

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



На правах рукописи

АБУЛДИНОВА

Ольга Александровна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХОЛЕГочНОЙ
СИСТЕМЫ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

доцент Приходько Ольга Борисовна

г. Благовещенск – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКУ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 14 |
| 1.1 Современные представления об эпидемиологии, клиническом течении и диагностике новой коронавирусной инфекции | 14 |
| 1.2 Особенности микроциркуляции при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы | 20 |
| 1.3 Лазерная доплеровская флоуметрия и фотоплетизмография в диагностике нарушений периферической микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией | 27 |
| 1.4 Особенности клинического течения постковидного синдрома | 32 |
| 1.5 Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с постковидным синдромом | 37 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 40 |
| 2.1 Характеристика базы и объекта исследования | 40 |
| 2.2 Методы исследования | 45 |
| 2.2.1 Стандартные общеклинические методы обследования | 45 |
| 2.2.2 Лабораторные методы исследования | 46 |
| 2.2.3 Функциональные и рентгенологические методы исследования | 47 |
| 2.2.4 Исследование состояния микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии | 47 |
| 2.2.5 Исследование состояния микроциркуляторного русла методом фотоплетизмографии | 50 |
| 2.2.6 Унифицированный вопросник для самостоятельного заполнения пациентом после перенесенного COVID-19. | 50 |
| 2.3 Статистическая обработка полученных результатов | 51 |

| | |
|---|------------|
| ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-CoV-2 | 54 |
| 3.1 Сравнительная характеристика клинических проявлений COVID-19 в исследуемых группах | 54 |
| 3.2 Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания и шестиминутного шагового теста у пациентов исследуемых групп | 63 |
| 3.3 Сравнительная характеристика показателей периферической микроциркуляции у пациентов исследуемых групп | 79 |
| 3.4 Анализ корреляционных взаимосвязей между микроциркуляторными и функциональными показателями у пациентов исследуемых групп | 102 |
| 3.5 Прогнозирование развития постковидного синдрома у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 | 105 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 114 |
| ВЫВОДЫ | 121 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 123 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 124 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 125 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 127 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Новая коронавирусная инфекция сохраняет статус глобальной медико-социальной проблемы, что обусловлено сохраняющейся высокой заболеваемостью, ростом летальности в отдельных когортах пациентов и постоянной эволюцией патогена [55, 83, 88, 91]. Эпидемиологические наблюдения демонстрируют прямую корреляцию между появлением новых вирулентных штаммов SARS-CoV-2 и расширением тропизма вируса к эпителию респираторной системы с одновременным поражением верхних и нижних дыхательных путей [210, 225].

Особую тревогу научного сообщества вызывает ускоренная эволюционная динамика вируса, характеризующаяся накоплением мутаций в S-белке и генах репликативного комплекса. Эта генетическая пластичность не только осложняет разработку универсальных терапевтических стратегий, но и актуализирует создание предиктивных моделей для ранней верификации осложнений и персонализированного управления рисками [199, 226].

Одной из главных социально значимых проблем, связанных с новой коронавирусной инфекцией, является развитие постковидного синдрома, значительно снижающего качество жизни пациентов. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) постковидный синдром поражает пациентов, у которых была подтверждена или подозревается инфекция SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, и длится не менее 2 месяцев без какого-либо другого объяснения симптомов [116, 196, 259]. Вышесказанное подчеркивает сложность и разнообразие постковидного синдрома, вызывающего различные последствия у пациентов.

Постковидный синдром может иметь широкий спектр симптомов, которые включают поражение нескольких органов, таких как мозг, сердце, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, мышцы и нервную систему [161, 176, 181, 211, 214]. В настоящее время по меньшей мере 65 миллионов человек во всем мире страдают

от постковидного синдрома [196]. После проведения тщательного обследования группа ученых обнаружила, что постковидный синдром является довольно распространенным заболеванием, поражающим около 50-70% госпитализированных пациентов, 10-30% амбулаторных пациентов и 10-12% вакцинированных [192, 197, 257]. Постковидный синдром значительно влияет на качество жизни пациентов, что подчеркивает необходимость поиска эффективных методов прогнозирования, диагностики и лечения для решения этой проблемы в глобальном здравоохранении.

