн. 180-400 мг, Me [IQR]	437,00 [325,50; 574,50]	552,00 [443,00; 695,50]	0,052
Д-димер (реф. зн. 0-500 FEU), Me [IQR]	670,00 [399,75; 1014,50]	675,00 [437,75; 955,50]	0,997
Ферритин (реф. зн. 30-400), Me [IQR]	519,00 [379,50; 667,50]	481,00 [323,00; 655,00]	0,274
Интерлейкин -6 (реф. зн. 0-7 пг/мл), Me [IQR]	8,85 [3,62; 61,68]	8,05 [3,31; 26,25]	0,620
Примечание – реф. зн. – референсные значения; С-РБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; n – количество пациентов.			

Как видно из таблицы 6, статистически значимых различий между спирометрическими потоковыми показателями и показателем диффузионной способности легких после госпитализации (исходно) не было.

Таблица 6 – Функциональные показатели спирометрии и показатель ДСЛ в % (Д) исходно в обеих группах

Показатели % (Д)	Группы (n=98)		p
	основная (n=58)	сравнительная (n=38)	
ЖЕЛ, Ме [IQR]	84,00 [78,00; 91,00]	89,00 [78,00; 98,00]	0,407
ФЖЕЛ, Ме [IQR]	81,50 [78,25; 90,50]	84,50 [75,75; 97,00]	0,691
ОФВ1, М (SD)	75,28 (14,48)	76,05 (19,48)	0,835
ОФВ1/ФЖЕЛ, М (SD)	79,02 (9,90)	78,30 (9,95)	0,728
ДСЛ, М (SD)	74,76 (10,57)	70,75 (8,98)	0,078
Примечание – ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДСЛ – диффузионная способность легких; Д – должные величины.			

Как видно из таблицы 7, частота выявленных МСКТ-паттернов в обеих группах достоверно не отличалась.

Таблица 7 – МСКТ-паттерны у пациентов обеих групп после выписки из стационара

МСКТ-паттерны	Группы		p
	основная (n=58)	сравнительная (n=38)	
«Матовое стекло», абс. (%)	56 (96,6%)	35 (92,1%)	0,381
Ретикулярные изменения, абс. (%)	28 (48,3%)	19 (50,0%)	0,869
Консолидация, абс. (%)	22 (37,9%)	18 (47,4%)	0,359
Организующаяся пневмония, абс. (%)	1 (1,7%)	2 (5,3%)	0,560
Тракционные бронхоэктазы, абс. (%)	5 (8,6%)	5 (13,2%)	0,510

Продолжение таблицы 7

МСКТ-паттерны	Группы		p
	основная (n=58)	сравнительная (n=38)	
Воздушные ловушки, абс. (%)	12 (20,7%)	6 (15,8%)	0,603
Внутригрудная лимфаденопатия, абс. (%)	7 (12,1%)	3 (7,9%)	0,735
Перфузионная мозаичность, абс. (%)	2 (3,4%)	3 (7,9%)	0,381
Пневмоторакс, абс. (%)	4 (6,9%)	0 (0,0%)	0,150
Перибронховаскулярные муфты, абс. (%)	4 (6,9%)	2 (5,3%)	1,000
Пневмофиброзные очаги, абс. (%)	5 (8,6%)	5 (13,2%)	0,510

Лечение пациентов после госпитализации обеих групп статистически значимо не отличалось. После госпитализации все пациенты получали новые оральные антикоагулянты (НОАК) для профилактики тромбообразования в течение двух месяцев; бовгиалуронидазу для профилактики образования фибротических изменений в легких (вводилась внутримышечно 1 раз в 5 дней, курсом на 15 дней больше половине исследуемым обеих групп); иммуномодулятор «Бронхомунал» (лизат шести типов бактерий) в течение 10 дней три последующих месяца; системные глюкокортикостероиды (СГКС) в течение 2-3-х месяцев с последующим снижением дозы; ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) в течение 30 дней. Характеристика пациентов с респираторными исходами COVID-19, получавших фармакологическое лечение после госпитализации, представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Фармакологическое постстационарное лечение пациентов с респираторными исходами COVID-19

Фармакологические препараты	Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p-value
Ривароксабан, абс. (%)	31 (53,4%)	13 (34,2%)	0,064
Апиксабан, абс. (%)	19 (32,8%)	19 (50,0%)	0,091

Продолжение таблицы 8

Фармакологические препараты	Основная группа (n=58)	Сравнительная группа (n=38)	p- value
Дабигатран, абс. (%)	3 (5,2%)	2 (5,4%)	1,000
Бовгиалуронидаза, абс. (%)	30 (51,7%)	18 (47,4%)	0,676
Бронхомунал, абс. (%)	50 (86,2%)	35 (92,1%)	0,518
ИГКС, абс. (%)	29 (50,0%)	17 (44,7%)	0,614
СГКС, абс. (%)	31 (53,44%)	18 (47,36%)	0,061
Примечание – абс. – абсолютные; * – $p < 0,05$; ИГКС-ингаляционные глюкокортикостероиды.			

2.3.2 Исходная характеристика пациентов, имеющих респираторные исходы COVID-19 и хроническую бронхообструктивную патологию

Основная и сравнительная группа была разделена на две подгруппы: с хронической бронхообструктивной патологией и без нее (рисунок 3).

А) Характеристика пациентов с ХОБЛ.

В основную группу вошло 12 пациентов с диагнозом «ХОБЛ среднетяжелого течения» возрастом 63 года [59,00; 63,00] и 16 пациентов группы сравнения, возрастом 61,00 год [56,50; 65,00]. Все пациенты имели стаж курения более 10 пачка/лет и принимали тройную базисную ингаляционную терапию (ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий бронхолитик/длительно действующий холинолитик ИГКС/ДДБА/ДДХА), согласно клиническим рекомендациям ХОБЛ от 2024 года МЗ РФ на протяжении всего исследования. Таблица 9 демонстрирует, что все пациенты после выписки из стационара, согласно САТ-тесту, имели сильное влияние ХОБЛ на качество жизни. Исходно пациенты с ХОБЛ, прошедшие и не прошедшие пульмореабилитацию достоверно не отличались по клинико-демографическим показателям (таблица 9).

Таблица 9 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХОБЛ и с респираторными исходами COVID-19, прошедших и не прошедших пульмореабилитацию

Показатели		Пациенты с ХОБЛ и респираторными исходами COVID-19 (n=28)		p
		с пульмо-реабилитацией (n=12)	без пульмо-реабилитации (n=16)	
Возраст, Ме [IQR]		61,50 [58,50; 64,25]	63,00 [59,00; 63,00]	0,943
Количество дней COVID-19 до госпитализации, Ме [IQR]		6,50 [4,25; 10,00]	5,00 [1,00; 10,00]	0,445
Количество дней госпитализации, М (SD)		14,67 (6,30)	16,00 (7,14)	0,655
CAT-тест исходно, абс. (%)		27,75 (7,74)	26,33 (8,19)	0,690
mMRC исходно, абс. (%)	Легкая	1 (8,3%)	0 (0,0%)	0,453
	средняя	2 (16,7%)	4 (44,4%)	
	тяжелая	8 (66,7%)	4 (44,4%)	
	крайне-тяжелая	1 (8,3%)	1 (11,1%)	
spO2 в стационаре, М (SD)		90,22 (3,11)	91,25 (3,11)	0,463
Неинвазивная кислородотерапия, количество дней, Ме [IQR]		4,00 [0,00; 15,00]	7,50 [0,00; 13,50]	0,970
Факт нахождения в РО, Ме [IQR]		0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,613
Наличие ИВЛ, абс. (%)		3 (25%)	1(11,1%)	0,603
Степень тяжести коронавирусной пневмонии, количество пациентов, абс. (%)	Легкая	3 (25,0%)	2 (22,2%)	0,948
	средняя	7 (58,3%)	5 (55,6%)	
	тяжелая	2 (16,7%)	2 (22,2%)	
Примечание – n – число пациенто; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; CAT – COPD-assessment; РО – реанимационное отделение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.				

Как видно из таблицы 9, исследуемые с ХОБЛ основной группы имели более тяжелое течение COVID-19-ассоциированного поражения легких и находились на терапии ИВЛ.

Таблица 10 демонстрирует, что в начале исследования лабораторные маркеры воспаления, в том числе ферритин и интерлейкин-6, наиболее существенно выражены были у пациентов с ХОБЛ основной группы. Статистически значимых различий между лабораторными показателями воспаления и тромбообразования у пациентов с ХОБЛ в основной группе и группе сравнения не было выявлено (таблица 10).

Таблица 10 – Исходные лабораторные показатели у пациентов с ХОБЛ после выписки из стационара

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и респираторными исходами COVID-19 (n=28)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=12)	без пульмо- реабилитации (n=16)	
Эритроциты (реф. зн. $3,9-6,08 \times 10^{12}/л$), М (SD)	5,07 (1,26)	4,32 (0,76)	0,129
Гемоглобин (реф. зн. 125-175 г/л), М (SD)	144,50 (27,03)	132,89 (23,90)	0,320
Лейкоциты (реф. зн. $4-9 \times 10^9/л$), Ме [IQR]	9,22 [7,55; 13,00]	12,00 [10,00; 15,10]	0,177
Лимфоциты (реф. зн. 29-55%), М (SD)	37,86 (22,37)	62,22 (28,23)	0,056
Нейтрофилы (реф. зн. 33-74%), М (SD)	59,63 (15,24)	53,80 (30,59)	0,572
Эозинофилы (реф. зн. 0-5 %), Ме [IQR]	3,35 [0,15; 4,55]	2,30 [1,30; 5,10]	0,858
Моноциты (реф. зн. 4-12%), Ме [IQR]	9,73 [7,65; 14,22]	15,50 [12,40; 35,00]	0,166
Тромбоциты (реф. зн. $150-400 \times 10^9/л$), М (SD)	262,17 (104,36)	259,78 (80,54)	0,955
СОЭ (реф. зн. 0-20 мм/час), Ме [IQR]	27,00 [16,00; 36,75]	21,00 [15,00; 28,00]	0,695
С-РБ мг/л (реф. зн. 0-5 мг/л), Ме [IQR]	34,77 [21,93; 69,75]	22,55 [15,80; 100,00]	0,915
Фибриноген (реф. зн. 180-400 мг%), Ме [IQR]	418,00 [333,75; 835,40]	443,00 [334,00; 681,00]	0,594
Д-димер (реф. зн. 0-500 FEU), Ме [IQR]	622,00 [370,75; 1340,50]	624,00 [550,00; 675,00]	0,887

Продолжение таблицы 10

Показатели	Пациенты с ХОБЛ и респираторными исходами COVID-19 (n=28)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=12)	без пульмо- реабилитации (n=16)	
Ферритин (реф. зн. 30-400 мг/мл), Ме [IQR]	526,00 [437,25; 725,00]	444,00 [261,07; 584,50]	0,143
Интерлейкин-6 (реф. зн. 0-7 пг/мл, Ме [IQR]	8,90 [6,80; 189,00]	6,06 [2,60; 19,40]	0,361
Примечание – реф. зн. – референсные значения; С-РБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; n – количество пациентов.			

В таблице 11 представлены пациенты с ХОБЛ основной группы с умеренными бронхообструктивными нарушениями и пациенты группы сравнения со значительными обструктивными изменениями.

Таблица 11 – Спирометрические показатели и показатель ДСЛ в % (Д) исходно у пациентов с ХОБЛ, прошедших и не прошедших пульмореабилитацию

Показатели, %	Пациенты с ХОБЛ и респираторными исходами COVID-19 (n=28)		p
	с пульмореабилитацией (n=12)	без пульмореабилитации (n=16)	
ЖЕЛ, М (SD)	85,08 (20,27)	83,33 (20,08)	0,846
ФЖЕЛ, М (SD)	82,75 (19,43)	81,22 (18,71)	0,858
ОФВ1, М (SD)	65,00 (17,25)	56,22 (12,17)	0,209
ОФВ1/ФЖЕЛ, Ме [IQR]	69,00 [67,50; 69,00]	68,00 [64,00; 69,00]	0,249
ДСЛ, Ме [IQR]	65,00 [58,50; 70,50]	66,00 [64,50; 67,25]	0,836
Примечание – ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДСЛ – диффузионная способность легких; Д – должные величины.			

У всех пациентов с ХОБЛ было зарегистрировано исходно легкое снижение ДСЛ. Исходные функциональные показатели внешнего дыхания и ДСЛ % (Д) у пациентов с ХОБЛ в обеих группах статистически значимо не различались (таблица 11).

В начале исследования все пациенты с ХОБЛ имели МСКТ-2 (25-50%) «матовое стекло». В таблице 12 представлены основные МСКТ-паттерны, встретившиеся у пациентов с ХОБЛ. Исходные МСКТ-паттерны у пациентов с ХОБЛ достоверно не различались (таблица 12).

Таблица 12 – МСКТ-паттерны у пациентов с ХОБЛ обеих групп после выписки из стационара

МСКТ-паттерны	Пациенты с ХОБЛ и респираторными исходами COVID-19		p
	с пульмо- реабилитацией (n=12)	без пульмо- реабилитации (n=16)	
«Матовое стекло», абс. (%)	12 (100,0%)	7 (77,8%)	0,171
Ретикулярные изменения, абс. (%)	7 (58,3%)	3 (33,3%)	0,387
Консолидация, абс. (%)	4 (33,3%)	3 (33,3%)	1,000
Тракционные бронхоэктазы, абс. (%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1,000
Воздушные ловушки, абс. (%)	3 (25,0%)	1 (11,1%)	0,603
Перфузионная мозаичность, абс. (%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)	1,000
Пневмоторакс, абс. (%)	1 (8,3%)	0 (0,0%)	1,000
Пневмофиброзные очаги, абс. (%)	1 (8,3%)	2 (22,2%)	0,553

Б) Характеристика пациентов с бронхиальной астмой и респираторными исходами COVID-19.

23 пациента с БА возрастом 64,00 года [56,00; 65,00] составили основную группу. 12 пациентов возрастом 62,50 года [59,00; 65,00] образовали группу сравнения. Все пациенты принимали двойную ингаляционную базисную терапию (ингаляционный глюкокортикостероид/длительно действующий бронхолитик

ИГКС/ДДБА), согласно клиническим рекомендациям по бронхиальной астме, 2024 года МЗ РФ, на протяжении всего исследования. Как видно из таблицы 13, статистически значимых различий между клиническими показателями у пациентов с БА в обеих группах не было выявлено. Однако больше половины пациентов с БА имели среднетяжелое течение COVID-19-ассоциированной пневмонии. Согласно опроснику АСТ-теста, все пациенты имели частичный контроль над бронхиальной астмой (таблица 13). Статистически значимых различий по опросникам mMRC и АСТ-тесту у пациентов с БА выявлено не было.

Таблица 13 – Клинико-демографическая характеристика пациентов с бронхиальной астмой и с постковидными респираторными исходами

Показатели		Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
		с пульмо- реабилитацией (n=23)	без пульмо- реабилитации (n=12)	
Возраст, Ме [IQR]		64,00 [56,00; 65,00]	62,50 [59,00; 65,00]	0,765
Количество дней COVID-19 до госпитализации, Ме [IQR]		4,00 [3,00; 5,00]	3,00 [0,00; 6,25]	0,571
Количество дней госпитализации, М (SD)		14,00 [10,50; 15,00]	10,50 [6,75; 12,50]	0,061
АСТ-тест, Ме [IQR]		21,50 [19,75; 23,00]	20,00 [18,50; 20,50]	0,052
mMRC исходно, абс. (%)	легкая	2 (8,7%)	2 (16,7%)	0,514
	Средняя	9 (39,1%)	6 (50,0%)	
	тяжелая	9 (39,1%)	4 (33,3%)	
	крайне-тяжелая	3 (13,0%)	0 (0,0%)	
spO2 в стационаре, М (SD)		91,00 [89,00; 95,00]	91,00 [88,00; 94,75]	0,861
Неинвазивная кислородотерапия, количество дней, Ме [IQR]		6,00 [0,00; 11,50]	5,00 [0,00; 10,00]	0,623
Факт нахождения в РО, Ме [IQR]		0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,383
Наличие ИВЛ, абс (%)		4 (17,4%)	1 (8,3%)	0,640

Продолжение таблицы 13

Показатели		Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
		с пульмо- реабилитацией (n=23)	без пульмо- реабилитации (n=12)	
Степень тяжести коронавирусной пневмонии, количество пациентов, абс. (%)	легкая	7 (30,4%)	2 (16,7%)	0,537
	средняя	13 (56,5%)	7 (58,3%)	
	тяжелая	3 (13,0%)	3 (25,0%)	
Примечание – n – число пациентов; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; АСТ – Asthma Control Test; РО – реанимационное отделение; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.				

Исходные лабораторные показатели у пациентов с бронхиальной астмой представлены в таблице 14. Показатель IgE общий у пациентов основной группы исходно был выше и сохранялся на этом уровне на протяжении всего исследования. Достоверных различий между исходными лабораторными показателями у пациентов с БА не было выявлено (таблица 14).

Таблица 14 – Исходные лабораторные показатели у пациентов с БА и постковидными респираторными исходами после выписки из стационара

Показатели	Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=23)	без пульмо- реабилитации (n=12)	
Эритроциты (реф. зн. $3,9-6,08 \times 10^{12}/л$), М (SD)	4,58 (0,77)	4,59 (1,00)	0,971
Гемоглобин (реф. зн. 125-175 г/л), М (SD)	137,17 (18,34)	135,42 (23,57)	0,809
Лейкоциты (реф. зн. $4-9 \times 10^9/л$), Ме [IQR]	10,47 (4,43)	9,83 (6,04)	0,722

Продолжение таблицы 14

Показатели	Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=23)	без пульмо- реабилитации (n=12)	
Лимфоциты (реф. зн. 29-55%), М (SD)	31,00 [21,20; 60,50]	31,55 [21,77; 75,75]	0,986
Нейтрофилы (реф. зн. 33-74%), М (SD)	51,92 (20,22)	58,57 (20,05)	0,361
Эозинофилы (реф. зн. 0-5%), Ме [IQR]	3,64 (2,75)	2,79 (2,56)	0,381
Моноциты (реф. зн. 4-12%), Ме [IQR]	9,90 [7,60; 14,05]	10,25 [7,98; 13,82]	0,715
Тромбоциты (реф. зн. 150-400×10 ⁹ /л, М (SD)	268,83 (121,29)	293,50 (77,38)	0,528
СОЭ (реф. зн. 0-20 мм/час), Ме [IQR]	23,00 [15,50; 29,50]	32,50 [22,75; 51,50]	0,085
С-РБ мг/л (реф. зн. 0- 5 мг/л), Ме [IQR]	62,00 [29,85; 128,35]	34,90 [19,70; 62,20]	0,205
Фибриноген (реф. зн. 180-400 мг%), Ме [IQR]	449,52 (190,72)	532,45 (180,98)	0,240
Д-димер (реф. зн. 0-500 FEU), Ме [IQR]	620,00 [462,50; 1039,50]	547,50 [302,25; 978,75]	0,404
Ферритин (реф. зн. 30-400 мг/мл), Ме [IQR]	551,00 [411,00; 723,00]	481,00 [317,00; 614,50]	0,539
Интерлейкин-6 (реф. зн. 0-7 пг/мл, Ме [IQR]	26,65 [2,77; 93,20]	6,82 [6,34; 7,31]	0,584
Исходный IgE (реф. зн. 0-100 МЕ/мл), Ме [IQR]	122,85 [97,00; 175,00]	106,00 [98,50; 146,00]	0,374
Примечание – реф. зн. – референсные значения; С-РБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; n – количество пациентов.			

Таблица 15 демонстрирует условную норму потоковых показателей спирометрии у пациентов с БА и респираторными исходами COVID-19. У исследуемых с БА обеих групп наблюдалось легкое снижение ДСЛ после стационара. Исходный уровень спирометрических показателей и ДСЛ в % (Д) достоверно не различался в обеих группах (таблица 15).

Таблица 15 – Спирометрические показатели и показатель ДСЛ в % (Д) исходно у пациентов с бронхиальной астмой, прошедших и не прошедших пульмореабилитацию

Показатели, %	Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
	с пульмореабилитацией (n=23)	без пульмореабилитации (n=12)	
ЖЕЛ, М (SD)	81,00 [78,00; 99,50]	94,50 [78,00; 111,50]	0,601
ФЖЕЛ, М (SD)	84,00 [78,00; 100,00]	93,00 [77,50; 111,25]	0,702
ОФВ1, М (SD)	80,91 (14,94)	84,25 (20,96)	0,589
ОФВ1/ФЖЕЛ, Ме [IQR]	78,00 [73,00; 84,50]	84,00 [74,75; 88,50]	0,519
ДСЛ, Ме [IQR]	77,34 (6,96)	70,44 (10,05)	0,051
Примечание – ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДСЛ – диффузионная способность легких; Д – должные величины.			

Исходные МСКТ-паттерны у пациентов с БА и респираторными исходами COVID-19 представлены в таблице 16. Статистически значимых различий между МСКТ-паттернами у пациентов с БА основной и сравнительной групп не было получено.