Разработка интегрированной оценки тяжести состояния пациентов с новой коронавирусной инфекцией и прогнозирование динамики ее течения на ранних сроках заболевания становится сегодня одной из актуальных тем исследований [83, 125, 151, 155, 256]. Несмотря на существующее многообразие шкал для определения степени тяжести и возможности прогноза течения, в частности, внебольничной пневмонии, в клинической практике неизбежно возникает вероятность субъективного анализа состояния пациентов, связанная с недостаточным учетом динамики микроциркуляции в органах и тканях [70, 75, 79, 99]. Ранее предполагалось, что изменения в микроциркуляторном русле значимо выражены только у пациентов с тяжелым течением заболеваний нижних дыхательных путей [173, 184, 244, 293], однако пандемия COVID-19 внесла определенные коррективы в понимание данной проблемы [166, 189, 191, 195].

Распространение коронавируса (SARS-CoV-2) вызвало большое количество смертей по всему миру. По данным ряда авторов, представленным за время пандемии, основными причинами смерти пациентов с COVID-19 были диффузное повреждение альвеол и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром) [170, 184, 244]. Микротромбоз, являющийся характерной клинической особенностью COVID-19, был выявлен при патологоанатомическом исследовании у 91,3% умерших пациентов [166, 189, 169]. Повреждение эндотелия, вызванное инвазией клеток SARS-CoV-2, и последующие нарушения реакции организма, включающие воспаление и тромбообразование, играют ключевую роль в прогрессировании тяжелой формы COVID-19 [204, 248, 251]. Микрососудистый

тромбоз, приводящий к нарушениям микроциркуляции, способствует развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу [180, 203, 206]. Характерные патологические изменения включают повреждение альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов, повышенную проницаемость альвеолярной мембраны, выраженную нейтрофильную инфильтрацию, а также гипоксемию и респираторный дистресс в качестве основных клинических проявлений [167, 186, 214]. Однако данные исследователей о методах ранней диагностики риска микротромбоза при COVID-19 немногочисленны и требуют дальнейшего изучения [173, 204, 248].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прояснить вопрос о связанных с SARS-CoV-2 тромботических осложнениях и их влиянии на течение и тяжесть заболевания. Является необходимым повышение осведомленности о возможностях профилактики и лечения микротромбоза у пациентов с COVID-19 [137, 173, 203, 248].

Методы фотоплетизмографии и лазерной доплеровской флоуметрии представляют значительный интерес для комплексной оценки параметров периферической микроциркуляции. Их диагностический потенциал позволяет проводить дифференцированный анализ как активных (нейрогуморальных регуляторных механизмов), так и пассивных (реологических и структурных) факторов, определяющих состояние нутритивного кровотока. Клиническая значимость данных технологий особенно возрастает в контексте пандемии COVID-19. Регистрация нарушений микроциркуляторного русла с помощью этих неинвазивных методов демонстрирует прогностическую ценность в отношении рисков осложнений уже на ранних стадиях заболевания. Это открывает перспективы для своевременной коррекции терапии и превентивного управления потенциально неблагоприятными исходами инфекционного процесса [30, 82, 134, 135].

Использование комплексного подхода при анализе клинико-функционального состояния бронхолегочной системы и периферической микроциркуляции у больных, инфицированных SARS-CoV-2 как с нетяжелой

вирусной пневмонией, так и без поражения нижних дыхательных путей, позволит дать объективную оценку особенностям течения данного заболевания с дальнейшим прогнозированием развития постковидного синдрома у лиц с патологическим типом микроциркуляторного кровотока.