Таблица 16 – МСКТ-паттерны у пациентов с БА обеих групп после выписки из стационара

Показатели	Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
	с пульмо-реабилитацией (n=23)	без пульмо-реабилитации (n=12)	
Матовое стекло, абс. (%)	22 (95,7%)	12 (100,0%)	1,000
Ретикулярные изменения, абс. (%)	11 (47,8%)	8 (66,7%)	0,476

Продолжение таблицы 16

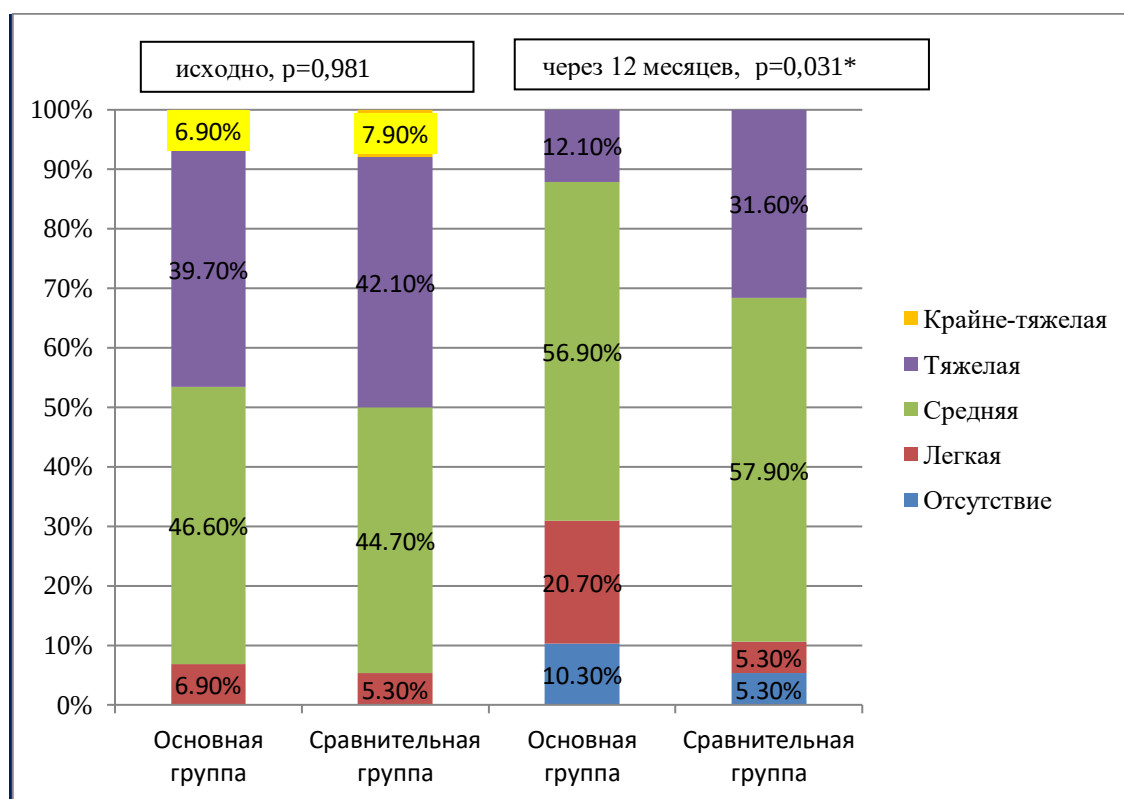
Показатели	Пациенты с БА и респираторными исходами COVID-19 (n=35)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=23)	без пульмо- реабилитации (n=12)	
Консолидация, абс. (%)	8 (34,8%)	4 (33,3%)	1,000
Организующаяся пневмония, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0,343
Тракционные бронхоэктазы, абс. (%)	1 (4,3%)	2 (16,7%)	0,266
Воздушные ловушки, абс. (%)	7 (30,4%)	0 (0,0%)	0,070
Внутригрудная лимфденопатия после выписки, абс. (%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0,536
Перфузионная мозаичность, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)	0,343
Пневмоторакс, абс. (%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	1,000
Перибронховаскулярные муфты, абс. (%)	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0,536
Бронхиолит по типу «дерево в почках», абс. (%)	23 (100,0%)	12 (100,0%)	—
Пневмофиброзные очаги, абс. (%)	23 (100,0%)	12 (100,0%)	—

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Влияние пульморерабилитации на клинико-функциональные показатели и МСКТ-паттерны у пациентов с респираторными исходами COVID-19

Все пациенты с респираторными исходами имели выраженную клиническую симптоматику, связанную с патологией органов дыхания. Одной из самых значимых жалоб была одышка. Субъективное ощущение одышки оценивалось в динамике у всех исследуемых, согласно опроснику mMRC. На рисунке 4 представлено статистически значимое улучшение переносимости физической нагрузки у пациентов основной группы ($p=0,037$) через год от начала исследования.



Примечание – mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale;

n – количество пациентов; * – $p<0,05$.

Рисунок 4 – Динамика одышки, согласно mMRC у всех пациентов с респираторными исходами COVID-19

У всех обследованных пациентов лабораторные показатели воспаления и тромбообразования, оцененные через 6 и 12 месяцев от начала исследования, представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика лабораторных показателей у пациентов, имеющих респираторные исходы COVID-19

Показатели крови, МЕ (Q ₁ -Q ₃)	Основная группа (n=58)		Сравнительная группа (n=38)		p-value через 6 месяцев через 12 месяцев
	через 6 месяцев	через 12 месяцев	через 6 месяцев	через 12 месяцев	
Лейкоциты (реф. зн. 4-9×10 в 9)	7,21 (6,10-8,17)	7,05 (6,11-7,80)	7,5 (6,20-8,10)	7,56 (6,25-8,17)	0,764 0,162
Нейтрофилы (реф. зн. 33-74%)	61,5 (54,00-71,00)	56 (51,00-61,75)	60,5 (54,25-71,00)	54 (51,00-63,25)	0,997 0,711
Лимфоциты (реф. зн. 29-55%)	34,00 (26,25-42,00)	34,00 (29,25-39,73)	34,0 (29,25-45,00)	34,2 (28,25-41,00)	0,631 0,997
Моноциты (реф. зн. 4-12%)	8 (6,80-9,00)	8,1 (6,72-9,45)	8 (6,80-8,97)	8,1 (7,10-9,10)	0,988 0,907
СОЭ (реф. зн. 2-15 мм/час)	21 (15,25-30,75)	9,5 (8,25-20,00)	22 (18,00-31,00)	13,5 (12,25-20,75)	0,398 0,049*
С-реактивный белок (реф. зн. 0-5 мг/мл)	11,8 (7,40-23,50)	4,6 (4,00-5,15)	12,2 (6,89-22,25)	4,9 (4,30-6,70)	0,317 0,094
Д-димер (реф. зн. 0-500 нг/мл)	530 (345,00- 732,00)	443(333,00- 551,00)	556 (443,25- 837,25)	448,5 (344,00- 543,75)	0,410 0,909
Фибриноген (реф. зн. 180×400)	345 (311,75- 449,00)	341 (234,25- 419,50)	430,5 (342,50- 551,50)	344 (275,50- 433,25)	0,134 0,334
Примечание – реф. зн. – референсные значения; n – количество пациентов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.					

Из этой таблицы можно увидеть, что пациенты основной группы имели достоверно меньшее значение СОЭ (p=0,049), чем пациенты группы сравнения

через год от начала исследования. Тенденция к нормализации лабораторных показателей наблюдалась у всех исследуемых. Остальные лабораторные показатели статистически значимо не различались в динамике у пациентов обеих групп.

Уровни иммуноглобулинов крови (IgA, IgM, IgG), определявшиеся в контрольных точках у всех пациентов, представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Динамика показателей гуморального иммунитета у пациентов, имеющих респираторные исходы COVID-19

Показатели крови, г/л ME (Q ₁ -Q ₃)	Основная группа (n=58)		Сравнительная группа (n=38)		p-value (через 12 месяцев)
	через 6 месяцев	через 12 месяцев	через 6 месяцев	через 12 месяцев	
IgA (реф. зн.0,7-4)	3,10 (1,65-3,70)	4,00 (2,95-4,27)	2,45 (1,42-3,20)	2,00 (1,21-3,19)	<0,001*
p-value	<0,001*		0,136		
IgM (реф. зн. 0,4-2,3)	1,8 (0,74-2,10)	2 (0,97-2,45)	1,65 (0,52-2,10)	1,90 (0,56-2,48)	0,365
p-value (через 12 месяцев)	0,457		0,569		
IgG (реф. зн. 7-16)	9 (8,10-11,65)	9,9 (8,11-14,13)	8,45 (7,88 -12,97)	9,04 (7,8-14,22)	0,126
p-value (через 12 месяцев)	0,327		0,628		
Примечание – реф. зн. – референсные значения; n – количество пациентов; p<0,05.					

Как видно из рисунка 5 и таблицы 18, наблюдается статистически значимый прирост IgA у пациентов основной группы через 12 месяцев от начала исследования (p<0,001).

Показатели IgM и IgG не различались в динамике (таблица 18).

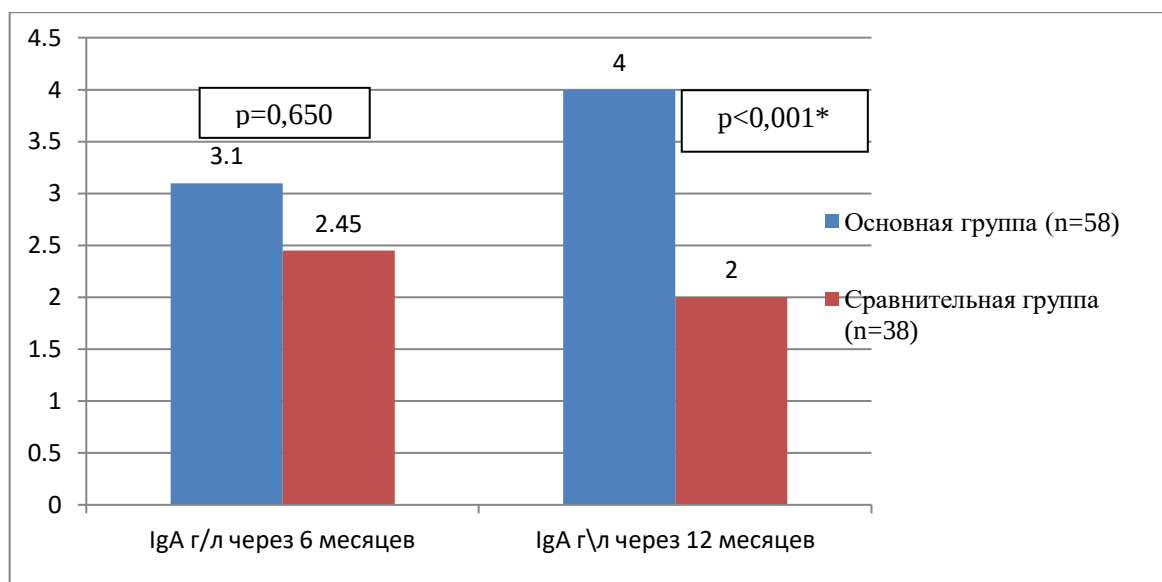
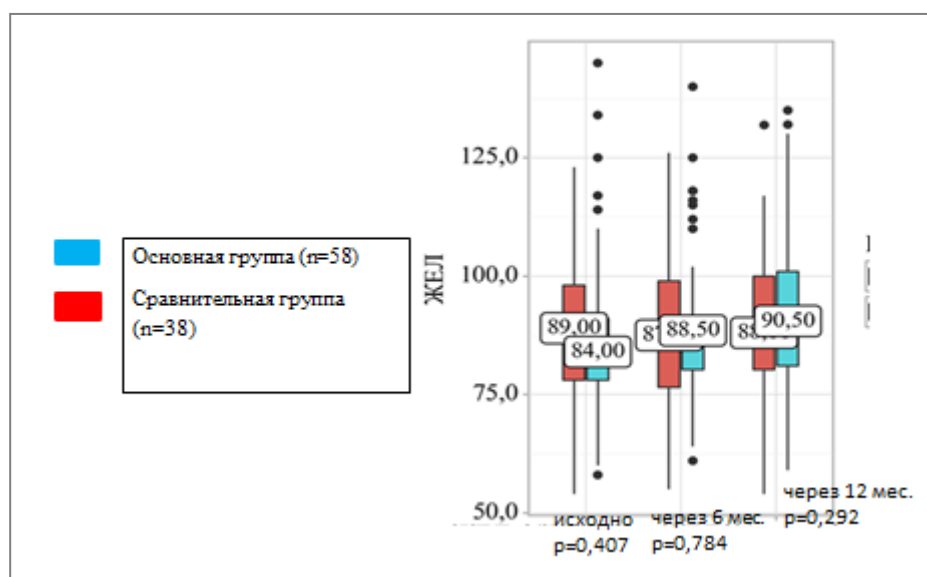


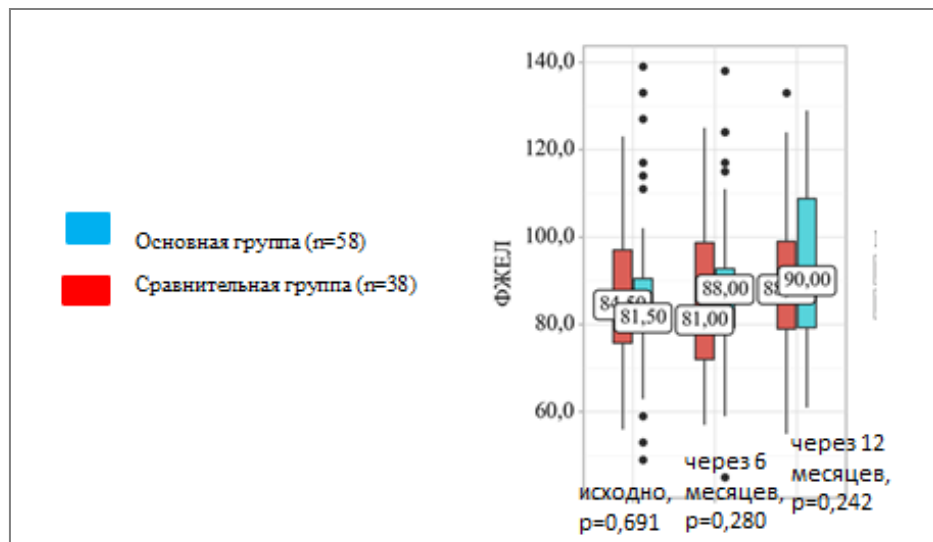
Рисунок 5 – Показатель IgA в контрольных точках у пациентов обеих групп

Спирометрия и определение ДСЛ были выполнены всем исследуемым. Статистически значимых отличий по потоковым спирометрическим показателям в динамике у пациентов обеих групп не было найдено. Однако прослеживалась более выраженная тенденция к нормализации и увеличению показателей ФЖЕЛ % (Д) и ОФВ1 % (Д) у пациентов основной группы, представленных на рисунках 6-8.



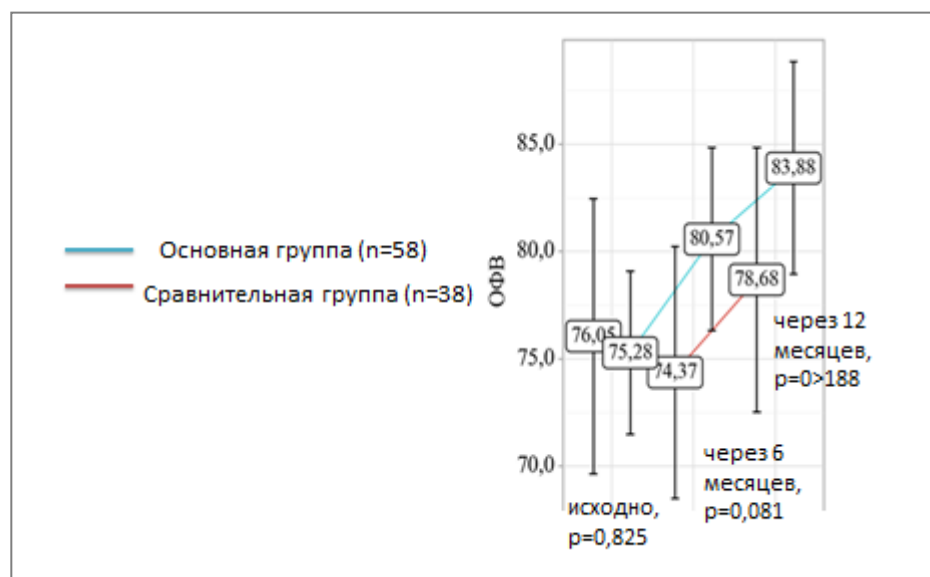
Примечание – ЖЕЛ – жизненная емкость легких; n – количество пациентов.

Рисунок 6 – Динамика ЖЕЛ % (Д) у пациентов основной и сравнительной групп



Примечание – ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких;
 n – количество пациентов.

Рисунок 7 – Динамика ФЖЕЛ % (Д) у пациентов основной и сравнительной групп



Примечание – ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду;
 n – количество пациентов.

Рисунок 8 – Динамика ОФВ1 % (Д) у пациентов основной и сравнительной групп

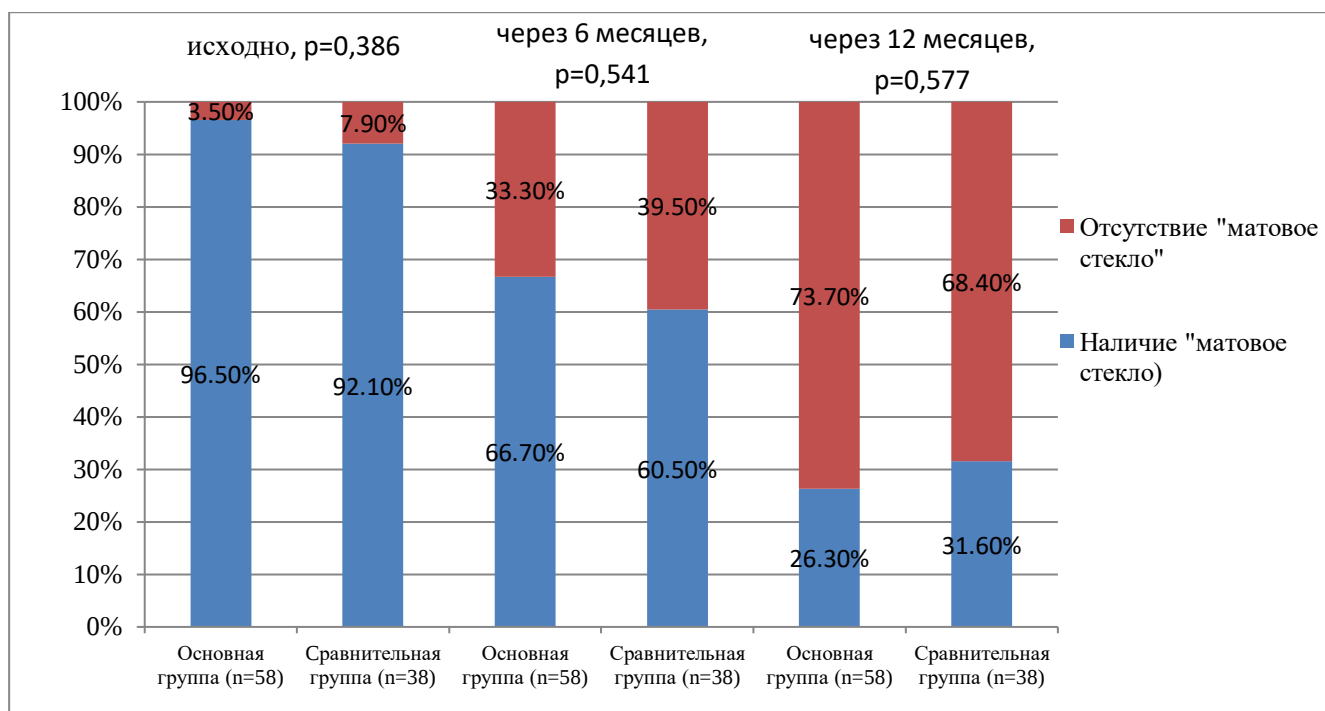
Отмечалось статистически значимое улучшение ДСЛ в контрольных точках в основной группе ($p < 0,001$). Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Динамика ДСЛ % (Д) у пациентов с респираторными исходами COVID-19

Группы	Этапы наблюдения						p-value через 6 и 12 месяцев
	ДСЛ % после выписки		ДСЛ, % через 6 месяцев		ДСЛ % через 12 месяцев		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Основная (n=58)	74,51± 10,64	71,49- 77,53	77,14± 10,43	74,18- 80,10	79,71± 11,49	76,45- 82,98	<0,001* <0,001* 0,025*
Сравнительная (n=38)	70,75± 8,98	67,5- 73,99	69,5± 8,46	66,45- 72,55	70,61± 7,63	67,86- 73,36	0,355
P	0,102		<0,001*		<0,001*		–
Примечание – ДСЛ – диффузионная способность легких; * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); n – количество пациентов.							

Всем пациентам выполнялось исследование МСКТ ОГК в стационаре и после выписки в динамике через 6 и 12 месяцев. Пациенты обеих групп достоверно не различались по степени поражения легочной ткани. У пациентов в контрольных точках в разной степени выраженности встретились следующие МСКТ-паттерны: «матовое стекло», ретикулярные легочные изменения, консолидация, организуемая пневмония, пневмоторакс, тракционные бронхоэктазы, «воздушные ловушки», перфузионная мозаичность, пневмофиброзные поствоспалительные очаги и «сотовое легкое».

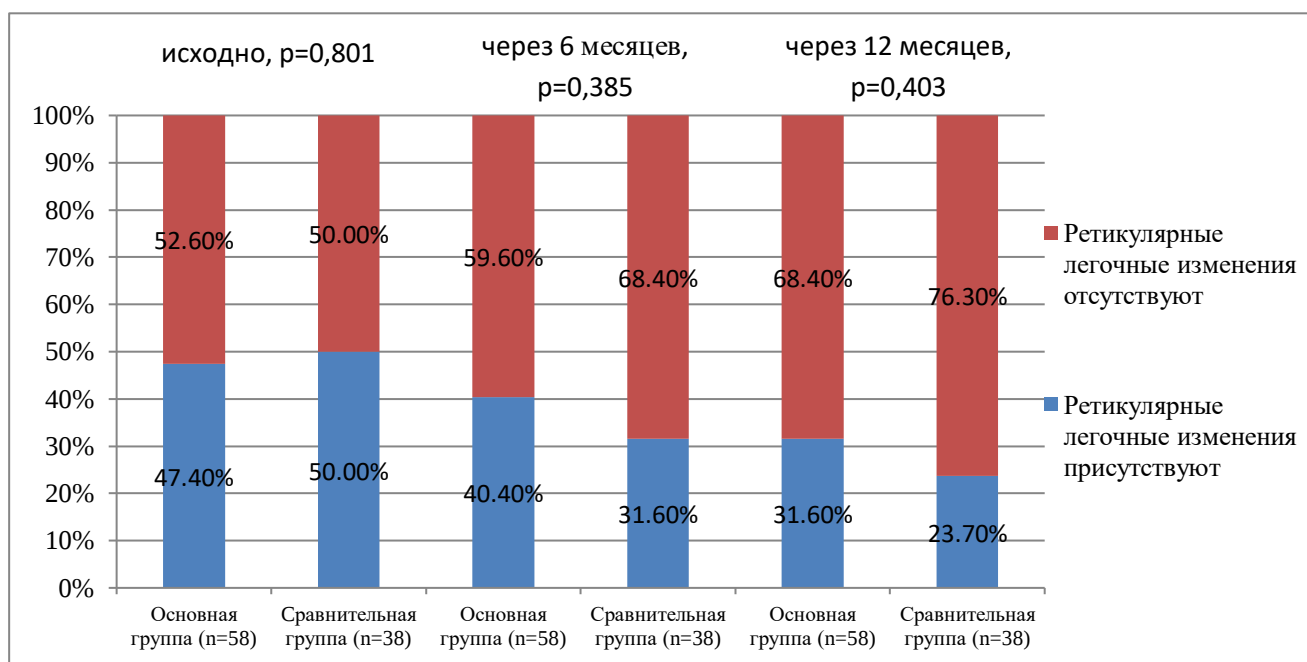
Все пациенты имели МСКТ-паттерн «матовое стекло» (рисунок 9), ретикулярные легочные изменения (рисунок 10) и консолидацию (таблица 20), которые в динамике имели тенденцию к уменьшению.



Примечание – n – количество пациентов;

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Рисунок 9 – Динамика МСКТ-паттерна «матовое стекло» у пациентов с респираторными исходами COVID-19



Примечание – n – количество пациентов.

Рисунок 10 – Динамика ретикулярных легочных изменений у пациентов обеих групп

Таблица 20 – Динамика консолидации у пациентов основной и группы сравнения

Группы	Этапы наблюдения			p-value (через 12 месяцев)
	консолидация исходно, абс. (%)	консолидация через 6 месяцев, абс. (%)	консолидация через 12 месяцев, абс. (%)	
Основная (n=58)	22 (37,9)	24 (41,4)	28 (48,3)	0,459
Сравнительная (n=38)	18 (47,4)	15 (39,5)	15 (39,5)	0,623
p-value	0,359	0,853	0,396	–
Примечание – n – количество пациентов.				

Как видно из таблицы 21, МСКТ-паттерн организующейся пневмонии исходно был описан у одного пациента основной группы и двух пациентов группы сравнения. Через 6 месяцев от начала исследования число пациентов с организующейся пневмонией в группе сравнения увеличилось, а в основной группе оно не изменилось. Через год организующаяся пневмония не наблюдалась в исследуемых группах.

Таблица 21 – МСКТ-паттерн «организующаяся пневмония» у пациентов основной группы и группы сравнения

Группы	Этапы наблюдения		p-value (через 12 месяцев)
	организующаяся пневмония исходно, абс. (%)	организующаяся пневмония через 6 месяцев, абс. (%)	
Основная (n=58)	1 (1,7)	1 (1,7)	1,000
Сравнительная (n=38)	2 (5,3)	3 (7,9)	0,317
p-value	0,560	0,297	–
Примечание – n – количество пациентов.			

Пневмоторакс был выявлен у четырех пациентов основной группы после выписки из стационара. Через 6 месяцев от начала исследования только один

пациент имел данный МСКТ-паттерн ($p=0,039$). Через 12 месяцев пневмоторакс отсутствовал у всех пациентов (таблица 22).

Таблица 22 – Пневмоторакс в динамике у пациентов основной и сравнительной групп

Группы	Этапы наблюдения		p-value (через 12 месяцев)
	пневмоторакс исходно, абс (%)	пневмоторакс через 6 месяцев, абс (%)	
Основная (n=58)	4 (6,9)	1 (1,7)	0,039*
Сравнительная (n=38)	0 (0,0)	0(0,0)	–
p-value	0,150	1,000	–
Примечание – n – количество пациентов; $p<0,05$.			

В таблице 23 представлена динамика МСКТ-паттерна «тракционные бронхоэктазы» у всех исследуемых пациентов. Тракционные бронхоэктазы встречались у пяти пациентов обеих групп. В контрольных точках прослеживалась статистически незначимая разнонаправленная динамика данного МСКТ-паттерна у пациентов обеих групп.

Таблица 23 – Динамика тракционных бронхоэктазов у пациентов основной и сравнительной групп

Группы	Этапы наблюдения			p-value (через 12 месяцев)
	тракционные бронхоэктазы исходно, абс (%)	тракционные бронхоэктазы через 6 месяцев, абс (%)	тракционные бронхоэктазы через 12 месяцев, абс (%)	
Основная (n=58)	5 (8,6)	5 (8,6)	7 (12,1)	0,761
Сравнительная (n=38)	5 (13,2)	7 (18,4)	6 (15,8)	0,717
p-value	0,510	0,209	0,762	–
Примечание – n – количество пациентов.				

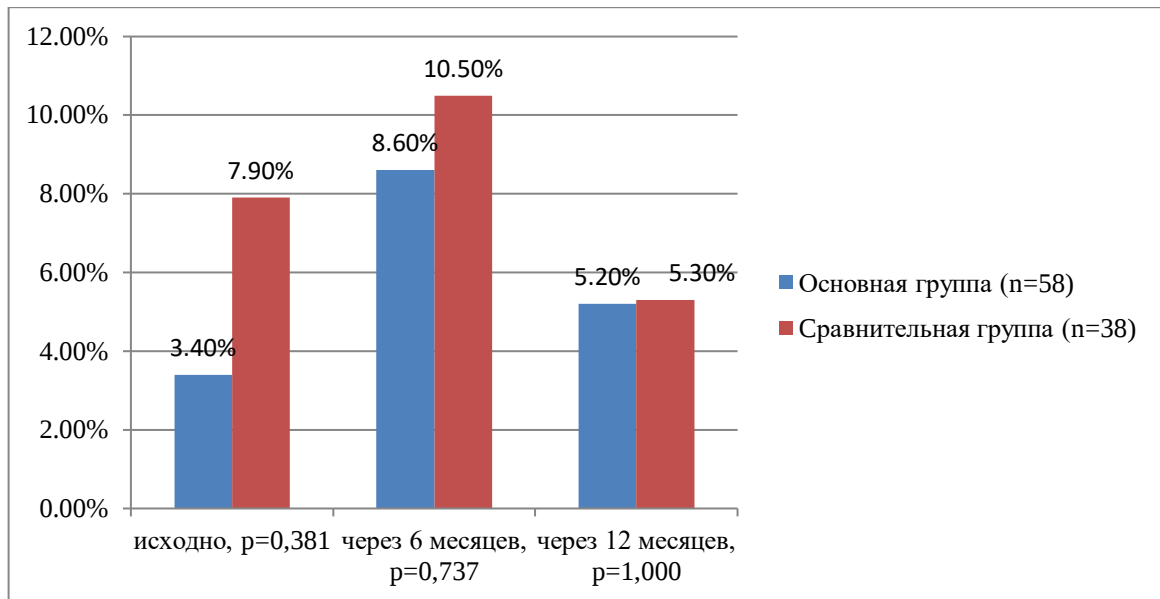
«Воздушные ловушки» встречались в 2 раза чаще у пациентов основной группы в исходной точке и одинаково сохранялись на всем протяжении исследования. В группе сравнения число пациентов с «воздушными ловушками» увеличилось в контрольных точках (таблица 24).

Таблица 24 – Динамика МСКТ-паттерна «воздушные ловушки» в основной и сравнительной группах

Группы	Этапы наблюдения			p-value (через 12 месяцев)
	«воздушные ловушки» исходно, абс. (%)	«воздушные ловушки» через 6 месяцев, абс. (%)	«воздушные ловушки» через 12 месяцев, абс. (%)	
Основная (n=58)	12 (20,7)	10 (17,2)	11 (19,0)	0,794
Сравнительная (n=38)	6 (15,8)	5 (13,2)	8 (21,1)	0,529
p-value	0,603	0,775	0,800	—
Примечание – n – количество пациентов; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.				

У пациентов сравнительной группы «перфузионная мозаичность» в процентном соотношении встречалась чаще, чем у исследуемых основной группы ($p=0,687$). На рисунке 11, число пациентов с данным МСКТ-паттерном через 6 месяцев увеличилось как в основной, так и сравнительной группах. Однако через год от начала исследования «перфузионная мозаичность» не была зарегистрирована у пациентов обеих групп.

После выписки из стационара почти 9% пациентов основной группы и 13% пациентов группы сравнения имели поствоспалительные очаги пневмофиброза, которые увеличились почти в четыре раза у всех пациентов в контрольных точках. МСКТ-паттерн «сотовое легкое» сформировался у одного пациента из основной группы и одного пациента группы сравнения через год от начала исследования (рисунок 12).



Примечание – n – количество пациентов; МСКТ-мультиспиральная компьютерная томография.

Рисунок 11 – Динамика МСКТ-паттерна «перфузионная мозаичность» у пациентов основной и сравнительной групп

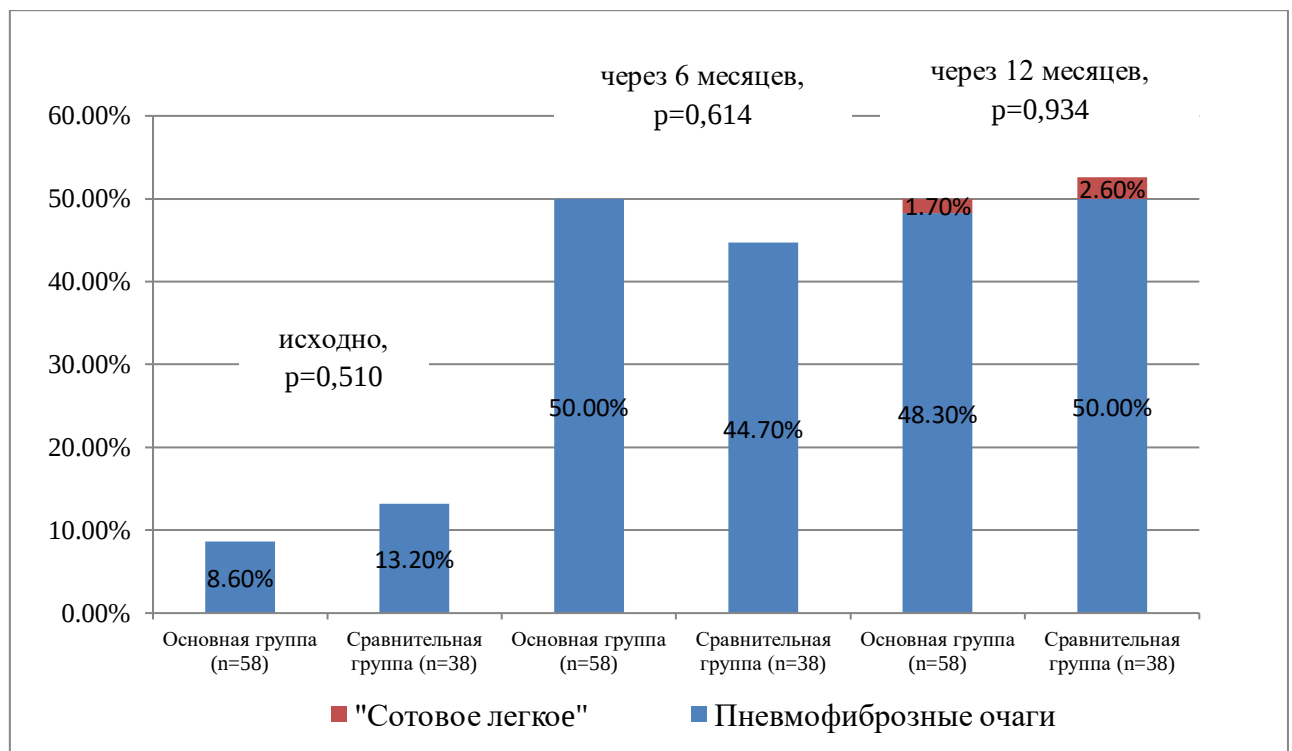


Рисунок 12 – Динамика МСКТ-паттерна «очаги пневмофиброза» и «сотовое легкое» у пациентов основной группы и группы сравнения

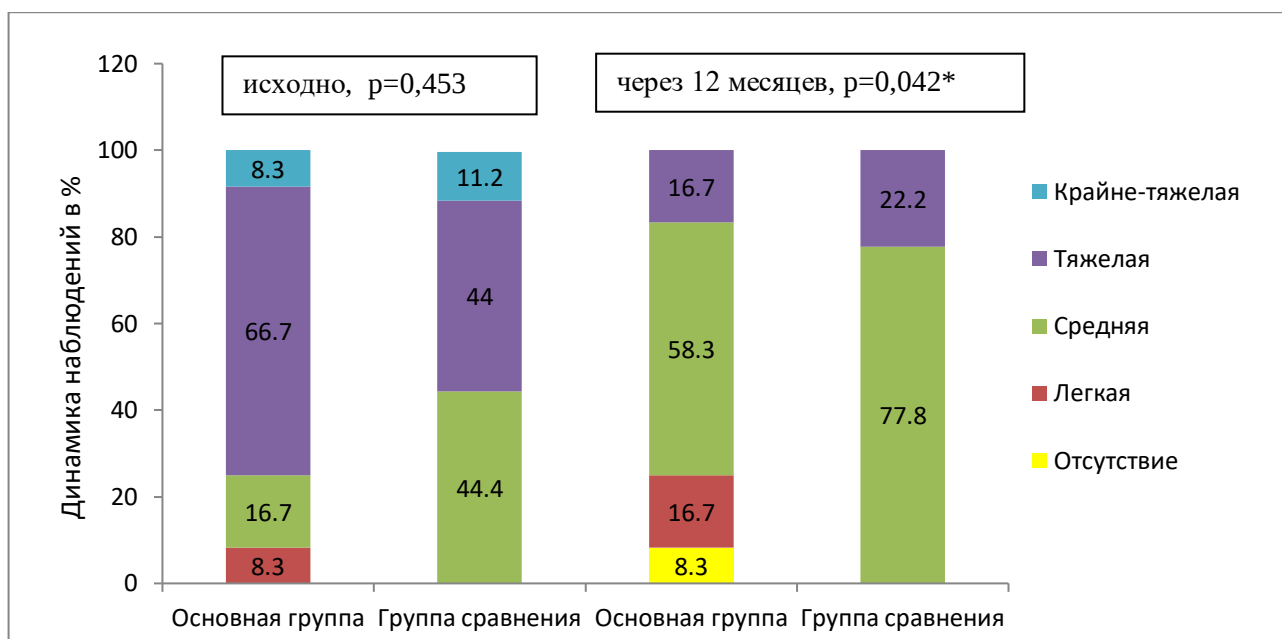
Таким образом, у пациентов, прошедших пульмореабилитацию, можно отметить выраженное улучшение клинической симптоматики, гуморального иммунитета и показателя диффузионной способности легких (ДСЛ). Пульмонологическая реабилитация не оказала значимого влияния на динамику показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и на рентгенологическую динамику у пациентов обеих групп.

3.2 Клинико-функциональная и рентгенологическая характеристика в динамике у пациентов с респираторными исходами COVID-19 и хронической бронхообструктивной патологией

3.2.1 Анализ клинических и функциональных особенностей и МСКТ-паттернов в динамике у пациентов, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких и долгосрочные респираторные исходы COVID-19

Более половины пациентов с ХОБЛ основной группы (66,7%) имели тяжелое течение одышки, согласно опроснику mMRC. Через 12 месяцев от начала исследования в основной группе у 8,3% пациентов одышка отсутствовала, а 17% больных имели легкое течение ($p=0,042$). Среднетяжелая степень одышки сохранялась и преобладала у пациентов с ХОБЛ группы сравнения (рисунок 13).

Как видно из таблицы 25, через 12 месяцев у пациентов основной группы отмечалось статистически существенное уменьшение баллов САТ-теста ($p=0,042$).



Примечание – mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale.

Рисунок 13 – Динамика mMRC у пациентов с ХОБЛ, имеющих респираторные исходы COVID-19

Таблица 25 – CAT-тест в динамике в обеих группах у пациентов с ХОБЛ, имеющих долгосрочные респираторные исходы COVID-19

Показатели	Пациенты с ХОБЛ (n=28)		p
	с пульмо-реабилитацией (n=12)	без пульмо-реабилитации (n=16)	
CAT – тест после выписки, M (SD)	27,75 (7,74)	26,33 (8,19)	0,690
CAT –тест через 12 месяцев, M (SD)	19,33 (7,49)	22,67 (11,11)	0,042*
Примечание – CAT – COPD-assessment; n – количество пациентов.			

Лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ, имеющих респираторные исходы COVID-19, представлена в таблице 26. Через год от исходной точки выявлено статистически значимое увеличение уровня лейкоцитов ($p=0,006$) и моноцитов ($p=0,040$) у пациентов с ХОБЛ, не прошедших пульмореабилитацию. Было выявлено статистически значимое увеличение IgA у пациентов с ХОБЛ, прошедших пульмореабилитацию, через 6 ($p=0,004$) и 12 месяцев ($p=0,002$)

от начала исследования. Наблюдался достоверный прирост показателя IgM ($p=0,039$) у пациентов с ХОБЛ, прошедших пульмореабилитацию, через 12 месяцев с момента выписки (таблица 26).

Таблица 26 – Лабораторная характеристика пациентов с ХОБЛ, имеющих отдаленные респираторные исходы COVID-19

Показатели	Пациенты с ХОБЛ (n=28)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=12)	без пульмо- реабилитации (n=16)	
Лабораторные маркеры воспаления			
Лейкоциты через 6 месяцев, М (SD)	7,93 (1,32)	7,88 (1,80)	0,938
Лейкоциты через 12 месяцев, М (SD)	6,83 (1,63)	9,38 (2,12)	0,006*
Лимфоциты через 6 месяцев, М (SD)	35,00 (11,38)	35,38 (10,19)	0,936
Лимфоциты через 12 месяцев, М (SD)	40,90 (13,11)	36,92 (7,68)	0,392
Нейтрофилы через 6 месяцев, М (SD)	61,11 (13,91)	59,85 (9,06)	0,804
Нейтрофилы через 12 месяцев, Ме [IQR]	52,00 [51,00; 54,00]	55,00 [52,33; 59,00]	0,226
Моноциты через 6 месяцев, М (SD)	7,93 (1,32)	7,88 (1,80)	0,938
Моноциты через 12 месяцев, М (SD)	6,83 (1,63)	9,38 (2,12)	0,006*
Эозинофилы (норма: 0-5 %) после выписки, Ме [IQR]	2,30 [1,30; 5,10]	3,35 [0,15; 4,55]	0,858
Эозинофилы через 12 месяцев, М (SD)	3,77 (1,95)	2,51 (1,27)	0,089
Тромбоциты (норма : 150-400 на 10 в 9 /л через 6 месяцев, Ме [IQR]	259,78 (80,54)	262,17 (104,36)	0,955
Тромбоциты через 12 месяцев, М (SD)	298,78 (87,00)	267,67 (81,14)	0,410
СОЭ через 6 месяцев, Ме [IQR]	23,78 (10,56)	25,25 (11,83)	0,771
СОЭ через 12 месяцев, М (SD)	36,00 [27,00; 43,00]	24,00 [17,75; 37,00]	0,188
С-РБ через 6 месяцев, Ме [IQR]	12,00 [7,45; 25,00]	15,10 [10,07; 23,75]	0,696
С-РБ через 12 месяцев, Ме [IQR]	5,00 [4,10; 7,10]	5,45 [4,67; 6,12]	0,804

Продолжение таблицы 26

Показатели	Пациенты с ХОБЛ (n=28)		p
	с пульмо- реабилитацией (n=12)	без пульмо- реабилитации (n=16)	
Маркеры тромбообразования			
Фибриноген через 6 месяцев, М (SD)	379,67 (162,55)	407,58 (125,35)	0,661
Фибриноген через 12 месяцев, Me [IQR]	334,00 [301,00; 345,00]	402,00 [300,75; 449,50]	0,337
Д-димер через 6 месяцев, М (SD)	498,44 (184,87)	641,42 (298,38)	0,222
Д-димер через 12 месяцев, М (SD)	431,22 (160,91)	486,50 (182,28)	0,479
Показатели гуморального иммунитета			
IgA (норма: 0,7-4 г/л) через 6 месяцев, Me [IQR]	3,92 (0,67)	2,40 (0,82)	0,004*
IgA через 12 месяцев, Me [IQR]	4,10 (0,80)	2,10 (1,02)	0,002*
IgM (норма: 0,4-2,3 г/л) через 6 месяцев, М (SD)	2,08 (0,46)	2,04 (0,64)	0,923
IgM через 12 месяцев, Me [IQR]	2,35 [1,90; 2,50]	1,25 [0,64; 1,82]	0,039*
IgG (норма: 7-16 г/л) через 6 месяцев, Me [IQR]	9,20 [8,55; 10,82]	9,10 [8,72; 10,72]	0,944
IgG через 12 месяцев, М (SD)	10,60 (3,69)	11,57 (3,61)	0,659
Примечание – С-РБ – С-реактивный белок; * – p<0,05; n – количество пациентов			

Умеренные нарушения бронхиальной проходимости у пациентов с ХОБЛ основной группы и значительные обструктивные изменения у пациентов группы сравнения наблюдались на протяжении всего исследования. У исследуемых групп достоверных различий в динамике между основными спирометрическими показателями не было получено (таблица 27).

Как видно из таблицы 27, был зарегистрирован статистически существенный прирост ДСЛ % (Д) через 12 месяцев ($p=0,047$) у пациентов с ХОБЛ, прошедших пульморееабилитацию.

Таблица 27 – Спирометрические показатели в % (Д) и ДСЛ % (Д) в динамике у пациентов с ХОБЛ и респираторными исходами COVID-19

Показатели, % (Д)	Пациенты с ХОБЛ (n=28)		Р
	без пульмореабилитации (n=12)	с пульмореабилитацией (n=16)	
ЖЕЛ, через 6 месяцев, М (SD)	84,00 (14,80)	82,11 (19,77)	0,805
ЖЕЛ, через 12 месяцев, М (SD)	82,92 (13,50)	84,11 (18,15)	0,864
ФЖЕЛ, через 6 месяцев, Ме [IQR]	83,50 [73,75; 88,00]	71,00 [70,00; 81,00]	0,569
ФЖЕЛ, через 12 месяцев, М (SD)	80,42 (9,50)	81,89 (17,72)	0,808
ОФВ1 через 6 месяцев, М (SD)	63,75 (13,99)	56,44 (15,49)	0,272
ОФВ1 через 12 месяцев, М (SD)	66,17 (14,58)	59,11 (16,65)	0,314
Индекс Генслера через 12 месяцев, Ме [IQR]	67,00 [67,00; 68,00]	68,50 [67,00; 69,00]	0,117
ДСЛ через 6 месяцев, Ме [IQR]	70,00 [59,50; 71,00]	65,00 [63,75; 69,25]	0,052
ДСЛ через 12 месяцев, М (SD)	70,55 (10,86)	68,44 (7,42)	0,047*
Примечание – ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДСЛ – диффузионная способность легких, Д – должные величины; *p<0,05			

Таблица 28 демонстрирует разрешение МСКТ-паттерна «матовое стекло», через год от начала исследования у пациентов с ХОБЛ обеих групп. Стоит отметить статистически значимое увеличение числа пациентов с консолидацией в группе сравнения через 6 (p=0,047) и 12 (p=0,046) месяцев от начала исследования. У одного пациента с ХОБЛ основной группы и одного пациента

с ХОБЛ группы сравнения сформировался МСКТ-паттерн «сотовое легкое» (таблица 28).

Таблица 28 – МСКТ-паттерны в динамике у пациентов с ХОБЛ, имеющих отдаленные респираторные исходы COVID-19

МСКТ-паттерны	Пациенты с ХОБЛ (n=28)		Р
	с пульмореабилитацией (n=12)	без пульмореабилитации (n=16)	
«Матовое стекло» через 6 месяцев абс. (%)	31,33 (22,74)	31,88 (26,72)	0,962
Матовое стекло через 12 месяцев, абс. (%)	0,00 [0,00; 10,00]	0,00 [0,00; 1,00]	0,625
Ретикулярные изменения через 12 месяцев, абс. (%)	5 (41,7%)	1 (11,1%)	0,178
Консолидация через 6 месяцев, абс. (%)	2 (22,2%)	8 (66,7%)	0,047*
Консолидация через 12 месяцев, абс. (%)	3 (33,3%)	7 (58,3%)	0,046*
Тракционные бронхоэктазы через 6 месяцев, абс. (%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)	1,000
Тракционные бронхоэктазы через 12 месяцев, абс. (%)	2 (16,7%)	3 (33,3%)	0,611
Воздушные ловушки через 6 месяцев, абс. (%)	5 (41,7%)	3 (33,3%)	1,000
Воздушные ловушки через 12 месяцев, абс. (%)	5 (41,7%)	3(33,3%)	1,000
Пневмофиброзные очаги через 6 месяцев, абс. (%)	4 (44,4%)	7 (58,3%)	0,670
Пневмофиброзные очаги через 12 месяцев, абс. (%)	2 (22,2%)	7(58,3%)	0,246
«Сотовое легкое» через 12 месяцев, абс. (%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)	1,000
Примечание – МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; * – $p < 0,05$; n – количество пациентов.			

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ, имеющих респираторные исходы COVID-19, после прохождения курса пульмореабилитации улучшились показатели гуморального иммунитета и газообмена. У пациентов с ХОБЛ, не прошедших пульмореабилитацию, в динамике сохранялось лабораторное воспаление (лейкоцитоз, лимфоцитоз) в периферической крови, а также наблюдалось более медленное разрешение МСКТ-паттерна «консолидация» в контрольных точках.

3.2.2 Анализ клинических и функциональных особенностей и МСКТ-паттернов в динамике у пациентов, имеющих бронхиальную астму и долгосрочные респираторные исходы COVID-19

Через 12 месяцев от начала исследования пациенты с БА основной группы достоверно достигли полного контроля над астмой ($p < 0,001$) (таблица 29).

Таблица 29 – АСТ-тест в динамике у всех пациентов с БА, имеющих респираторные исходы COVID-19

Группы (пациенты с БА)	Этапы наблюдения				p-value
	АСТ-тест, баллы до пульмореабилитации		АСТ-тест, баллы через 12 месяцев		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Основная (n=23)	21,50	19,75-23,00	25,00 (n=12)	23,0-25,25	<0,001*
Сравнительная (n=12)	20,00	18,50-20,50	23,00 (n=23)	21,00-24,00	0,062
p-value	0,522		0,001*		—
Примечание – БА – бронхиальная астма; АСТ – Asthma Control Test; * – различия показателей статистически значимы (p<0,05); n – количество пациентов.					

Лабораторные маркеры воспаления, тромбообразования и гуморального иммунитета в контрольных точках не отличались в обеих группах (таблица 30).

Таблица 30 – Лабораторная характеристика пациентов с диагнозом «Бронхиальная астма», имеющих отдаленные респираторные исходы COVID-19

Показатели	Пациенты с БА		p-value
	основная (n=23)	сравнительная (n=12)	
Лабораторные маркеры воспаления			
Лейкоциты через 6 месяцев, М (SD)	7,52 (2,26)	6,97 (1,76)	0,471
Лейкоциты через 12 месяцев, М (SD)	6,95 (1,36)	7,35 (0,78)	0,360
Лимфоциты через 6 месяцев, М (SD)	34,88 (13,04)	41,02 (16,02)	0,230
Лимфоциты через 12 месяцев, М (SD)	35,55 (8,41)	27,46 (12,09)	0,057
Нейтрофилы через 6 месяцев, М (SD)	60,54 (12,90)	58,51 (15,24)	0,804
Нейтрофилы через 12 месяцев, Ме [SD]	53,93 (10,15)	55,91 (9,32)	0,226
Моноциты через 6 месяцев, М (SD)	8,10 (6,25)	7,37 (2,73)	0,938
Моноциты через 12 месяцев, М (SD)	8,16 (2,04)	10,25 [7,98; 13,82]	0,343
Эозинофилы (норма: 0-5 %) после выписки, Ме [SD]	5,64 (4,75)	5,79 (4,56)	0,858
Эозинофилы через 12 месяцев, М (SD)	4,32 (2,34)	3,98 (1,48)	0,089
СОЭ через 6 месяцев, Ме [IQR]	25,50 [18,00; 29,00]	17,00 [12,00; 34,00]	0,297
СОЭ через 12 месяцев, М (SD)	40,75 (16,05)	31,96 (12,15)	0,078
С-РБ через 6 месяцев, Ме [IQR]	10,50 [5,95; 25,50]	13,40 [7,33; 18,25]	0,917
С-РБ через 12 месяцев, Ме [IQR]	5,50 [4,65; 6,35]	4,20 [3,01; 6,03]	0,236
Маркеры тромбообразования			
Фибриноген через 6 месяцев, М (SD)	411,78 (178,83)	470,00 (161,39)	0,384
Фибриноген через 12 месяцев, Ме [IQR]	334,91 (113,18)	383,10 (143,83)	0,309
Д-димер через 6 месяцев, М (SD)	556,52 (321,51)	631,75 (366,78)	0,535
Д-димер через 12 месяцев, М (SD)	476,09 (184,41)	437,17 (177,63)	0,553
Показатели гуморального иммунитета			
IgA (норма: 0,7-4 г/л) через 6 месяцев, Ме [IQR]	1,28 [0,89; 2,61]	1,40 [0,99; 3,55]	0,656

Продолжение таблицы 30

Показатели	Пациенты с БА		p-value
	основная (n=23)	сравнительная (n=12)	
IgA через 12 месяцев, Ме [IQR]	2,89 [1,56; 4,12]	1,58 [1,19; 3,12]	0,095
IgM (норма: 0,4-2,3 г/л) через 6 месяцев, М (SD)	0,80 [0,56; 1,82]	0,51 [0,39; 1,90]	0,459
IgM через 12 месяцев, Ме [IQR]	0,97 [0,67; 2,00]	0,57 [0,45; 2,00]	0,605
IgG (норма: 7-16 г/л) через 6 месяцев, Ме [IQR]	8,90 [7,74; 14,51]	8,90 [6,90; 15,10]	0,711
IgG через 12 месяцев, М (SD)	8,81 [8,10; 14,26]	8,76 [7,21; 15,73]	0,724
Показатели аллергического воспаления			
IgE через 12 месяцев, Ме [IQR]	205,00 [173,75; 262,25]	150,00 [150,00; 150,00]	0,157
Примечание – С-РБ – С-реактивный белок; n – количество пациентов.			

Таблица 31 демонстрирует статистически значимое отсутствие различий между спирометрическими показателями у всех пациентов с БА в динамике. Однако наблюдалась существенная тенденция к увеличению ФЖЕЛ % (Д) и ОФВ1 % (Д) у пациентов с БА, прошедших пульмореабилитацию, через 12 месяцев от начала исследования (таблица 31).

Таблица 31 – Спирометрические показатели % (Д) и ДСЛ % (Д) в динамике у пациентов с БА обеих групп

Показатели % (Д)	Группы		p-value
	основная (n=23)	сравнительная (n=12)	
ЖЕЛ через 6 месяцев, Ме [IQR]	93,00 [76,00; 109,00]	89,00 [81,00; 100,50]	0,835
ЖЕЛ через 12 месяцев, М (SD)	90,25 (16,64)	103,26 (19,34)	0,057
ФЖЕЛ через 6 месяцев, М (SD)	92,08 (21,22)	93,96 (17,79)	0,784
ФЖЕЛ через 12 месяцев, М (SD)	89,42 (17,43)	102,65 (19,19)	0,054

Продолжение таблицы 31

Показатели % (Д)	Группы		p-value
	основная (n=23)	сравнительная (n=12)	
ОФВ1 через 6 месяцев, М (SD)	82,33 (17,58)	88,87 (14,12)	0,241
ОФВ1 через 12 месяцев, М (SD)	83,50 (12,60)	94,17 (16,20)	0,055
ДСЛ через 6 месяцев, М (SD)	80,21 (5,36)	70,20 (10,23)	0,014*
ДСЛ через 12 месяцев, Ме [IQR]	81,00 [79,00; 86,00]	73,50 [69,50; 78,00]	0,018*
Примечание – ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДСЛ – диффузионная способность легких.			

Достоверная нормализация ДСЛ у пациентов с БА отмечалась в основной группе через 6 ($p=0,014$) и 12 месяцев ($p=0,018$) (таблица 31).

Через 6 и 12 месяцев от начала исследования стоит отметить образование МСКТ-паттерна по типу бронхиолита («дерево в почках») у одного пациента сравнительной группы ($p=0,05$) (таблица 32).

Таблица 32 – МСКТ-паттерны у пациентов с БА основной и сравнительной групп с отдаленными респираторными последствиями COVID-19

МСКТ-паттерны	Группы		Р
	основная (n=23)	сравнительная (n=12)	
«Матовое стекло» через 6 месяцев абс. (%)	21,50 [0,25; 40,00]	28,00 [10,00; 46,25]	0,255
«Матовое стекло» через 12 месяцев, абс. (%)	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 4,25]	0,069
Ретикулярные изменения через 6 месяцев, абс. (%)	10 (43,5%)	5 (41,7%)	1,000
Ретикулярные изменения через 12 месяцев, абс. (%)	7 (31,8%)	3 (25,0%)	1,000

Продолжение таблицы 32

МСКТ-паттерны	Группы		p
	основная (n=23)	сравнительная (n=12)	
Консолидация через 6 месяцев, абс. (%)	5 (21,7%)	4 (33,3%)	0,685
Консолидация через 12 месяцев, абс. (%)	8 (34,8%)	4 (33,3%)	1,000
Пневмоторакс/пневмомедиастинум после выписки, абс. (%)	1 (4,3%)	0 (0,0%)	1,000
Пневмоторакс/пневмомедиастинум через 6 месяцев, абс. (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
«Дерево в почках» после выписки, абс. (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
«Дерево в почках» через 6 месяцев, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,05*
«Дерево в почках» через 12 месяцев, абс. (%)	0 (0,0%)	1 (4,3%)	0,05*
Пневмофиброзные очаги через 6 месяцев, абс. (%)	7 (30,4%)	5 (41,7%)	0,709
Пневмофиброзные очаги через 12 месяцев, абс. (%)	9 (39,1%)	8 (66,7%)	0,164
«Сотовое легкое» через 12 месяцев, абс. (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—
Примечание – МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; * – $p < 0,05$; n – количество пациентов.			

Из вышенаписанного следует сделать вывод, что у пациентов с БА основной группы исходно было более выраженное аллергическое воспаление (уровень IgE был выше), чем в группе сравнения. Поэтому влияние пульмореабилитации на респираторные исходы COVID-19 нельзя оценить равнозначно у данных пациентов. Субъективное ощущение одышки разной степени встречалось у всех пациентов с БА. Было выявлено достоверное улучшение клинических симптомов у пациентов с БА, прошедших пульмореабилитацию. Повышенные лабораторные маркеры

воспаления и тромбообразования в начале исследования, которые нормализовались в динамике, наблюдались у всех больных с БА. Все исследуемые с астмой имели нарушение бронхиальной проходимости и снижение ДСЛ исходно, но у пациентов основной группы отмечалось более выраженное улучшение функции внешнего дыхания и нормализация ДСЛ в контрольных точках. МСКТ-картина была схожей у всех пациентов с БА на протяжении всего исследования. Наиболее быстрое разрешение рентгенологических паттернов в динамике происходило у пациентов в основной группе.

3.3 Долгосрочные респираторные исходы COVID-19 и факторы, влияющие на них. Выживаемость и наличие рисков образования долгосрочных респираторных исходов COVID-19

Почти в 80% случаев у пациентов основной группы и в 90% случаев у пациентов сравнительной группы сформировались отдаленные респираторные исходы COVID-19, которые наблюдались через 12 месяцев от начала исследования. Для каждого респираторного исхода COVID-19 был рассчитан показатель отношения шансов (ОШ) потенциальных факторов (предикторов), ассоциированных с развитием того или иного исхода. В качестве потенциальных предикторов были выбраны отсутствие пульмореабилитации; возраст >65 лет; стаж курения более 10 пачка/лет; наличие коморбидной патологии (ХОБЛ, БА, ГЭРБ, СД 2 типа и перенесенной ТЭЛА в анамнезе); прием СГКС до стационара; исходный mMRC >3 баллов; spO_2 <94% в стационаре; лабораторные маркеры воспаления (С-РБ >100 мг/мл, интерлейкин-6 >7 пг/мл) и тромбообразования (Д-димер >500 FEU); ЖЕЛ <60%; ДСЛ <70%; МСКТ поражение легких >40%; наличие ИВЛ; отсутствие лечения бовгиалуронидазой; прием НОАК после выписки.

У всех пациентов был проведен анализ наступления (выживаемости) долгосрочных респираторных исходов COVID-19 и был рассчитан риск образования отдаленных постковидных исходов в процентах.

3.3.1 Анализ пациентов с постковидным респираторным синдромом

Постковидный РС образовался у половины пациентов всей популяции. В таблице 33 представлены результаты ассоциации шансов развития постковидного РС с потенциальными предикторами. Результаты анализа показали, что у курящих пациентов шанс развития постковидного РС статистически значимо был ниже, почти в 3,5 [95% ДИ: 1,42; 8,58] раза ($p=0,006$) (таблица 33). Остальные потенциальные предикторы достоверно не повлияли на образование исхода постковидного респираторного синдрома.

Таблица 33 – Результаты анализа ассоциации шансов развития постковидного респираторного синдрома с потенциальными предикторами

Потенциальные предикторы	Постковидный респираторный синдром		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=48	n=48			
Отсутствие пульмореабилитации	18 (37,5%)	20 (41,7%)	1,19	0,52; 2,7	0,683
Возраст >65 лет	3/48 (6,2%)	3/48 (6,2%)	1	0,19; 5,22	>0,999
Интерлейкин-6 >7 пг/мл	12/21 (57,1%)	15/25 (60%)	1,12	0,35; 3,65	0,851
С-РБ >100 мг/л	11 (22,9%)	15 (31,2%)	1,53	0,62; 3,79	0,371
mMRC ≥ 3 до пульмореабилитации	22 (45,8%)	24 (50%)	1,18	0,53; 2,63	0,689
mMRC ≥ 3 после пульмореабилитации	10 (20,8%)	9 (18,8%)	0,88	0,32; 2,4	0,805
SpO ₂ <94%	31 (64,6%)	35 (72,9%)	1,48	0,62; 3,52	0,39
Курение	23 (47,9%)	10 (20,8%)	0,29	0,12; 0,7	0,006*
ИВЛ	5 (10,4%)	8 (16,7%)	1,72	0,52; 5,7	0,392
ХОБЛ	9 (18,8%)	12 (25%)	1,44	0,54; 3,83	0,473
БА	19 (39,6%)	16 (33,3%)	0,76	0,33; 1,76	0,534
СД 2 типа	20 (41,7%)	21 (43,8%)	1,09	0,48; 2,45	0,84
Поражение легких по МСКТ $\geq 40\%$	19 (39,6%)	27 (56,2%)	1,96	0,87; 4,42	0,109

Продолжение таблицы 33

Потенциальные предикторы	Постковидный респираторный синдром		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=48	n=48			
ДСЛ <70%	14/40 (35%)	20/44 (45,5%)	1,55	0,64; 3,73	0,342
Прием СГКС до стационара	7 (14,6%)	3 (6,2%)	0,39	0,09; 1,61	0,204
Примечание – *– $p < 0,05$; С-РБ – С-реактивный белок; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ДСЛ – диффузионная способность легких; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; СГКС – системные глюкокортикостероиды; n – количество пациентов; ОШ – отношение шансов.					

Как видно из рисунка 14, наступление постковидного РС у половины пациентов наблюдается через 1,5 года от начала COVID-19.

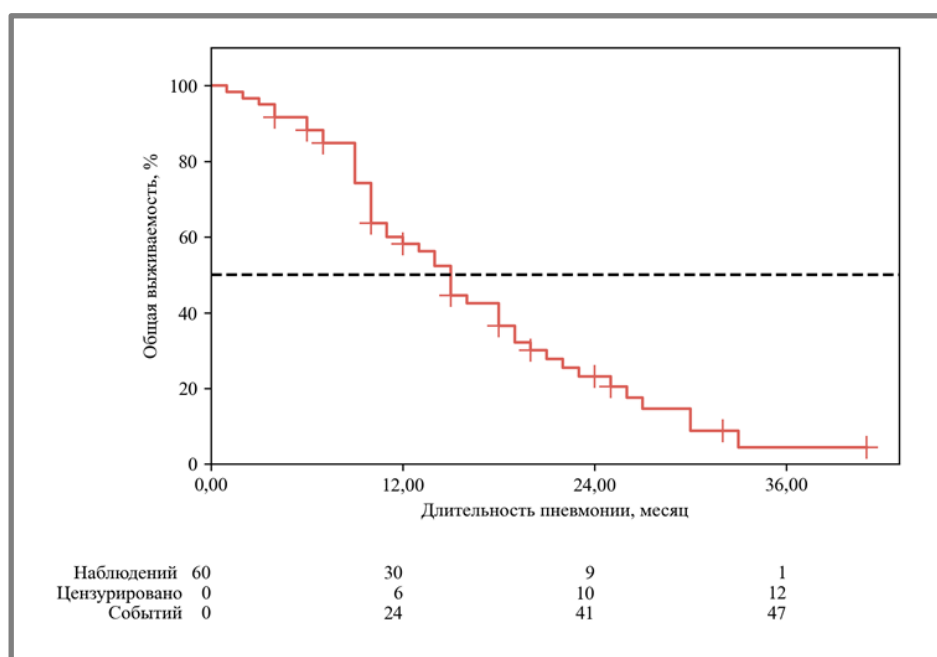


Рисунок 14 – Кривая образования постковидного респираторного синдрома

В таблице 34 показан риск возникновения постковидного РС. У половины пациентов он составил почти 42% (95% ДИ 30,3-55,7) через 12 месяцев от начала заболевания, а через 3 года – достиг 95,6% (95% ДИ 83,5-99,6).

Таблица 34 – Риск образования постковидного респираторного синдрома

Длительность коронавирусной пневмонии, месяцы	Риск образования постковидного респираторного синдрома, %	95% ДИ
0,0	0,0	0,0-0,0
12,0	41,8	30,3-55,7
24,0	76,9	64,4-87,5
36,0	95,6	83,5-99,6

3.3.2 Анализ пациентов с постковидным легочным фиброзом

Постковидный ЛФ образовался у двух пациентов, участвовавших в исследовании. Возможные потенциальные предикторы, повлиявшие на образование этого исхода представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Результаты анализа ассоциации шансов развития постковидного легочного фиброза с потенциальными предикторами

Потенциальные предикторы	Постковидный легочный фиброз		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=94	n=2			
Отсутствие пульмореабилитации	37 (39,4%)	1 (50%)	1,54	0,09; 25,4	0,792
Возраст >65 лет	6 (6,4%)	0 (0%)	2,72	0,12; 62,9	0,878
Интерлейкин-6 >7 пг/мл	26/44 (59,1%)	1 (50%)	0,69	0,04; 11,8	0,826
С-РБ >100 мг/л	26 (27,7%)	0 (0%)	0,52	0,02; 11,1	0,53
mMRC ≥ 3 исходно	44 (46,8%)	2 (100%)	5,67	0,27; 121	0,227
mMRC ≥ 3 через 12 месяцев	17 (18,1%)	2 (100%)	22,1	1,02; 482	0,038*
SpO ₂ (%)	91 (89; 95)	88, 89	0,87	0,69; 1,1	0,24

Продолжение таблицы 35

Потенциальные предикторы	Постковидный легочный фиброз		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=94	n=2			
SpO ₂ <94%	64 (68,1%)	2 (100%)	2,36	0,11; 50,8	0,47
Курение	31 (33%)	2 (100%)	10,1	0,47; 216	0,116
ИВЛ	12 (12,8%)	1 (50%)	6,83	0,4; 117	0,271
ХОБЛ	19 (20,2%)	2 (100%)	19,4	0,89; 420	0,046*
БА	35 (37,2%)	0 (0%)	0,34	0,02; 7,18	0,401
СД 2 типа	40 (42,6%)	1 (50%)	1,35	0,08; 22,2	0,854
ГЭРБ	29 (30,9%)	2 (100%)	11,1	0,52; 239	0,102
МСКТ ОГК (%)	36 (25; 55)	84, 85	1,12	1,01; 1,25	0,031*
Поражение легких по КТ ≥40%	44 (46,8%)	2 (100%)	5,67	0,27; 121	0,227
ДСЛ <70%	33/82 (40,2%)	1 (50%)	1,48	0,09; 24,6	0,81
прием СГКС до стационара	10 (10,6%)	0 (0%)	1,61	0,07; 35,8	0,802
ЖЕЛ (%)	87,5 (78; 98)	54, 82	0,91	0,81; 1,01	0,073
ЖЕЛ <60%	2 (2,1%)	1 (50%)	46	2,06; 1027	0,062
Отсутствие лечения бовгиалуронидазой	39 (41,5%)	2 (100%)	7,03	0,33; 150	0,18
Примечание – * – p<0,05; С-РБ – С-реактивный белок; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ДСЛ – диффузионная способность легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; ГЭРБ – гастроэзофагеалнорефлюксная болезнь; СГКС – системные глюкокортикостероиды; n – количество пациентов; ОШ – отношение шансов.					

Как видно из таблицы 35, показатель mMRC ≥3 баллов (ОШ=22,1 [95% ДИ: 1,02; 482], p=0,038) через 12 месяцев и наличие пациентов с ХОБЛ (ОШ=19,4 [95% ДИ: 0,89; 420], p=0,046) достоверно увеличивали шансы образования

постковидного ЛФ. Увеличение объема поражения легких на каждый процент было ассоциировано с увеличением шансов развития постковидного ЛФ в среднем в 1,12 [95% ДИ: 1,01; 1,25] раза ($p=0,031$). Также была отмечена тенденция к наличию взаимосвязи между развитием постковидного ЛФ с ЖЕЛ: снижение ЖЕЛ на каждый процент ассоциировался с увеличением шансов данного исхода в среднем в 1,1 [95% ДИ: 0,99; 1,23] раз ($p=0,073$) (таблица 35).

Показатель выживаемости и риски образования постковидного ЛФ статистически невозможно было продемонстрировать, ввиду недостаточного количества исследуемых в выборке.

3.3.3 Анализ пациентов с вероятной легочной гипертензией, ассоциированной с COVID-19

Вероятная ЛГ, ассоциированная с COVID-19, была зарегистрирована у 24 пациентов, участвовавших в исследовании. Основные предикторы, повлиявшие на развитие ЛГ представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Результаты анализа ассоциации шансов развития легочной гипертензии с потенциальными предикторами

Возможные предикторы	Легочная гипертензия, ассоциированная с COVID-19		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=72	n=24			
Отсутствие пульмореабилитации	25 (34,7%)	13 (54,2%)	2,22	0,87; 5,68	0,103
Возраст >65 лет	6 (8,3%)	0 (0%)	0,21	0,01; 3,85	0,169
Интерлейкин-6 >7 пг/мл	18/33 (54,5%)	9/13 (69,2%)	1,88	0,48; 7,32	0,39
С-РБ >100 мг/л	22 (30,6%)	4 (16,7%)	0,45	0,14; 1,49	0,195
Д-димер >500 FEU	47 (65,3%)	19 (79,2%)	2,02	0,67; 6,06	0,214

Продолжение таблицы 36

Возможные предикторы	Легочная гипертензия, ассоциированная с COVID-19		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=72	n=24			
mMRC ≥ 3 исходно	31 (43,1%)	15 (62,5%)	2,2	0,85; 5,69	0,108
mMRC ≥ 3 через 12 месяцев	8 (11,1%)	11 (45,8%)	6,77	2,28; 20,1	<0,001*
SpO ₂ (%)	91 (89; 95)	89 (88; 92,2)	0,85	0,74; 0,95	0,008*
SpO ₂ <94%	47 (65,3%)	19 (79,2%)	2,02	0,67; 6,06	0,214
Курение	23 (31,9%)	10 (41,7%)	1,52	0,59; 3,94	0,398
ИВЛ	8 (11,1%)	5 (20,8%)	2,11	0,62; 7,2	0,257
ХОБЛ	12 (16,7%)	9 (37,5%)	3	1,07; 8,43	0,045*
БА	27 (37,5%)	8 (33,3%)	0,83	0,31; 2,21	0,729
СД 2 типа	26 (36,1%)	15 (62,5%)	2,95	1,13; 7,67	0,028*
ТЭЛА	5/49 (10,2%)	23 (95,8%)	202	22,3; 1837	<0,001*
МСКТ ОГК	36 (26,5; 52,8)	35 (25; 67)	1,01	0,99; 1,03	0,351
Поражение легких по КТ $\geq 40\%$	35 (48,6%)	11 (45,8%)	0,89	0,35; 2,26	0,82
ДСЛ (%)	76 (69; 81) n=61	67 (62; 71) n=23	0,89	0,82; 0,94	<0,001*
ДСЛ <70%	18/61 (29,5%)	16/23 (69,6%)	5,46	1,92; 15,5	0,001*
Прием ривароксабана (НОАК)	34 (47,2%)	10 (41,7%)	0,8	0,31; 2,03	0,648
Прием дабигатрана (НОАК)	5 (6,9%)	0/23 (0%)	0,26	0,01; 4,9	0,241
Прием апиксабана (НОАК)	28 (38,9%)	10 (41,7%)	1,12	0,44; 2,87	0,809
Примечание – * – $p < 0,05$; n – количество пациентов; С-РБ – С-реактивный белок; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ДСЛ – диффузионная способность легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; ГЭРБ – гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь; СГКС – системные глюкокортикостероиды; НОАК – новые оральные антикоагулянты.					

Значение mMRC ≥ 3 баллов через 12 месяцев было статистически значимо ассоциированы с увеличением шансов развития ЛГ в 6,77 [95% ДИ: 2,28; 20,1] раза ($p < 0,001$). Уменьшение SpO₂ на каждый процент увеличивало шансы развития ЛГ в среднем в 1,17 [95% ДИ: 1,04; 1,32] раза. ТЭЛА в анамнезе достоверно являлась фактором развития ЛГ ($p < 0,001$). Наличие коморбидной патологии (ХОБЛ и СД 2 типа) повышало риск развития ЛГ в среднем в 3 [95% ДИ: 1,07; 8,43] раза ($p = 0,045$) и в 2,95 [95% ДИ: 1,13; 7,67] раза ($p = 0,028$), соответственно. Уменьшение ДСЛ на каждый процент ассоциировалось с шансами развития ЛГ в среднем в 1,12 [95% ДИ: 1,05; 1,2] раза ($p < 0,001$). ДСЛ $< 70\%$ увеличивал шансы образования данного исхода в 5,46 [95% ДИ: 1,92; 15,5] раз ($p = 0,001$).

Как видно из рисунка 15, возникновение вероятной ЛГ, ассоциированной с COVID-19, у половины пациентов возможно спустя 1 год и 9 месяцев от начала острого заболевания COVID-19 (95% ДИ: 18,00 – 30,00 месяц).

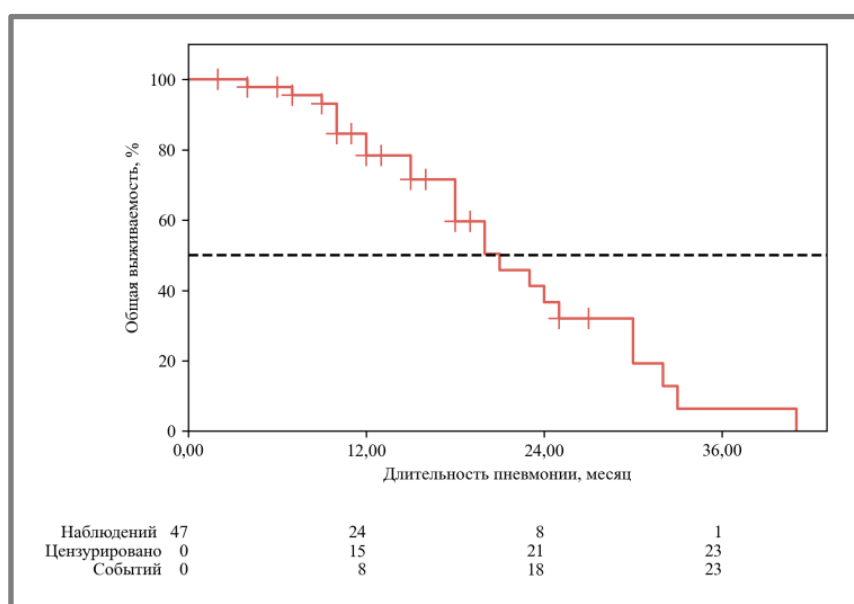


Рисунок 15 – Кривая общей выживаемости (возникновения) вероятной легочной гипертензии, ассоциированной с COVID-19

Как видно из таблицы 37, через 12 месяцев от начала заболевания риск возникновения вероятной ЛГ составил почти 22% (95% ДИ 11,4-39,0), через 2 года – 63,3% (95% ДИ 44,9-81,5), а через 3 года – 93,6% (95% ДИ 75,4-99,5) (таблица 37).

Таблица 37 – Значения риска возникновения вероятной ЛГ, ассоциированной с COVID-19

Длительность коронавирусной пневмонии, месяцы	Риск образования легочной гипертензии, %	95% ДИ
0,0	0,0	0,0-0,0
12,0	21,7	11,4-39,0
24,0	63,3	44,9-81,5
36,0	93,6	75,4-99,5

3.3.4 Анализ пациентов с хронической постковидной дыхательной недостаточностью

Хроническая постковидная ДН образовалась у девяти пациентов. Основные предикторы, возможно повлиявшие на формирование этого исхода представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Результаты анализа ассоциации шансов развития хронической постковидной ДН с потенциальными предикторами

Потенциальные предикторы	Хроническая постковидная ДН		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=87	n=9			
Отсутствие пульмореабилитации	36 (41,4%)	2 (22,2%)	0,4	0,08; 2,06	0,292
Возраст >65 лет	6 (6,9%)	0 (0%)	0,66	0,03; 12,7	0,545
Интерлейкин-6 >7 пг/мл	23/39 (59%)	4/7 (57,1%)	0,93	0,18; 4,72	0,923
С-РБ >100 мг/л	21 (24,1%)	5 (55,6%)	3,93	0,97; 16	0,069
mMRC ≥ 3 исходно	39 (44,8%)	7 (77,8%)	4,31	0,85; 21,9	0,072
mMRC ≥ 3 через 12 месяцев	17 (19,5%)	2 (22,2%)	1,18	0,22; 6,18	0,817

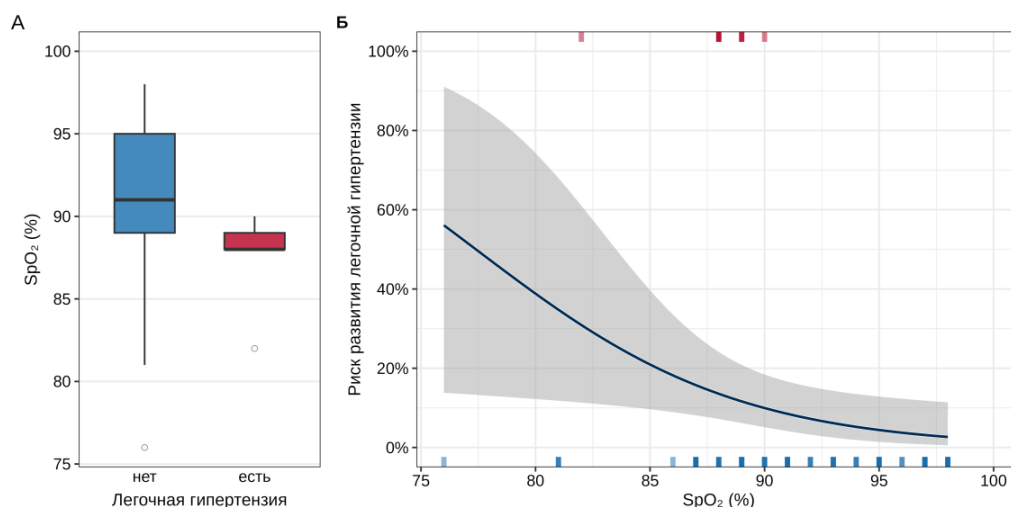
Продолжение таблицы 38

Потенциальные предикторы	Хроническая постковидная ДН		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=87	n=9			
SpO ₂ (%)	91 (89; 95)	88 (88; 89)	0,83	0,7; 0,97	0,021*
SpO ₂ <94%	57 (65,5%)	9 (100%)	10,1	0,57; 179	0,029*
Курение	29 (33,3%)	4 (44,4%)	1,6	0,4; 6,41	0,522
ИВЛ	7 (8%)	6 (66,7%)	22,9	4,68; 112	<0,001*
ХОБЛ	17 (19,5%)	4 (44,4%)	3,29	0,8; 13,6	0,124
БА	32 (36,8%)	3 (33,3%)	0,86	0,2; 3,67	0,866
СД 2 типа	37 (42,5%)	4 (44,4%)	1,08	0,27; 4,3	0,908
Поражение легких по МСКТ ≥40%	41 (47,1%)	5 (55,6%)	1,4	0,35; 5,58	0,65
ДСЛ <70%	29/76 (38,2%)	5/8 (62,5%)	2,7	0,6; 12,2	0,214
Прием СГКС до стационара	9 (10,3%)	1 (11,1%)	1,08	0,12; 9,68	0,881
Наличие легочной гипертензии	20 (23%)	4 (44,4%)	2,68	0,66; 10,9	0,196
Наличие постковидного ЛФ	1 (1,1%)	1 (11,1%)	10,8	0,61; 189	0,187
Примечание – * – p<0,05; n – количество пациентов; С-РБ – С-реактивный белок; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ДСЛ – диффузионная способность легких; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; СГКС – системные глюкокортикостероиды; ЛФ – легочный фиброз.					

Как видно из таблицы 38, только терапия ИВЛ достоверно повышало шансы образования хронической постковидной ДН у пациентов в 22,9 [95% ДИ: 4,68; 112] раза (p<0,001). Остальные предикторы не оказывали статистически значимого влияния на возникновение хронической постковидной дыхательной недостаточности (таблица 38).

Как видно из рисунка 16, А, исходное spO₂<94% увеличивало шансы образования хронической ДН в 10,1 [95% ДИ: 0,57; 179] раз (p=0,029). Снижение spO₂ на каждый процент статистически значимо ассоциировалось с увеличением

шансов развития исхода ДН в среднем в 1,19 [95% ДИ: 1,02; 1,39] раз ($p=0,024$) (рисунок 16, Б).



А – spO₂ в зависимости от наличия хронической постковидной ДН;

Б – риск развития хронической постковидной ДН от spO₂

Рисунок 16 – Ассоциация риска развития хронической дыхательной недостаточности в зависимости от низкой исходной сатурации (spO₂<94%)

На рисунке 17 представлен прогноз возникновения хронической постковидной ДН. Через год от начала COVID-19 данный исход возникает у только 3,7% пациентов (95% ДИ 0,9-14,2).

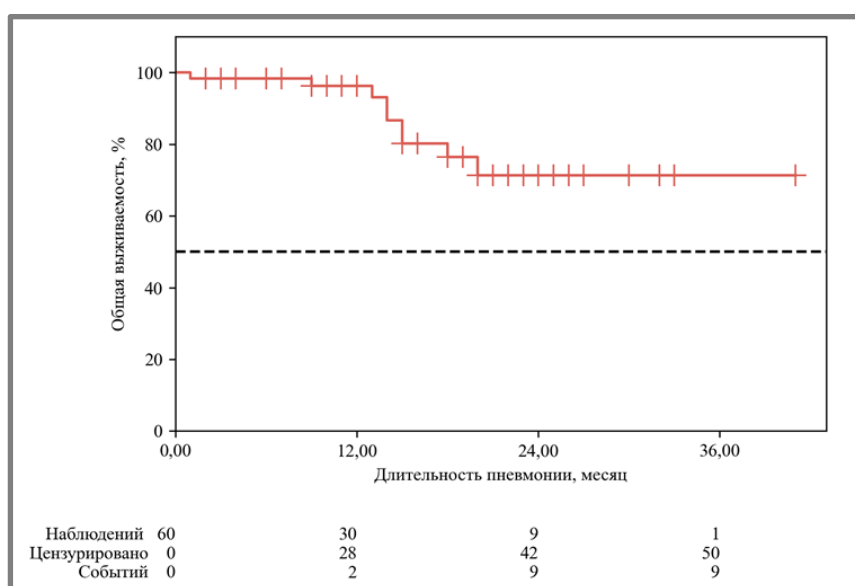


Рисунок 17 – Кривая выживаемости (наступления) хронической постковидной ДН

В таблице 39 представлен риск возникновения хронической постковидной ДН. Через 2 и 3 года он составил почти 29% (95% ДИ 15,5-49,3).

Таблица 39 – Риск образования хронической постковидной ДН

Длительность коронавирусной пневмонии, месяцы	Риск возникновения хронической постковидной ДН, %	95% ДИ
0,0	0,0	0,0-0,0
12,0	3,7	0,9-14,2
24,0	28,7	15,5-49,3
36,0	28,7	15,5-49,3

3.3.5 Анализ пациентов с постковидным летальным исходом

Летальный исход (ЛИ), ассоциированный с COVID-19, сформировался у двух пациентов, участвовавших в исследовании. Таблица 40 демонстрирует отсутствие статистически значимых предикторов развития ЛИ. Однако была отмечена тенденция к увеличению шансов появления ЛИ в среднем в 1,12 [95% ДИ: 0,99; 1,28] раза при уменьшении ДСЛ на каждый 1% ($p=0,076$).

Таблица 40 – Результаты анализа ассоциации шансов развития летального постковидного исхода с потенциальными предикторами

Потенциальные предикторы	Летальный исход, ассоциированный с COVID-19		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=94	n=2			
Отсутствие пульмореабилитации	38 (40,4%)	0 (0%)	0,29	0,01; 6,28	0,363
Возраст (лет)	62 (56,2; 65)	61, 65	1,02	0,87; 1,19	0,8

Продолжение таблицы 40

Потенциальные предикторы	Летальный исход, ассоциированный с COVID-19		ОШ	95% ДИ	p
	отсутствие	наличие			
	n=94	n=2			
Возраст >65 лет	6 (6,4%)	0 (0%)	2,72	0,12; 62,9	0,878
Интерлейкин-6 >7 пг/мл	27/45 (60%)	0/1 (0%)	0,22	0,009; 5,81	0,413
С-РБ >100 мг/л	26 (27,7%)	0 (0%)	0,52	0,02; 11,1	0,53
mMRC $\geq$ 3 исходно	45 (47,9%)	1 (50%)	1,09	0,07; 17,9	0,958
mMRC $\geq$ 3 через 12 месяцев	19 (20,2%)	0 (0%)	0,77	0,04; 16,8	0,642
SpO ₂ (%)	91 (89; 95)	89, 92	0,93	0,73; 1,2	0,595
SpO ₂ <94%	64 (68,1%)	2 (100%)	2,36	0,11; 50,8	0,47
Курение	31 (33%)	2 (100%)	10,1	0,47; 216	0,116
ИВЛ	12 (12,8%)	1 (50%)	6,83	0,4; 117	0,271
ХОБЛ	20 (21,3%)	1 (50%)	3,7	0,22; 61,8	0,437
БА	35 (37,2%)	0 (0%)	0,34	0,02; 7,18	0,401
СД 2 типа	40 (42,6%)	1 (50%)	1,35	0,08; 22,2	0,854
МСКТ ОГК	36 (25; 55)	65, 65	1,05	0,99; 1,11	0,127
Поражение легких по КТ $\geq$ 40%	44 (46,8%)	2 (100%)	5,67	0,27; 121	0,227
ДСЛ (%)	71,5 (67; 81) n=82	56, 65	0,89	0,78; 1,01	0,076
ДСЛ <70% (исходно)	32/82 (39%)	2 (100%)	7,77	0,36; 167	0,161
Прием СГКС до стационара	10 (10,6%)	0 (0%)	1,61	0,07; 35,8	0,802
Легочная гипертензия	23 (24,5%)	1 (50%)	3,09	0,19; 51,3	0,5
Постковидный ЛФ	2 (2,1%)	0 (0%)	7,4	0,28; 198	0,959
Хроническая постковидная ДН	9 (9,6%)	0 (0%)	1,8	0,08; 40,3	0,82
Примечание – n – количество пациентов; С-РБ – С-реактивный белок; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ДСЛ – диффузионная способность легких; mMRC – Modified Medical Research Council Dyspnea Scale; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; СД – сахарный диабет; СГКС – системные глюкокортикостероиды; ДН – дыхательная недостаточность; ЛФ – легочный фиброз.					

Как видно, из рисунка 18 и таблицы 41, риск развития данного осложнения маловероятный, но будет увеличиваться на 13,2% спустя 3 года от начала COVID-19.

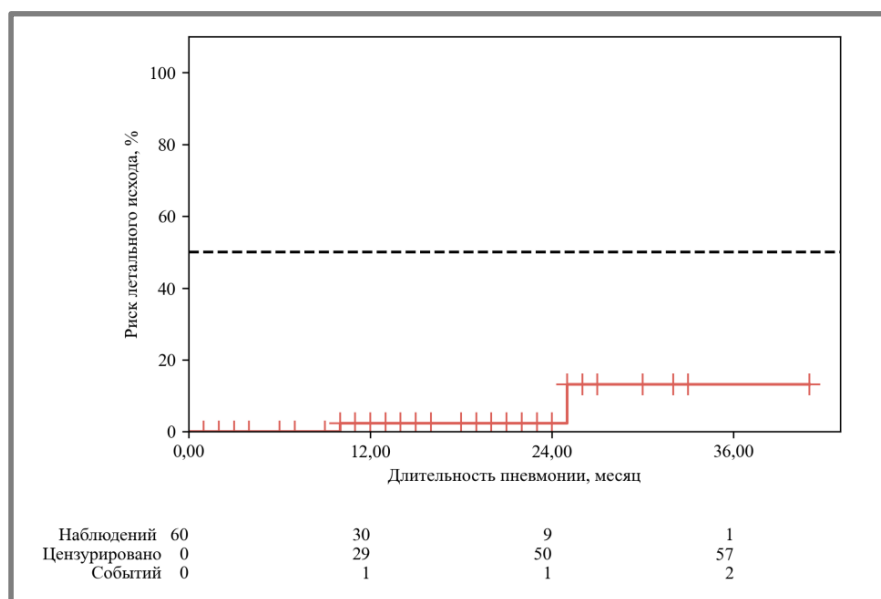


Рисунок 18 – Кривая возникновения смерти от респираторных осложнений, ассоциированных с COVID-19

Таблица 41 – Значения риска летального исхода от респираторных осложнений COVID-19

Длительность коронавирусной пневмонии, месяцы	Риск образования летального постковидного исхода, %	95% ДИ
0,0	0,0	0,0-0,0
12,0	2,4	0,3-15,7
24,0	2,4	0,3-15,7
36,0	13,2	2,7-52,6

3.3.6 Анализ долгосрочных респираторных исходов COVID-19 у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией

Таблица 42 демонстрирует, что отдаленные постковидные респираторные исходы у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией статистически значимо не различались в обеих группах.

Таблица 42 – Отдаленные исходы, ассоциированные с COVID-19, у пациентов с бронхообструктивной патологией (ХОБЛ или БА) в зависимости от проведения пульмореабилитации

Исход	Основная группа	Сравнительная	ОШ	95% ДИ	p
	n=34	n=21			
Постковидный респираторный синдром	17 (50%)	10 (47,6%)	1,1	0,37; 3,27	0,869
Постковидный легочный фиброз	1 (2,9%)	1 (4,8%)	0,61	0,04; 10,2	0,764
Вероятная легочная гипертензия	8 (23,5%)	9 (42,9%)	0,41	0,13; 1,33	0,15
Хроническая дыхательная недостаточность	6 (17,6%)	1 (4,8%)	4,29	0,48; 38,4	0,192
Летальный исход	1 (2,9%)	0 (0%)	1,93	0,07; 49,5	0,618
Примечание – n – количество пациентов.					

Таким образом, все пациенты имели отдаленные постковидные респираторные исходы через 12 месяцев от начала COVID-19. В большей степени встречался постковидный РС. Данный исход достоверно преобладал у некурящих исследуемых. Выживаемость постковидного РС у половины пациентов составила 1,5 года от начала заболевания, а риск возникновения– 42% через 12 месяцев от начала COVID-19.

Реже встречалось образование вероятной ЛГ, ассоциированной с COVID-19. Статистически значимыми факторами образования данного исхода были наличие ХОБЛ, ТЭЛА и СД 2 типа в анамнезе у пациентов; одышка по опроснику mMRC>3 баллов и ДСЛ<70% через 12 месяцев. Выживаемость вероятной постковидной ЛГ составила 1 год и 9 месяцев, а риск развития через год от начала COVID-19 – 22%.

Хроническая постковидная ДН образовалась у 9% пациентов из всех исследуемых. Статистически существенными факторами, повлиявшими на развитие данного исхода, были исходное снижение сатурации кислорода в периферической крови менее 94% и нахождение больных на ИВЛ. Риск возникновения ДН составил 3,7% через 12 месяцев.

Постковидный ЛФ и летальный исход, ассоциированный с респираторными осложнениями COVID-19, образовались лишь у двух пациентов всей выборки. Основными достоверными предикторами образования постковидного ЛФ были одышка по опроснику mMRC>3 баллов в контрольной точке; наличие ХОБЛ в анамнезе; ЖЕЛ<60% (Д) и ДСЛ>70% (Д), а также больший процент поражения легочной ткани на МСКТ ОГК. Статистически значимых предикторов в отношении образования постковидного ЛИ выявлено не было. У 2,4% пациентов возможно формирование летального исхода, ассоциированного с COVID-19, через год от начала COVID-19. Курс пульмореабилитации не оказал статистически значимого влияния на образование различных долгосрочных исходов, ассоциированных с COVID-19 у пациентов с хронической бронхообструктивной патологией.

3.4 Вклад методов пульмореабилитации в отдаленные респираторные исходы COVID-19

Проведение галоингаляций (ОШ=6,02 [95% ДИ: 1,18; 30,7], $p=0,025$, псевдо $R^2=0,12$), ЛФК (ОШ=7,13 [95% ДИ: 0,85; 59,5], $p=0,042$, псевдо $R^2=0,11$)

и массажа грудной клетки (ОШ=4,37 [95% ДИ: 1,02; 18,8], $p=0,051$, псевдо $R^2=0,09$) было ассоциировано с более низким шансом развития хронической постковидной дыхательной недостаточности (таблица 43).

Таблица 43 – Результаты анализа вклада методов пульмореабилитации в шансы развития хронической постковидной ДН

Методы пульмореабилитации	Хроническая постковидная ДН		ОШ	95% ДИ	p	Псевдо o- R^2
	отсутствие (n=87)	наличие (n=9)				
ГБО	36 (41,4%)	2 (22,2%)	0,4	0,08; 2,06	0,292	0,03
Электрофорез	19 (21,8%)	4 (44,4%)	2,86	0,7; 11,7	0,17	0,05
Магнитотерапия	35 (40,2%)	4 (44,4%)	1,19	0,3; 4,74	0,807	0,001
Лазеротерапия	18 (20,7%)	2 (22,2%)	1,1	0,21; 5,73	0,878	≈ 0
УФО-лечение	10 (11,5%)	1 (11,1%)	0,96	0,11; 8,52	0,957	≈ 0
Галоингаляции	32 (36,8%)	7 (77,8%)	6,02	1,18; 30,7	0,025*	0,12
ЛФК	46 (52,9%)	8 (88,9%)	7,13	0,85; 59,5	0,042*	0,11
Массаж грудной клетки	27,86 (31,4%)	6 (66,7%)	4,37	1,02; 18,8	0,051*	0,09
Примечание – n – количество пациентов; ДН – дыхательная недостаточность; ГБО – гипербарическая оксигенация; УФО – ультрафиолетовое облучение; ЛФК – лечебная физическая культура; * – $p<0,05$.						

Как видно из таблицы 44, проведение ЛФК уменьшало в 2,78 [95% ДИ: 1,07; 7,21] раза риск развития хронической постковидной легочной гипертензии ($p=0,038$, псевдо $R^2=0,07$).

Таблица 44 – Результаты анализа вклада методов пульмореабилитации в шансы развития хронической легочной гипертензии, ассоциированной с COVID-19

Методы пульмореабилитации	Хроническая постковидная ЛГ		ОШ	95% ДИ	p	Псевдо - R^2
	отсутствие (n=72)	наличие (n=24)				
ГБО	25 (34,7%)	13 (54,2%)	2,22	0,87; 5,68	0,103	0,04
Электрофорез	17 (23,6%)	6 (25%)	1,08	0,37; 3,15	0,877	≈ 0

Продолжение таблицы 44

Методы пульмореабилитации	Хроническая постковидная ЛГ		ОШ	95% ДИ	p	Псевдо -R ²
Магнитотерапия	32 (44,4%)	7 (29,2%)	0,51	0,19; 1,39	0,197	0,03
Лазеротерапия	16 (22,2%)	4 (16,7%)	0,7	0,21; 2,34	0,591	0,05
УФО-лечение	8 (11,1%)	3 (12,5%)	1,14	0,28; 4,71	0,832	≈0
Галоингаляции	31 (43,1%)	8 (33,3%)	0,66	0,25; 1,74	0,416	0,01
ЛФК	45 (62,5%)	9 (37,5%)	0,36	0,14; 0,93	0,038*	0,07
Массаж грудной клетки	27,71 (38%)	6 (25%)	0,54	0,19; 1,54	0,259	0,02
Примечание – n – количество пациентов; ЛГ – легочная гипертензия; ГБО – гипербарическая оксигенация; УФО – ультрафиолетовое облучение; ЛФК – лечебная физическая культура; * – p<0,05.						

Вклад методов пульмореабилитации в постковидный РС, в постковидный ЛФ и в летальный исход, ассоциированный с COVID-19, также был проанализирован. Однако, статистически значимых результатов, повлиявших на шансы возможного развития этих исходов, не было получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пульмонологическая реабилитация помогает пациентам, перенесшим COVID-19, достичь три важные цели: уменьшение респираторных симптомов, улучшение качества жизни и повышение физического и эмоционального участия пациента в повседневной деятельности [193]. Отдаленные респираторные исходы COVID-19 увеличивают риск развития или обострения сопутствующих заболеваний, поэтому пульмореабилитацию при COVID-19 важно начинать как можно раньше. В нашем исследовании проведение пульмореабилитации через 6 и 12 месяцев от начала COVID-19 оказало положительное влияние на клиническую симптоматику, показатели IgA и ДСЛ. У пациентов с ХОБЛ пульмореабилитация способствовала быстрому разрешению консолидации в легких на МСКТ ОГК.

Согласно Временным клиническим рекомендациям по медицинской реабилитации новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версии 3 от 01.11.2020 на 3-ем этапе реабилитации рекомендованы статические и динамические дыхательные упражнения; физиотерапевтическое лечение (аэрозольтерапия, аэроионотерапия, электромагнитное поле сверхвысокой частоты, низкочастотная магнитотерапия; лечение синусоидальными модулированными токами; УЗ-лечение; индуктотермия и галотерапия). В нашем исследовании мы применяли вышеперечисленные респираторные способы пульмореабилитации, однако более значимым и перспективным методом был курс ГБО. Это может быть оправдано тем, что ГБО оказывает значимое антигипоксическое действие на пациентов, перенесших COVID-19, что позволяет избежать перевода некоторых из них на ИВЛ [8, 68]. Достоверное улучшение показателей ДСЛ у пациентов основной группы в контрольных точках можно объяснить патогенетическим влиянием ГБО на альвеолярно-капиллярную мембрану, которая больше всего повреждается при COVID-19 [69]. Биологический эффект гипероксии при ГБО повышает саногенный потенциал организма. Пациенты основной группы нашего исследования прошли

двухкратный курс ГБО. Известно, что однократная оксигенация не сопровождается повышением процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в легких [85]. Блокада ПОЛ в альвеолярно-капиллярной мембране объясняется резко выраженной стимуляцией антиоксидантных веществ, как ферментных (каталаза, супероксиддисмутаза), так и оксидантных метаболитов (мочевая кислота и мочевины). Взаимодействие антиоксидантных и оксидантных реакций в легких приводит к тому, что патологические (прооксидантные) механизмы блокируются и окислительный стресс в легких компенсируется [82, 85]. Таким образом, однократный сеанс ГБО является первичной фазой компенсации [82]. Проведение еще нескольких курсов ГБО в дальнейшем приводит к механизму вторичной фазы компенсации, которая связана с цитогенетическим действием ГБО на геном клетки [2]. В исследованиях Н.В. Яковлева и соавт., показано, что курсовый режим ГБО формирует два основных феномена окислительного стресса в легких. Первый феномен образуется к десятому сеансу ГБО и характеризуется активацией антиокислительных (адаптационных) процессов, полностью блокирующих образование ПОЛ. Вторым феноменом образуется к 18-ому курсу ГБО, для него характерно торможение активации антиоксидантных реакций с вторичным повышением процессов ПОЛ в легких [8]. Сведения о хороших результатах лечения ГБО были получены у пациентов в июне 2020 года в реанимационном отделении «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы» и ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России [68]. Однако, гипербарическая медицина утрачивает свою значимость, что может быть связано с недостаточностью медицинских исследований в отношении этого метода.

В исследовании у пациентов, прошедших пульмореабилитацию, достоверно улучшались показатели гуморального иммунитета. Это может быть связано с некоторыми эффектами ГБО и физиотерапии [6]. COVID-19, как и многие другие заболевания вызывают острый стресс в организме, который подавляет гомеостаз иммунной системы и приводит к иммуносупрессии путем увеличения популяции

регуляторных Т-лимфоцитов Treg [230]. Они, в свою очередь, оказывают супрессорное влияние на функцию эффекторных иммунных клеток и повышают уровень кортизола, провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNF- α в крови. Противовоспалительное действие ГБО снижает уровень этих цитокинов, тем самым, влияя на иммуносупрессию и клеточный иммунитет [98, 99]. Лазерные фотоны при применении низкоинтенсивной лазерной терапии поглощаются клетками организма и усиливают сопротивляемость иммунной системы к патогенным агентам [168]. В нашем исследовании у пациентов, прошедших пульмореабилитацию, был выявлен статистически значимый прирост IgA в контрольных точках. Это можно объяснить эффектом лимфоцитов, резидентных в слизистых, в том числе, нарабатываемой во время коронавируса дополнительной неинкапсулированной лимфоидной ткани в бронхолегочном компартменте.

Как известно, физиотерапевтическое лечение оказывает противовоспалительный, бронхолитический, муколитический, иммунокорригирующий и иммуностимулирующий эффекты [49]. Физиотерапия (ФТ) на грудную клетку улучшает мукоцилиарный клиренс [192]. Пациенты основной группы нашего исследования получали электрофорез, УФО-терапию, лазерное лечение и магнитотерапию. После этого лечения самочувствие больных клинически улучшалось. Положительное влияние ФТ на здоровье пациентов после перенесенной COVID-19 показывают некоторые научные работы. Исследование С.В. Москвина и соавт., демонстрирует положительные результаты применения низкочастотной лазерной терапии в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам и дренажной функции бронхиального дерева [46]. Электрофорез с лидазой при комплексном лечении коронавирусной пневмонии оказывает относительное антифибротическое действие на легочную ткань [53]. Доказана клиническая эффективность высокоинтенсивной магнитотерапии у пациентов, перенесших COVID-19, на улучшение параметров функции внешнего дыхания, что подтверждено результатами опросников и спирометрией [70]. Одно из когортных исследований [90], продемонстрировало положительный эффект

галоингаляций на показатель ОФВ1 у пациентов в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19. Реабилитационные методы (магнитная стимуляция дыхательной мускулатуры, инфракрасная лазерная терапия на область корней легких, массаж грудной клетки, ГБО) при COVID-19 коррелируют с хорошей клинической (снижение дыхательной недостаточности, повышение физической активности); лабораторной (нормализация уровня С-реактивного белка и Д-димера) и инструментальной (улучшение спирометрических и пикфлуометрических показателей) динамикой [37]. Влияние ЛФК на дыхательную систему после острого периода COVID-19 продолжает изучаться и в настоящее время. В одном исследовании показано, что шестинедельная тренировка диафрагмы и межреберных мышц улучшала дыхание и качество жизни пациентов [177].

Наше исследование не продемонстрировало значимого влияния коронавирусной инфекции на пациентов с хронической обструктивной патологией. Вероятнее всего, это было связано с тем, что все пациенты находились на базисной ингаляционной терапии. Многие систематические обзоры также не продемонстрировали образование повышенного риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 у больных с частичной или полностью контролируемой бронхиальной астмой. Однако, несмотря на это, многим пациентам потребовалось усилить объем ингаляционной терапии и прием СГКС.

В нашем исследовании пациенты с хронической обструктивной патологией, прошедшие пульмореабилитацию, имели более тяжелое течение ХОБЛ и более выраженное аллергическое воспаление, влияющее на контроль БА, чем у пациенты группы сравнения. Поэтому равнозначно оценить влияние пульмореабилитации на респираторные исходы COVID-19 у этих пациентов не предоставлялось возможным. Тем не менее, было выявлено достоверное уменьшение одышки по опросникам mMRC, CAT и АСТ-тестам.

Как известно, COVID-19 приводит к нарушению работы и так поврежденной вентиляционной функции легких у пациентов с ХОБЛ. При этом развиваются и прогрессируют «воздушные ловушки» и легочная гиперинфляция.

Поэтому методики, направленные на реабилитацию пациентов с ХОБЛ, связаны с проведением физических тренировок [107]. В нашем исследовании курс ЛФК включал аэробные упражнения. Проведенные клинические исследования показывают, что оптимальная продолжительность тренировок должна составлять 6-8 недель [132], с частотой от двух раз в неделю до ежедневных, длительностью от 10 до 45 минут и интенсивностью от соответствующей 50% максимального потребления кислорода – $\text{VO}_2 \text{ max}$ до максимально переносимой нагрузки [213]. В исследовании R.H. Zwick и соавт., проведение ЛФК в амбулаторных условиях улучшило качество жизни пациентов с ХОБЛ, уменьшило годовое число обострений ХОБЛ [253].

Пульмореабилитация пациентов с бронхиальной астмой включает те же методы, что и у пациентов с ХОБЛ. Известно, что магнитотерапия низкочастотным магнитным полем (НМП) у пациентов с БА усиливает эффекты базисной ингаляционной терапии [28]. НМП изменяет проницаемость мембран, стабилизирует тучные клетки и стимулирует деятельность лимфоидных клеток, что ведет увеличению Т и В-лимфоцитов и иммуноглобулинов, таким образом улучшая гуморальные эффекты [28]. Исследование М.В. Антонюк и соавт. [61] показало увеличение ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ, а также повышение контроля над астмой по ACQ-5 (менее 0,75 баллов) у пациентов с частично-контролируемой бронхиальной астмой, принимавших базисную ингаляционную терапию и НМП.

В настоящее время мировая распространенность постковидных долгосрочных респираторных исходов не известна и различается в зависимости от подтипа SARS-CoV-2 и статуса вакцинации пациента. В нашем исследовании все пациенты вне зависимости от пройденного курса пульмореабилитации имели различные постковидные респираторные исходы. Считается, что основными механизмами формирования отдаленных последствий COVID-19 может быть хроническое системное воспаление (включая активацию интерферонов I и III типов и IL-6), аутоиммунная дисрегуляция [202], повышенная свертываемость крови, гипoadrenaлизм и персистенция вируса [101, 109, 154, 161, 221]. В некоторых международных исследованиях описываются основные предикторы

образования долгосрочных респираторных исходов COVID-19: тяжелое течение COVID-19, включая лечение ИВЛ у некоторых пациентов; коморбидную патологию в виде ожирения; женский пол; сопутствующие заболевания и социально-экономическое положение [108, 222, 235]. Пациенты, имеющие длительную ремиссию хронических заболеваний, не имеют высокого риска обострения сопутствующей патологии после перенесенного острого COVID-19. Однако после госпитализации у этих пациентов ухудшается работа дыхательной системы [117, 236].

Постковидный респираторный синдром образовался почти у всех пациентов нашего исследования. L.L. O'Mahoney и соавт., в своей работе продемонстрировали, что во время заболевания COVID-19 большая часть пациентов жаловались на одышку [196]. Кашель, ангезия и аносмия были характерны для острого периода коронавирусной инфекции. Мета-анализ 54 опубликованных исследований [239] показал, что основными жалобами после перенесенного COVID-19 были кашель и одышка. В нашей работе основной жалобой пациентов была одышка, которая оценивалась по опроснику mMRC. Одышка ассоциировалась с формированием посттромбоэмболических осложнений и фиброза легких у лиц, перенесших COVID-19 [220]. После пульмореабилитации у пациентов нашего исследования достоверно увеличивалась толерантность к физическим нагрузкам.

Было выявлено, что некурящие пациенты чаще страдали постковидным РС ($p=0,006$). Данный факт можно объяснить, тем, что S-протеин коронавируса, проникая в клетку, связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 типа, экспрессия которого у курящих пациентов может быть ниже [172].

Как упоминалась в главе 1, SARS-CoV-2 повреждает эндотелий сосудов, что приводит к тромбообразованию и развитию ТЭЛА с возможным формированием впоследствии хронической легочной гипертензии (ХЛГ), ассоциированной с COVID-19. В нашем исследовании у 24 пациентов сформировалась ХЛГ, из них только 11 прошли пульмореабилитацию, которая не оказала значимого влияния на

образование ХЛГ. В исследовании М. Pagnesi и соавт. [199] из 200 пациентов, перенесших COVID-19, ЛГ была диагностирована у 24 больных, согласно повышению СДЛА на ЭХО КГ более 35 мм. рт. ст. Основными факторами, предрасполагающими к развитию ЛГ в этом исследовании был возраст выше 76 лет; хроническая сердечно-сосудистая патология, СД 2 типа и ХОБЛ; большой процент поражения легочной ткани на МСКТ ОГК, повышенный Д димер и С-реактивный белок, тяжелая ДН. В нашей работе у пациентов также подтвердились основные предикторы возникновения ЛГ: наличие ХОБЛ и СД 2 типа, низкая сатурация кислорода. Исследования А.Е.Р. Wolters и соавт. [237] доказали более частое развитие ЛГ у пациентов с COVID-19. У 30% пациентов этого исследования была выявлена ЛГ по ЭХО КГ и доказана ассоциация высокой летальности с ЛГ (33%). С. Tudoran и соавт. [226] в своей работе продемонстрировали, что ЛГ может развиваться у нетяжелых пациентов после купирования острой фазы COVID-19. Наша исследовательская работа и вышеизложенные исследования доказывают возможность сохранения нарушенной легочной гемодинамики в отдаленном постковидном периоде.

Проведенное нами исследование показало, что возникновение постковидного легочного фиброза у двух пациентов обеих групп возможно связано с более тяжелой формой COVID-19, наличием ХОБЛ в анамнезе и терапией ИВЛ у одного из пациентов в стационаре. Исследование продемонстрировало отсутствие влияния пульмореабилитации на образование постковидного ЛФ. Согласно разным исследованиям, тяжелые формы COVID-19 и ЛФ чаще всего встречаются у мужчин и пациентов пожилого возраста. СД 2 типа, ожирение и гипертоническая болезнь сопутствуют ЛФ [152]. Организующаяся пневмония – наиболее частый МСКТ-паттерн, который встречался в отдаленном постковидном периоде (стойкие рентгенологические изменения сохраняются через 12 месяцев после острой фазы SARS CoV 2) [189, 227]. В нашей работе паттерн организующейся пневмонии был описан у четырех больных. Через год организующаяся пневмония не была зарегистрирована у этих пациентов, что может быть связано с приемом курса СГКС после выписки. Многоцентровое

когортное исследование показало, что у 7% пациентов, перенесших тяжелую респираторную форму COVID-19, будет присутствовать МСКТ-паттерн в виде «сотовое легкое», тракционные бронхоэктазы и т.п. через год после выписки [141]. В нашем исследовании только у двух пациентов сформировался паттерн «сотовое легкое», что возможно было связано с перенесенной тяжелой формой COVID-19-ассоциированной пневмонии, наличием ИВЛ в реанимационном отделении и тяжелым течением ХОБЛ в анамнезе.

Почти все пациенты нашего исследования после стационара принимали СГКС, в частности дексаметазон. Согласно многим научным работам, СГКС снижают смертность при тяжелой форме COVID-19 [118, 137]. Известно, что применение дексаметазона предотвращает образование фиброза легких, ингибируя передачу сигналов интерферона 1-го типа, производимого нейтрофилами [216]. Также препараты против интерлейкина-6 (тоцилизумаб) повышают выживаемость у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [159]. Таким образом, вышеизложенные факты могут объяснить образование постковидного ЛФ и летальности у небольшого числа пациентов в нашем исследовании.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, прошедших пульмореабилитацию, через 12 месяцев после тяжелого разрешения COVID-19 наблюдалось достоверное уменьшение одышки, статистически значимое повышение иммуноглобулина А и улучшение газообменной функции легких.

2. Пульмореабилитация не оказала существенного влияния на динамику разрешения легочных МСКТ-паттернов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, за исключением пациентов с ХОБЛ, у которых наблюдалось уменьшение выраженности консолидации через 6 и 12 месяцев от завершения острой фазы COVID-19.

3. У пациентов с хронической бронхообструктивной патологией, прошедших пульмореабилитацию, было значимое уменьшение одышки, улучшение газообменной функции легких, что отразилось на улучшении качества жизни у больных с ХОБЛ по САТ-тесту и достижении контроля у пациентов над бронхиальной астмой.

4. Основными факторами риска возникновения постковидного легочного фиброза, вероятной легочной гипертензии и хронической дыхательной недостаточности являются наличие коморбидной патологии (ХОБЛ и СД 2 типа, ТЭЛА в стационаре); более значимое поражение легких на МСКТ ОГК; исходная spO_2 менее 94%; снижение ДСЛ и наличие ИВЛ в стационаре.

5. Долгосрочные респираторные исходы, ассоциированные с COVID-19, возникли с одинаковой частотой у пациентов, получивших и не получивших курсы пульмореабилитации, однако риск возникновения тяжелых отдаленных респираторных постковидных исходов (дыхательная недостаточность, летальный исход) у пациентов обеих групп оказался невысоким. Более низкие шансы развития хронической постковидной ДН были статистически значимо ассоциированы с применением в пульмореабилитации галоингаляций, ЛФК и массажа грудной клетки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение комплексной пульмореабилитации в схему лечения пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, целесообразно для улучшения прогноза тяжелых отдаленных респираторных исходов COVID-19.

2. Предложенные предикторы неблагоприятного развития долгосрочных респираторных исходов COVID-19 необходимо учитывать в практической работе врача с целью своевременной профилактики ранних постковидных легочных изменений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
БА	– бронхиальная астма
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБО	– гипербарическая оксигенация
ДДБА	– длительно действующий бета-агонист
ДДХА	– длительно действующий холинолитик-антагонист
ДН	– дыхательная недостаточность
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСЛ	– диффузионная способность легких
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЛ-6; 1β	– интерлейкин-6; 1β
КТ	– компьютерная томография
ЛА	– легочная артерия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛИ	– летальный исход
ЛФ	– легочный фиброз
ЛФК	– лечебная физкультура
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НМП	– низкочастотное магнитное поле
НОАК	– новые оральные антикоагулянты
ОЕЛ	– общая емкость легких
ОП	– организующаяся пневмония
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТ	– отделение реанимационной интенсивной терапии
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПИЗЛ	– постковидное интерстициальное заболевание легких
ПКС	– постковидный синдром
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РО	– реанимационное отделение
РРО	– Российское респираторное общество
РС	– респираторный синдром
РУ	– регистрационное удостоверение
СГКС	– системные глюкокортикостероиды
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СД	– сахарный диабет
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УФО	– ультрафиолетовое облучение
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ХЛГ	– хроническая легочная гипертензия
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ЧДД	– частота дыхательных движений
АСТ	– Asthma Control Test
CAT	– COPD Assessment Test
COVID-19	– coronavirus disease 2019
CPAP	– Continuous Positive Airway Pressure
IgA, M, G, E	– иммуноглобулин A, M, G, E
MERS CoV	– Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
mMRS	– Modified Medical Research Council Scale
SARS-CoV-2	– severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2
TGF- β	– трансформирующий фактор роста β 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамович, С.Г. Организация физиотерапевтической помощи в лечебно-профилактических учреждениях: пособие для врачей / С.Г. Абрамович. – Иркутск, 2013. – 56 с.
2. Азарова, А.Э. Кластогенная адаптация к ГБО – индуцированному стрессу / А.Э. Азарова, Е.В. Машкина, Н.И. Беличенко [и др.] // Актуальные проблемы биологии и медицины. – Томск, 2004 – С. 16-19.
3. Александрова, Н.П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) / Н.П. Александрова // Интегративная физиология. – 2020. – Т. 1, № 4. – С. 285-293.
4. Бериккызы, А. Влияние коронавируса на иммунную систему организма. Литературный обзор / А. Бериккызы, Н.А. Аблайханова, Г.А. Тусупбекова, Л.С. Кожамжарова // Вестник Карагандинского университета. Серия «Биология. Медицина. География». – 2022. – Т. 107, № 3. – С. 165-175.
5. Бродская, О.Н. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и COVID-19: чем опасно и как лечить? / О.Н. Бродская // Астма и аллергия. – 2021. – № 2. – С. 16-18.
6. Вологжанин, Д.А. Иммунологические аспекты физиотерапии по данным клинических исследований: обзор / Д.А. Вологжанин, А.С. Голота, А.-М.И. Игнатенко [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2025. – Т. 24, № 5. – С. 73-83.
7. Временные методические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020). – МЗ РФ, 2020. – 151 с.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). – МЗ РФ, 2020. – 165 с.

9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). – МЗ РФ, 2021. – 261 с.
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (17.11.2021). – МЗ РФ, 2021. – 236 с.
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.23). – МЗ РФ, 2023. – 250 с.
12. Гершенович, З.С. Мочевина в живых организмах / З.С. Гершенович, А.А. Кричевская, А.И. Лукаш. – Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1970. – 83 с.
13. Головкин, А.С. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность / А.С. Головкин, И.В. Кудрявцев, А.В. Дмитриев, О.В. Калинина // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 4087.
14. Гофман, Л.С. Вторичная организующаяся пневмония после перенесенной новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) / Л.С. Гофман, В.П. Шендриков, Е.Ю. Мурлатова, Е.Д. Баздырев // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 2. – С. 64-71.
15. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 4. – С. 36-45.
16. Гришечкина, И.А. Реабилитация взрослых пациентов с пульмонологическими проявлениями постковидного синдрома: обзорная статья / И.А. Гришечкина, М.А. Ансокова, Л.А. Марченкова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 90-101.
17. Гусакова, Е.В. Комплексная реабилитация больных после перенесенного COVID-19. Кремлевская медицина / Е.В. Гусакова, Г.А. Ткаченко // Клинический вестник. – 2021. – № 2. – С. 57-60.

18. Гуськов, Е.П. Роль железосодержащих белков в мутационном процессе при окислительном стрессе / Е.П. Гуськов, Т.П. Шкурат, И.О. Покудина // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. – 2000. – Т. 8, № 3-4. – С. 3-11.
19. Демченко, И.Т. Активные формы кислорода, нейротрансмиттеры и оксид азота в механизме токсической гипероксии / И.Т. Демченко // Гипербарическая физиология и медицина. – 1996. – № 4. – С. 12-13.
20. Дьячкова, С.Я. Иммунобиологические эффекты гипероксии / С.Я. Дьячкова. – Воронеж : ИП Рагузин, 2020. – 159 с.
21. Еремушкина, М.А. Классический массаж : учебник для медицинских колледжей / М.А. Еремушкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 448 с.
22. Ермакова, С.М. Сопутствующие изменения бронхолегочной системы по данным компьютерной томографии у инфицированных SARS-COV-2 / С.М. Ермакова, В.Е. Граудина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 111-117.
23. Ефремова, О.Ю. Гипербарическая и нормобарическая оксигенотерапия при патологии беременных. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности / О.Ю. Ефремова // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. – 2004. – Т. 12, № 1-4. – С. 48-52.
24. Жиронкин, А.Г. Кислород. Физиологическое и токсическое действие. Обзор проблемы / А.Г. Жиронкин. – Ленинград : Наука, 1972. – 172 с.
25. Зайцев, А.А. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации / А.А. Зайцев, С.А. Чернов, В.В. Стец // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 11. – С. 16.
26. Иванова, Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития / Г.Е. Иванова // Вестник восстановительной медицины. – 2013. – № 5. – С. 3-8.
27. Иванова, Г.Е. Принципы организации медицинской реабилитации больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Г.Е. Иванова // Июньская

- школа физической и реабилитационной медицины: опыт и первые научные данные о реабилитации при COVID-19: доклады конференции. 19.06.2020.
28. Илларионов, В.Е. Магнитотерапия / В.Е. Илларионов. – Москва: Либроком, 2009. – 136 с.
 29. Клемент, Р.Ф. Принципиальные и методические основы разработки единой системы должных величин / Р.Ф. Клемент // Современные проблемы клинической физиологии дыхания. – 1987. – С. 5-19.
 30. Кобелев, Е. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики / Е. Кобелев, Т.А. Берген, А.Р. Таркова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 2844.
 31. Колов, И.А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 / И.А. Колов, И.Н. Тюрин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 14-22.
 32. Кондрашов, А.В. Лечебный массаж : учебное пособие для медработников / А.В. Кондрашов, С.В. Ходарев, Е.В. Харламов. – 2-е изд. дополненное. – Ростов-на-Дону : Феникс, 1999. – 384 с.
 33. Кончугова, Т.В. Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии / Т.В. Кончугова, Э.М. Орехова, Д.Б. Кульчицкая // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90, № 1. – С. 26-31.
 34. Котович, И.Л. Коррекция оксидантно-антиоксидантного баланса в лёгких при гипероксии с использованием лизосомальных форм альфа-токоферола и ретиноидов в эксперименте / И.Л. Котович, Ж.А. Рутковская, А.Д. Таганович // Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 289-295.
 35. Кричевская, А.А. Биохимические механизмы кислородной интоксикации / А.А. Кричевская, А.И. Лукаш, З.Г. Брновицкая. – Ростов-на-Дону : РГУ, 1980. – 120 с.
 36. Кулик, Е.Г. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных ХОБЛ в зависимости от наличия обострения или новой

- коронавирусной инфекции / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 85. – С. 26-31.
37. Кульчицкая, Д.Б. Опыт применения физических факторов в реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19 / Д.Б. Кульчицкая, А.Д. Фесюн, А.С. Самойлов, С.Н. Колбахова // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 17-23.
 38. Леонов, А.Н. Гипербарическая кислородная терапия. Адаптационно-метаболическая концепция. Актовая речь / А.Н. Леонов. – Воронеж : ВГМИ, 1985.
 39. Леонов, А.Н. Гипероксия. Адаптация. Саногенез / А.Н. Леонов. – Воронеж : ВГМА, 2006. – 190 с.
 40. Лукаш, А.И. Роль взаимодействия мочевины с белками мозга в механизмах её защитного эффекта при гипероксии: дис. доктора биол. наук: 03.00.04 / Лукаш А.И. – Ростов-на-Дону, 1974. – 398 с.
 41. Малявин, А.Г. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания / А.Г. Малявин, В.А. Епифанов, И.И. Глазкова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
 42. Мерзликин, А.В. Правовое регулирование санаторно-курортного лечения военнослужащих: проблемные вопросы и пути их решения / А.В. Мерзликин, Л.А. Воронина, Д.В. Ковлен [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2016. – № 2. – С. 185-189.
 43. Методические рекомендации «Особенности течения long-covid инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» // Российское научное медицинское общество терапевтов. Национальное научное общество инфекционистов. Союз реабилитологов России. – 2021. – URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/МЕТОДИЧЕСКИЕ%20РЕКОМЕНДАЦИИ.pdf> (дата обращения: 12.11.2023)
 44. Мещерякова, Н.Н. Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры) /

- Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский, А.В. Кулешов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 715-722.
45. Михеев, А.В. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19 / А.В. Михеев, Е.В. Афтаева, С.С. Казакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 18-22.
 46. Москвин, С.В. Опыт применения лазерной терапии в реабилитации больных COVID-19. Вестник новых медицинских технологий / С.В. Москвин, Е.В. Асхадулин, М.С. Кондратьева // Электронное издание. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 60-63.
 47. Мухарлямов, Ф.Ю. Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы / Ф.Ю. Мухарлямов, М.Г. Сычева, М.А. Рассулова, А.Н. Разумов // Пульмонология. – 2013. – № 6. – С. 99-105.
 48. Наркевич, А.Н. Выбор метода для статистического анализа медицинских данных и способа графического представления результатов / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2019. – Т. 65, № 4. – С. 4-9.
 49. Оленская, Т.Л. Реабилитация в пульмонологии: учебно-методическое пособие / Т.Л. Оленская, А.Г. Николаева, Л.В. Соболева. – Витебск: ВГМУ, 2016. – С. 142.
 50. Осмоловский, А.Н. Тромбоэмболия легочной артерии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ассоциированной пневмонии / А.Н. Осмоловский, Л.В. Бабенкова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 78-ой научной сессии. Сборник трудов конференции. – Витебск: ВГМУ, 2023. – С. 18.
 51. Особенности пневмонии при коронавирусе. – URL: <https://beurer-belarus.by/reviews/akademiya-zdorovya-beurer> (дата обращения: 04.08.2024).
 52. Павленко, В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при COVID-19 / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина // Амурский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 11-17.

53. Петрова, М.С. Медицинская реабилитация детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 / М.С. Петрова, М.А. Хан // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 4-12.
54. Петрова, Т.Б. Влияние гипербарии на состояние органов иммунной системы / Т.Б. Петрова // Морфология. – 1993. – № 9-10. – С. 130-131.
55. Покровский, В.И. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь / В.И. Покровский, О.И. Киселев, П.Г. Назаров // Цитокины и воспаление, 2003. – Т. 2, № 2. – С. 42-51.
56. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия. Национальное руководство / Г.Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 864 с.
57. Психические реакции и нарушение поведения у лиц с COVID-19. Информационное письмо / Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского. – Москва, 2020. – 9 с.
58. Разумов, А.Н. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.Н. Разумов, Г.Н. Пономаренко, В.А. Бадтиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 5-13.
59. Резников, К.М. Возможные пути влияния гипербарической оксигенации на фармакодинамику сердечных гликозидов. Механизмы гипербарической оксигенации / К.М. Резников, А.Н. Леонов. – Воронеж : Коммуна, 1986. – С. 113-115.
60. Рекомендации для поддержки самостоятельной реабилитации после болезни, вызванной COVID-19 / Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. – Copenhagen, Denmark, 2020 – 28 с.
61. Рожкова, Н.Д. Возможности применения низкочастотного электростатического поля при заболеваниях органов дыхания / Н.Д. Рожкова, М.В. Антонюк // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 11-15.

62. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых : Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 788н от 31 июля 2020 г. – Доступ из справочно-правовой системы Гарант.
63. Российская Федерация. Правительство. О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих (Коронавирусная инфекция 2019-nCoV внесена в перечень опасных заболеваний) : постановление Правительства РФ № 66 от 31.01.2020.
64. Савилов, П.Н. Влияние гипербарической оксигенации на кругооборот мочевины в организме при частичной гепатэктомии в эксперименте / П.Н. Савилов, Д.В. Молчанов // Общая реаниматология. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 52-63.
65. Савилов, П.Н. Гипероксическое состояние организма / П.Н. Савилов // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. – 2005. – Т. 13, № 1-4. – С. 30-95.
66. Савилов, П.Н. О возможностях гипербарической кислородной терапии в лечении SARS-CoV-2-инфицированных пациентов / П.Н. Савилов // Znanstvena misel journal. – 2020. – № 42. – С. 55.
67. Савилов, П.Н. Роль гипербарической оксигенации в механизмах детоксикации аммиака при резекции печени на фоне хронического гепатита / П.Н. Савилов, В.Н. Яковлев, А.Н. Леонов // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 6. – С. 31-34.
68. Самойлов, А.С. Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, М.В. Шеянов [и др.] // Биомедицина. – 2020. – № 2. – С. 39-46.
69. Самсонова, М.В. Патология легких при COVID-19 в Москве / М.В. Самсонова, Л.М. Михалева, О.В. Зайратьянц [и др.] // Архив патологии. – 2020. – Т. 82, № 4. – С. 32-40.

70. Силантьева, Е.С. Применение магнитотерапии высокой и низкой интенсивности в реабилитации пациентов с COVID-19: рандомизированное контролируемое исследование / Е.С. Силантьева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 3228.
71. Стариков, С.М. Физическая реабилитация больных пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие / С.М. Стариков, В.Е. Юдин, С.В. Калашников [и др.]. – Москва: Перо, 2020. – 75 с.
72. Стулова, М.В. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии / М.В. Стулова, И.А. Кудряшева, О.С. Полунина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – Т. 134, № 3. – С. 8.
73. Титова, О.Н. Эффективность применения комбинированного средства 7%-го гипертонического раствора хлорида натрия и 0,1%-го гиалуроната натрия у больных хронической обструктивной болезнью легких, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Д.Б. Складорова [и др.]. // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 85-91.
74. Хадарцев, А.А. Биофизические аспекты управления жизнедеятельностью коронавирусов (обзор литературы) / А.А. Хадарцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 1. – С. 119-124.
75. Ханина, Е.Е. Лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Е.Е. Ханина, А.В. Кропотов // Евразийское научное объединение. – 2021. – Т. 76, № 6-3. – С. 198-204.
76. Чазова, И.Е. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – № 1. – С. 78-122.
77. Чазова, И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, С.Н. Авдеев, Н.А. Царева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 9. – С. 4-23.

78. Чикина, С.Ю. Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы / С.Ю. Чикина // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 64-69.
79. Чучалин, А.Г. Тяжелый острый респираторный синдром / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 79. – С. 5-11.
80. Чучалин, А.Г. Эффективность и безопасность применения бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидаза) у пациентов с постковидным синдромом: результаты открытого проспективного контролируемого сравнительного многоцентрового клинического исследования DISSOLVE / А.Г. Чучалин, П.К. Яблонский, Т.В. Рубаник [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 52-63.
81. Шевьева, Е.Н. Влияние гипербарической оксигенации на возбудителей гнойной хирургической инфекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27; 03.00.07 / Шевьёва Е.Н. – Ярославль 1986. – С. 24 .
82. Шепелева, Я.В. Влияние курсовых режимов гипербарической оксигенации на перекисное окисление липидов и компоненты антиоксидантной системы в легких и головном мозге здоровых животных / Я.В. Шепелева // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XXI международного симпозиума. – Москва: РУДН, 2003. – С. 632-633.
83. Щербак, С.Г. «Длинный COVID»: современное состояние проблемы. Обзор зарубежных научно-медицинских публикаций / С.Г. Щербак, Д.А. Вологжанин, Т.А. Камилова [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2023. – Т. 5, № 1. – С. 52-79.
84. Яковлев, В.Н. Кислородный режим и обмен аммиака в сенсомоторной коре головного мозга кошек при кровопотере и гипербарической оксигенации / В.Н. Яковлев, П.Н. Савилов // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 64-76.
85. Яковлев, Н.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные метаболиты легких здорового организма при многократных сеансах

- гипербарической оксигенации / В.Н. Яковлев // Бюллетень гипербарической биологии и медицины. – 2002. – Т. 10, № 1-4. – С. 150-151.
86. Agarwal, A. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: Open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) / A. Agarwal, A. Mukherjee, G. Kumar [et al.] // The BMJ. – 2020. – Vol. 371. – P. m3939. – doi: 10.1136/bmj.m3939.
 87. Agondi, R.C. Worsening of asthma control after COVID-19 / R.C. Agondi, N. Menechino, A.K.B.B. Marinho [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2022. – Vol. 9. – P. 882665.
 88. Ambrosino, N. The role of tele-medicine in patients with respiratory diseases / N. Ambrosino, C. Fracchia // Expert. Rev. Respir. Med. – 2017. – Vol. 11, № 11. – P. 893-900. – doi: 10.1080/17476348.2017.1383898.
 89. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement on Pulmonary Rehabilitation. – URL: www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200508-1211ST (дата обращения: 05.11.2025).
 90. Babov, K. Application of haloinhalations at the sanatorium-resort stage of rehabilitation of patients after COVID-19 / K. Babov, T. Polshchakova, A. Plakida [et al.] // Rocz Panstw Zakl. Hig. – 2024. – Vol. 75, № 2. – P. 135-141. – doi: 10.32394/rpzh.2024.0299.
 91. Baig, A.M. Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19 / A.M. Baig // ACS Chemical Neuroscience. – 2020. – Vol. 11, № 16. – P. 2416-2421. – doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00349.
 92. Bari, E. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use / E. Bari, I. Ferrarotti, L. Saracino [et al.] // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 924. – doi: 10.3390/cells9040924.
 93. Bettger, J.P. COVID-19: maintain essential rehabilitation services across the care continuum / J.P. Bettger, A. Thoumi, W. Marguevich [et al.] // BMJ Glob. Health. – 2020. – Vol. 5, № 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228480/pdf/bmjgh-2020-002670.pdf> (дата обращения: 19.06.2022).

94. Bompard, F. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia / F. Bompard, H. Monnier, I. Saab [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001365. – doi: 10.1183/13993003.01365-2020.
95. Bond, G.F. Fundamentals of hyperbaric medicine / G.F. Bond, I.W. Brown, J.C. Carter [et al.]. – Washington: National academy of sciences, 1966. – 201 p.
96. Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] / World Health Organization (WHO). – 2020. – URL: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br> (дата обращения: 07.02.2025).
97. Cabanne, E. Post-COVID-19 vanishing paraseptal emphysema / E. Cabanne, M.P. Revel // *Radiology*. – 2021. – Vol. 299, № 2. – P. 249.
98. Cannellotto, M. Hyperoxia: effective mechanism of hyperbaric treatment at mild-pressure / M. Cannellotto, A. Yasells García, M.S. Landa // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 2. – P. 777. – doi: 10.3390/ijms25020777.
99. Capó, X. Hyperbaric oxygen therapy reduces oxidative stress and inflammation, and increases growth factors favouring the healing process of diabetic wounds / X. Capó, M. Monserrat-Mesquida, M. Quetglas-Llabrés [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 8. – P. 7040. – doi: 10.3390/ijms24087040.
100. Carda, S. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic / S. Carda, M. Invernizzi, G. Bavikatte [et al.] // *The clinician's view, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2020. – Vol. 63, № 6. – P. 554-556. – doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.001.
101. Castanares-Zapatero, D. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review / D. Castanares-Zapatero, P. Chalon, L. Kohn [et al.] // *Ann. Med.* – 2022. – Vol. 54. – P. 1473-1487.
102. Chan, N.C. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding / N.C. Chan, J.I. Weitz // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 4. – P. 381-383. – doi: 10.1182/blood.2020007335.

103. Chandra, D. Cryptogenic Organizing Pneumonia / D. Chandra, R. Maini, D.M. Hershberger // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
104. Chen, C. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial / C. Chen, Y. Zhang, J. Huang [et al.] // Front. Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – P. 683296. – doi: 10.3389/fphar.2021.683296.
105. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
106. Cheung, C.C.L. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 / C.C.L. Cheung, D. Goh, X. Lim [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 71, № 1. – P. 226-229. – doi: 10.1136/gutjnl-2021-324280.
107. Clini, E.M. Effects of early inpatient rehabilitation after acute exacerbation of COPD / E.M. Clini, E. Crisafulli, S. Costi [et al.] // Respir. Med. – 2009. – Vol. 103, № 10. – P. 1526-1531.
108. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study / The PHOSP-COVID Collaborative Group // Lancet Respir. Med. – 2022. – Vol. 10. – P. 761-775.
109. Davis, H.E. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H.E. Davis, L. McCorkell, J.M. Vogel, E.J. Topol // Nat. Rev. Microbiol. – 2023. – Vol. 21. – P. 133-146.
110. Dayer, M.R. Lopinavir; A Potent Drug against Coronavirus Infection: Insight from Molecular Docking Study / M.R. Dayer, S. Taleb-Gassabi, M.S. Dayer // Arch. Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. e13823. – doi: 10.5812/archcid.13823.

111. Demello, F.V. Evaluation of hyperbaric oxygen antibiotics and surgery in experimental gas Gangrene / F.V. Demello, C.R. Hitchcock, J.J. Haglin // 5th Inter. Congr. Hyperbaric Med. Proc. – Canada, 1974. – Vol. 2. – P. 554-561.
112. Deng, L. Follow-up study of clinical and chest CT scans in confirmed COVID-19 patients / L. Deng, A. Khan, W. Zhou [et al.] // Radiology of infectious diseases. – 2020. – Vol. 7, № 3. – P. 106-113.
113. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, and National Center for Biotechnology Information : An official website of the U.S. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=hyperbaric+oxygen+covid> (дата обращения: 11.10.2024).
114. Diao, B. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. Diao, C. Wang, Y. Tan [et al.] // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 827. – doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
115. Diaz, R. Barotrauma and mechanical ventilation / R. Diaz, D. Heller // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026 Jan–. – PMID: 31424810.
116. Donner, C.F. Incorporating telemedicine into the integrated care of the COPD patient a summary of an interdisciplinary workshop held in Stresa, Italy, 7-8 September 2017 / C.F. Donner, J. Raskin, R. ZuWallack [et al.] // Respir. Med. – 2018. – Vol. 143. – P. 91-102. – doi: 10.1016/j.rmed.2018.09.003.
117. Drake, T.M. Outcome of hospitalization for COVID-19 in patients with interstitial lung disease. An international multicenter study / T.M. Drake, A.B. Docherty, E.M. Harrison [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 202. – P. 1656-1665.
118. Edalatifard, M. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial / M. Edalatifard, M. Akhtari, M. Salehi [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56. – P. 2002808.
119. Emergencies preparedness, response Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003[Internet] / World Health

- Organization (WHO). – 2020. – Vol. 9. – P. 2003-2005. – URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (дата обращения: 12.08.2024).
120. Fabbri, L. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis / L. Fabbri, S. Moss, F.A. Khan [et al.] // *Thorax*. – 2023. – Vol. 78, № 2. – P. 191-201. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
 121. Fu, Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools / Y. Fu, Y. Cheng, Y. Wu // *Virol. Sin.* – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 266-271. – doi:10.1007/s12250-020-00207-4.
 122. Fumagalli, C. COVID-19 Follow-up study Group. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: a longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study / C. Fumagalli, C. Zocchi, L. Tasseti [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 97. – P. 36-41. – doi: 10.1016/j.ejim.2021.11.018.
 123. Galiè, N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 67-119. – doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
 124. Galiè, N. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2016. – Vol. 5. – P. 5-64. – doi: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
 125. Galiè, N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galiè, M. Humbert, J.L. Vachiery [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 67-119. – doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

126. Garcia-Valero, J. Deficient pulmonary IFN-beta expression in COPD patients / J. Garcia-Valero, J. Olloquequi, J.F. Montes [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 6. – P. e0217803. – doi: 10.1371/journal.pone.0217803.
127. Gardner, P.J. Psychological impact on SARS survivors: critical review of the English language literature / P.J. Gardner, P. Moallem // Canadian Psychology/ Psychologie canadienne. – 2015. – Vol. 56. – P. 123-135. – doi: 10.1037/a0037973.
128. Georgiyants, M. Current conception about the pathogenesis and intensive care of severe COVID-19 / M. Georgiyants, V. Korsunov, S. Dubrov [et al.] // ScienceRise: Medical Science. – 2021. – Vol. 5, № 44. – P. 4-9. – doi: 10.15587/2519-4798.2021.241456.
129. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – 2020. – URL: <http://https://goo.su/wbfAL> (дата обращения 12.11.2024).
130. Gloeckl, R. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study / R. Gloeckl, D. Leidl, I. Jarosch [et al.] // ERJ Open Research. – 2021. – Vol. 7, № 2. – P. 00108-2021. – doi: 10.1183/23120541.00108-2021.
131. Grasselli, G. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 16. – P. 1574-1581. – doi: 10.1001/jama.2020.5394.
132. Green, R.H. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease / R.H. Green, S.J. Singh, J. Williams, M.D.L. Morgan // Thorax. – 2001. – Vol. 56, № 2. – P. 143-145. – doi: 10.1136/thx.56.2.143.
133. Halpin, D.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective / D.M. Halpin, D. Singh, R.M. Hadfield // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55. – P. 2001009. – doi: 10.1183/13993003.01009-2020.

134. Han, X. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19 / X. Han, Y. Fan, O. Alwalid [et al.] // *Radiology*. – 2021. – Vol. 301, № 3. – P. E438-E440. – doi: 10.1148/radiol.2021210972.
135. Harch, P.G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure / P.G. Harch // *Med. Gas. Res.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 61-62. – doi: 10.4103/2045-9912.282177.
136. He, Y. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) / Y. He, M. Xie, J. Zhao // *Med. Sci. Monit.* – 2020. – Vol. 26. – P. e927212 – doi: 10.12659/msm.927212.
137. Horby, P. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 / P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 384. – P. 693-704.
138. Horii, H. Rapidly progressive organizing pneumonia associated with COVID-19 / H. Horii, K. Kamada, S. Nakakubo [et al.] // *Respir. Med. Case Rep.* – 2020. – Vol. 31. – P. 101295. – doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101295.
139. Hossain, M.A. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors / M.A. Hossain, K.M.A. Hossain, K. Saunders [et al.] // *BMJ Global Health*. – 2021. – Vol. 6, № 12. – P. e006838. – doi: 10.1136/bmjgh-2021-006838.
140. Hsu, K.Y. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K.Y. Hsu, J.R. Lin, M.S. Lin [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 321-327. – doi: 10.11622/smedj.2013125.
141. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – P. 220-232.
142. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Erratum in:

- Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 496. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X.
143. Huang, W.C. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study / W.C. Huang, M.F. Wu, H.C. Chen, J.Y. Hsu // NPJ Primary Care Respiratory Medicine. – 2015. – Vol. 25. – P. 15063. – doi: 10.1038/npjpcrm.2015.63.
 144. Huang, W. Modulation of CD147-induced matrix metalloproteinase activity: Role of CD147 N-glycosylation / W. Huang, W.J. Luo, P. Zhu [et al.] // Biochem. J. – 2013. – Vol. 449, № 2. – P. 437-448. – doi: 10.1042/BJ20120343.
 145. Huaux, F. Eosinophils and T Lymphocytes Possess Distinct Roles in Bleomycin-Induced Lung Injury and Fibrosis / F. Huaux, T. Liu, B. McGarry [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 10. – P. 5470-5481. – doi: 10.4049/jimmunol.171.10.5470.
 146. Iannaccone, G. Weathering the Cytokine Storm in COVID-19: Therapeutic Implications / G. Iannaccone, R. Scacciavillani, M.G. Del Buono [et al.] // Cardioresenal. Med. – 2020. – Vol. 10, № 5. – P. 277-287. – doi: 10.1159/000509483.
 147. Iba, T. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba, J.H. Levy, J.M. Connors [et al.] // Crit. Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 360. – doi: 10.1186/s13054-020-03077-0.
 148. Imai, Y. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure / Y. Imai, K. Kuba, S. Rao [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 436, № 7047. – P. 112-116. – doi: 10.1038/nature03712.
 149. Jackson, D.J. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 / D.J. Jackson, W.W. Busse, L.B. Bacharier // J. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 203-206. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
 150. Jain, K.K. Textbook of Hyperbaric Medicine / K.K. Jain. – 6th ed. – Cham, Switzerland: Springer, 2017.

151. Jin, Y. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19 / Y. Jin, H. Yang, W. Ji [et al.] // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, № 4. – P. 372. – doi: 10.3390/v12040372.
152. Jo, H.E. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary brosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry / H.E. Jo, I. Glaspole, C. Grainge [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 49. – P. 1601592.
153. Jones, P.W. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones, G. Harding, P. Berry [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 648-654. – doi: 10.1183/09031936.00102509.
154. Kachroo, P. Metabolomic profiling reveals extensive adrenal suppression due to inhaled corticosteroid therapy in asthma / P. Kachroo, I.D. Stewart, R.S. Kelly [et al.] // *Nat. Med.* – 2022. – Vol. 28. – P. 814-822.
155. Kamdar, B.B. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis / B.B. Kamdar, R. Suri, M.R. Suchyta [et al.] // *Thorax*. – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 17-27. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213803.
156. Kang, S.H. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011-2014 influenza seasons in Korea / S.H. Kang, H.J. Cheong, J.Y. Song [et al.] // *Infection & chemotherapy*. – 2016. – Vol. 48, № 4. – P. 294-301.
157. Kanne, J.P. Essentials for Radiologists on COVID-19: An Update-Radiology Scientific Expert Panel / J.P. Kanne, B.P. Little, J.H. Chung [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. 113-114. – doi: 10.1148/radiol.2020200527.
158. Kanso, M. Delayed pulmonary embolism after COVID-19 pneumonia: a case report / M. Kanso, T. Cardi, H. Marzak [et al.] // *Eur. Heart J. Case Rep.* – 2020. – Vol. 4, № 6. – P. 1-4. – doi: 10.1093/ehjcr/ytaa449.
159. Khan, F.A. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19 / F.A. Khan, I. Stewart, L. Fabbri [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. – P. 907-919.

160. Kjærgaard, J.L. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial / J.L. Kjærgaard, C.B. Juhl, P. Lange [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 00173-2019. – doi: 10.1183/23120541.00173-2019.
161. Klein, S. SARS-CoV-2 structure and replication characterized by in situ cryo-electron tomography / S. Klein, M. Cortese, S.L. Winter [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P. 5885.
162. Klok, F.A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M.J. Kruip, N.J. Meer [et al.] // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147. – doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
163. Kolani, S. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection / S. Kolani, N. Houari, M. Haloua [et al.] // *ID Cases.* – 2020. – Vol. 21. – P. e00806.
164. Komorowski, M. Using applied lung physiology to understand COVID-19 patterns / M. Komorowski, S.K. Aberegg // *British Journal of Anaesthesia.* – 2020. – Vol. 125, № 3. – P. 250-253. – doi: 10.1016/j.bja. 2020.05.019.
165. Kong, L.M. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Mycmodulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis / L.M. Kong, C.G. Liao, Y. Zhang [et al.] // *Cancer Res.* – 2014. – Vol. 74, № 14. – P. 3764-3778. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3555.
166. Kwok, W.C. Worsening of asthma control after recovery from mild to moderate COVID-19 in patients from Hong Kong / W.C. Kwok, T.C.C. Tam, D.C.L. Lam [et al.] // *Respiratory Research.* – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 53.
167. Lechowicz, K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection / K. Lechowicz, S. Drozdal, F. Machaj [et al.] // *Journal of clinical medicine.* – 2020. – Vol. 9, № 1917. – P. 1-20.
168. Lee, J.H. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy on human periodontal ligament cells: in vitro study / J.H. Lee, M.H. Chiang, P.H. Chen [et al.] // *Lasers Med. Sci.* – 2018. – Vol. 33, № 3. – P. 469-477. – doi: 10.1007/s10103-017-2376-6.

169. Lemmers, D.H. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? / D.H. Lemmers, M.A. Hilal, C. Bna [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 00385-2020. – doi: 10.1183/23120541.003852020.
170. Leng, Z. Transplantation of ACE2 – Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia / Z. Leng, R. Zhu, W. Hou [et al.] // *Aging Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 216-228. – doi: 10.14336/AD.2020.0228.
171. Leonard, E.M. Sensory processing and integration at the carotid body tripartite synapse: Neurotransmitter functions and effects of chronic hypoxia / E.M. Leonard, S. Salman, C. Nurse // *Frontiers in Physiology.* – 2018. – Vol. 9. – P. 225. – doi: 10.3389/fphys.2018.00225.
172. Leung, J.M. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19 / J.M. Leung, C.X. Yang, A. Tam [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000688. – doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
173. Leung, J.M. COVID-19 and COPD / J.M. Leung, M. Niikura, C.W.T. Yang, D.D. Sin // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56, № 2. – P. 2000688. – doi: 10.1183/13993003.02108-2020.
174. Li, X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS? / X. Li, X. Ma // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 198. – doi: 10.1186/s13054-020-02911-9.
175. Lippi, G. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) / G. Lippi, B.M. Henry // *Respir. Med.* – 2020. – Vol. 167. – P. 105-108. – doi: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
176. Liu, J. SARS-CoV-2 cell tropism and multiorgan infection / J. Liu, Y. Li, Q. Liu [et al.] // *Cell. Discov.* – 2021. – Vol. 7. – P. 17. – doi: 10.1038/s41421-021-00249-2.
177. Liu, K. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study / K. Liu, W. Zhang, Y. Yang [et al.] // *Complement Ther. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 39. – P. 101166.

178. Lo Re, S. CD4 + T lymphocytes in lung fibrosis: diverse subsets, diverse functions / S. Lo Re, D. Lison, F. Huaux // *J. Leukoc Biol.* – 2013. – Vol. 93, № 4. – P. 499-510. – doi: 10.1189/jlb.0512261.
179. Lorent, N. Prospective longitudinal evaluation of hospitalized COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge / N. Lorent, Y. Vande Weygaerde, E. Claeys [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8, № 2. – P. 00004-2022. – doi: 10.1183/23120541.00004-2022.
180. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review / Q.L. Ding, D. Lv, B.J. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 829-834. – doi: 10.3892/etm.2015.2183.
181. Magrone, T. Focus on receptors for coronaviruses with special reference to angiotensin – converting enzyme 2 as a potential drug target – a perspective / T. Magrone, M. Magrone, E. Jirillo // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets.* – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 807-811. – doi: 10.2174/1871530320666200427112902.
182. Mainous, A.G. Risk of new hospitalization post COVID-19 infection for non-COVID-19 conditions / A.G. Mainous, B.J. Rooks, F.A. Orlando // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2021. – Vol. 34. – P. 907-913.
183. Manganelli, F. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19 / F. Manganelli, M. Vargas, F. Iovino [et al.] // *Neurological Sciences.* – 2020. – Vol. 41, № 6. – P. 1663-1665. – doi: 10.1007/s10072-020-04487-2.
184. Mehra, M.R. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis / M.R. Mehra, S.S. Desai, F. Ruschitzka [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10240. – P. 1820. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
185. Mehta, P. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity / P. Mehta, I.O. Rosas, M. Singer // *Intensive*

- Care Med. – 2022. – Vol. 48, № 12. – P. 1803-1806. – doi: 10.1007/s00134-022-06877-w.
186. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia. [Internet] / World Health Organization. – 2020. – URL: <https://www.who.int/csr/don/02-jul-2020-mers-saudi-arabia/en/> (дата обращения: 04.09.2025).
 187. Mo, X. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge / X. Mo, W. Jian, Z. Su [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 2001217. – doi: 10.1183/13993003.01217-2020.
 188. Mogielnicki, A. Angiotensin-(1-9) enhances stasis-induced venous thrombosis in the rat because of the impairment of fibrinolysis / A. Mogielnicki, K. Kramkowski, J.M. Hermanowicz [et al.] // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 13-21. – doi: 10.1177/1470320313498631.
 189. Myall, K.J. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment / K.J. Myall, B. Mukherjee, A.M. Castanheira [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2021. – Vol. 18. – P. 799-806.
 190. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet] / World Health Organization. – 2020. – p. 1. – URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technicalguidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) (дата обращения: 15.11.2024).
 191. Nathan, R.A. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R.A. Nathan, C.A. Sorkness, M. Kosinski [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 59-65. – doi: 10.1016/j.jaci.2003.09.008.
 192. Newstead, C.J. Australian critical care nursing professionals' attitudes towards the use of traditional "chest physiotherapy" techniques / C.J. Newstead, J.A. Seaton, C.L. Johnston // Hong Kong Physiother J. – 2017. – Vol. 36. – P. 33-48. – doi: 10.1016/j.hkpj.2016.08.001.

193. Nici, L. Statement on pulmonary rehabilitation (2005) / L. Nici, C. Donner, R. Wouterz [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, № 12. – P. 1390-1413. – doi: 10.1164/rccm.200508-1211ST.
194. Nishino, M. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia / M. Nishino, S.K. Mathai, D. Schoenfeld [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2014. – Vol. 45, № 2. – P. 342-351. – doi: 10.1016/j.humpath.2013.09.010.
195. Ojo, A.S. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies / A.S. Ojo, S.A. Balogun, O.T. Williams, O.S. Ojo // *Pulm. Med.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 6175964. – doi: 10.1155/2020/6175964.
196. O'Mahoney, L.L. The prevalence and longterm health effects of long covid among hospitalised and nonhospitalised populations: a systematic review and meta-analysis / L.L. O'Mahoney, A. Routen, C. Gillies [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2022. – Vol. 55. – P. 101762.
197. Oronsky, B. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T.C. Hammond [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 66-74. – doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
198. Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, China: first local transmission in the EU/EEA – third update. – URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-risk-assessment-china-31january-2020_0.pdf (дата обращения: 06.07.2024).
199. Pagnesi, M. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19 / M. Pagnesi, L. Baldetti, A. Beneduce [et al.] // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, № 17. – P. 1324-1331. – doi: 10.1136/heartjnl-2020-317355.
200. Pan, F. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295, № 3. – P. 715-721. – doi: 10.1148/radiol.2020200370.

201. Phan, T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2 / T. Phan // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2020. – Vol. 81. – P. 104260.
202. Phetsouphanh, C. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection / C. Phetsouphanh, D.R. Darley, D.B. Wilson [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2022. – Vol. 23. – P. 210-216.
203. Poissy, J. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence / J. Poissy, J. Goutay, M. Caplan [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, № 2. – P. 184-186. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
204. Potempa, L.A. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections / L.A. Potempa, I.M. Rajab, P.C. Hart [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol. 103, № 2. – P. 561-563. – doi: 10.4269/ajtmh.20-0473.
205. Poyiadji, N. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19 / N. Poyiadji, P. Cormier, P.Y. Patel [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 297, № 3. – P. E335-E338. – doi: 10.1148/radiol.2020201955.
206. Qin, C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762-768. – doi: 10.1093/cid/ciaa248.
207. Quincho-Lopez, A. Case report: pneumothorax and pneumomediastinum as uncommon complications of COVID-19 pneumonia-literature review / A. Quincho-Lopez, D.L. Quincho-Lopez, F.D. Hurtado-Medina // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2020. – Vol. 103, № 3. – P. 1170-1176. – doi: 10.4269/ajtmh.20-0815.
208. Ramacciotti, E. MICHELLE investigators. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial / E. Ramacciotti, L. Barile Agati, D. Calderaro [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol. 399, № 10319. – P. 50-59.

209. Raoufi, M. Organizing pneumonia-like pattern in COVID-19 / M. Raoufi, S. Kahkooei, S. Haseli [et al.] // *Advances in Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 89, № 6. – P. 565-569. – doi: 10.5603/ARM.a2021.0081.
210. Reddel, H.K. Global initiative for asthma strategy 2021: Executive summary and rationale for key changes / H.K. Reddel, L.B. Bacharier, E.D. Bateman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2022. – Vol. 205. – P. 17-35. – doi: 10.1164/rccm.202109-2205PP.
211. Rubio-Rivas, M. Beneficial Effect of Corticosteroids in Preventing Mortality in Patients Receiving Tocilizumab to Treat Severe COVID-19 Illness / M. Rubio-Rivas, M. Ronda, A. Padulles [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 101. – P. 290-297. – doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1486.
212. Salari, N. Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, A. Hosseini-Far, R. Jalali [et al.] // *Global Health*. – 2020. – Vol. 16, № 1. – P. 57. – doi: 10.1186/s12992-020-00589.
213. Santos, C. Pulmonary rehabilitation in COPD: Effects of two aerobic exercise intensity in patient centered outcomes – a randomized study / C. Santos, J. Santos, L. Morais [et al.] // *Chest*. – 2011. – Vol. 140, № 4_Meeting Abstracts. – P. 853A-853A. – doi: 10.1378/chest.1119544.
214. Sellers LM. The fallibility of the forrestian principle «semper primus pervenio maxima cum VI» / L.M. Sellers // *Laryngoscope*. – 1964. – Vol. 74. – P. 613-633.
215. Singh, D. Small airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: insights and implications for the clinician / D. Singh, G. Long, J.E.D. Cancado // *Curr. Opin. Pulm. Med*. – 2020. – Vol. 26. – P. 162-168.
216. Sinha, S. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19 / S. Sinha, N.L. Rosin, R. Arora [et al.] // *Nat. Med*. – 2022. – Vol. 28. – P. 201-211.
217. Slack, W.K. Hyperbaric oxygen in the treatment of trauma, ischemic disease of limbs and varicose ulceration *Proc. of the third inter. conference on hyperbaric medicine* / W.K. Slack, D.A. Thomas, L.R. Degode. – Washington, 1966. – P. 621-625.

218. Soraas, A. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study / A. Soraas, K.T. Kalleberg, J.A. Dahl [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. e0256142. – doi: 10.1371/journal.pone.0256142.
219. Stanojevic, S. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests / Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR [et al.] // Eur. Respir. J. – 2022. – Vol. 60, № 1. – P. 2101499. – doi: 10.1183/13993003.01499-2021.
220. Stewart, I. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID study / I. Stewart, J. Jacob, P.M. George [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2022. – Vol. 207. – P. 693-703.
221. Su, Y. Multiple early factors anticipate postacute COVID-19 sequelae / Y. Su, D. Yuan, D.G. Chen [et al.] // Cell. – 2022. – Vol. 185. – P. 881-895.
222. Subramanian, A. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults / A. Subramanian, K. Nirantharakumar, S. Hughes [et al.] // Nature Medicine. – 2022. – Vol. 28. – P. 1706-1714. – doi: 10.1038/s41591-022-01909.
223. Sungnak, W. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes / W. Sungnak, N. Huang, C. Bécavin [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26. – P. 681-687. – doi: 10.1038/s41591-020-0868-6.
224. Taquet, M. Incidence, cooccurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 / M. Taquet, Q. Dercon, S. Luciano [et al.] // PLoS Med. – 2021. – Vol. 18, № 9. – P. e1003773. – doi: 10.1371/journal.pmed.1003773.
225. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) / The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team // China CDC Weekly. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 113-122.
226. Tudoran, C. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology / C. Tudoran,

- M. Tudoran, V.E. Lazureanu [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10. – P. 199. – doi: 10.3390/jcm10020199.
227. Vadász, I. Severe organising pneumonia following COVID-19 / I. Vadász, F. Husain-Syed, P. Dorfmueller [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 201-204. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216088.
228. 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.] // CID Clinical infectious diseases. – 2020. – Vol. 73, № 5. – P. e1089-e1098. – doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
229. Vankadari, N. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26 / N. Vankadari, J.A. Wilce // Emerg. Microbes Infect. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 601-604. – doi: 10.1080/22221751.2020.1739565.
230. Vänskä, M. How is mental health associated with adolescent alpha-amylase and cortisol reactivity and coordination? / M. Vänskä, S. Kangaslampi, J. Lindblom [et al.] // Int. J. Behav. Dev. – 2023. – Vol. 48, № 1. – P. 37-48. – doi: 10.1177/01650254231208965.
231. Vianello, A. The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors / A. Vianello, G. Guarnieri, F. Braccioni [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 307-316. – doi: 10.1515/cclm-2021-1021.
232. Wang, D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069. – doi: 10.1001/jama.2020.1585.
233. Wang, Y. Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study / Y. Wang, C. Dong, Y. Hu [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. 55-64.
234. Weisz, G. Modification of in vivo and in vitro IL-1, TNF- α and IL-6 secretion by circulating monocytes during HBOT in patients with perianal Crohn's disease /

- G. Weisz, A. Lavy, Y. Adir // *J. Clin. Immunol.* – 1997. – Vol. 17, № 12. – P. 154-159.
235. Whitaker, M. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England / M. Whitaker, J. Elliott, M. Chadeau-Hyam [et al.] // *Natural Commun.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1957.
236. Williamson, E.J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 584. – P. 430-436.
237. Wolters, A.E.P. Echocardiographic estimation of pulmonary hypertension in COVID-19 patients / A.E.P. Wolters, A.J.P. Wolters, T.D.A. van Kraaij [et al.] // *Neth Heart J.* – 2022. – Vol. 30. – P. 1-5. – doi: 10.1007/s12471-022-01702-x.
238. Wu, F. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 7798, № 579. – P. 265-269. – doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.
239. Wulf Hanson, S. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 / S. Wulf Hanson, C. Abbafati, J.G. Aerts [et al.] // *JAMA.* – 2022. – Vol. 328. – P. 1604-1615.
240. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420-422. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
241. Yamauchi, K. Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin / K. Yamauchi, Y. Kasuya, F. Kuroda [et al.] // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 131. – doi: 10.1186/1465-9921-12-131.
242. Yan, R. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 367, № 6485. – P. 1444-1448. – doi: 10.1126/science.abb2762.
243. Yang, M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection / M. Yang. – January 29, 2020. – doi: 10.2139/ssrn.3527420.

244. Yang, T. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and metaanalysis / T. Yang, M.Z. Yan, X. Li [et al.] // *Infection*. – 2022. – Vol. 50. – P. 1067-1109. – doi: 10.1007/s15010-022-01862-3.
245. Yang, X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol. 8. № 5. – P. 475-481. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
246. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // *J. Infect*. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 607-613. – doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
247. Zhang, C. Liver injury in COVID-19: management and challenges / C. Zhang, L. Shi, F.S. Wang // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. 428-430.
248. Zhong, X. The corrective effect of hyperbaric oxygen therapy on hypoxia in patients with severe coronavirus pneumonia: the first report / X. Zhong, X. Tac, Y. Tang [et al.] // *Chinese Journal of Marine Medicine and Hyperbaric Medicine*. – 2020. – Vol. 27. – URL: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182641.htm>. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001.
249. Zhou, P. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. Yang Lou, X.G. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273. – doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
250. Zhou, X. Clinical features of 162 fatal cases of COVID-19: a multi-center retrospective study/ X. Zhou, G. Ding, Q. Fang, J. Guo // *Emergency and Critical Care // Medicine*. – 2022. – Vol. 2, № 3. – P. 109-115.
251. Zhu, N. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727-733. – doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

252. Zhu, Z. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19 / Z. Zhu, K. Hasegawa, B. Ma [et al.] // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 146, № 2. – P. 327-329.e4.
253. Zwick, R.H. The effect of one year outpatient pulmonary rehabilitation on patients with COPD / R.H. Zwick, O.C. Burghuber, N. Doyjak [et al.] // Wien Klein. W. – 2008. – Vol. 120, № 15-16. – P. 1-11.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор диссертации выражает свою благодарность врачам пульмонологического отделения СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» и его руководителю к.м.н. Т.В. Рубаник, врачам отделения медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1» и его заведующему А.В. Шилину, а также экспертному совету под руководством врача-рентгенолога, д.м.н., профессора кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава А.А.Сперанской.