Степень разработанности темы диссертации

Основанием для проведения диссертационного исследования послужила актуальность и значимость анализа клинико-функционального состояния бронхолегочной системы и микроциркуляции у больных новой коронавирусной инфекцией с поражением нижних дыхательных путей и протекающей с поражением только верхних дыхательных путей. Проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме влияния клинико-функциональных изменений и особенностей микроциркуляции на течение заболеваний бронхолегочной системы [127, 182, 222, 227, 239].

В течение последних десятилетий отечественными авторами проводилась оценка состояния микроциркуляторного русла посредством лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии у пациентов с различной патологией бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы (ХОБЛ, тяжелой внебольничной пневмонией, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией) [66, 70, 71, 72, 123]. Однако сведений, отражающих состояние микроциркуляторного русла у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), а также его взаимосвязь с клиническими изменениями и функциональным состоянием бронхолегочной системы, в литературе представлено недостаточно [166, 191].

В связи с этим, решение вопросов, связанных с изучением клинико-функционального состояния бронхолегочной системы и микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как с поражением нижних дыхательных путей, так и протекающих с поражением только верхних дыхательных путей, имеет важное теоретическое и практическое значение, что определило выбор темы и цели исследования.

Цель исследования

Изучить клинико-функциональные особенности состояния бронхолёгочной системы и микроциркуляции у пациентов с различными проявлениями респираторной формы новой коронавирусной инфекции

Задачи исследования

1. Изучить изменения клинико-функционального состояния бронхолегочной системы у пациентов с различными проявлениями респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей) в динамике наблюдения.

2. Проанализировать частоту и выраженность проявлений симптомов постковидного синдрома у пациентов с различными проявлениями респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей) в динамике.

3. Определить показатели микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии у пациентов с различными проявлениями респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей), изучить их в динамике, сопоставить между собой и с показателями практически здоровых лиц.

4. Выявить корреляционные взаимосвязи между показателями микроциркуляции, функции внешнего дыхания и установить предикторы развития постковидного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Научная новизна

Впервые с количественной оценкой выявлены клинико-функциональные особенности состояния бронхолёгочной системы у больных с различными проявлениями респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей) во взаимосвязи с параметрами периферической микроциркуляции. Показано, что у 78,6% больных с

COVID-19-ассоциированной пневмонией выявляется застойно-стазический тип гемоциркуляции (со снижением показателя микроциркуляции на 45,3% по сравнению с нормой). Доказано, что у подавляющего большинства лиц с последующим развитием постковидного синдрома через 12 месяцев сохраняется данный патологический тип микроциркуляции.

Впервые установлена достоверная корреляционная связь между снижением параметров микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии, снижением показателей вентиляционной функции легких (объем форсированного выдоха за 1 секунду, индекс Тиффно) и снижением толерантности к физической нагрузке (по данным шестиминутного шагового теста).

Впервые с помощью многофакторного регрессионного и ROC-анализов определены предикторы и разработана математическая модель для раннего прогнозирования развития постковидного синдрома на основе данных лазерной доплеровской флоуметрии (резерв капиллярного кровотока), фотоплетизмографии (тип пульсовой кривой А) и спирометрии (индекс Тиффно).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный комплексный анализ с динамической оценкой клинко-функционального состояния бронхолёгочной системы и микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, позволил выявить предикторы риска развития постковидного синдрома у пациентов с различными проявлениями респираторной формы заболевания.

Разработан способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией (патент на изобретение № 2817216 от 12.05.2023 года), включающий оценку типа кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии, жизненной ёмкости лёгких, термометрии и наличия одышки в начале заболевания. Использование данного способа в реальной клинической практике позволит своевременно выявить лиц с высоким риском развития постковидного синдрома и поможет определить тактику их дальнейшего ведения.

Методология и методы работы

Проведено проспективное неинтервенционное исследование, соответствующее дизайну «случай-контроль», в период с 2020 по 2024 года с обследованием 127 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. В ходе исследования проведено распределение пациентов согласно клиническим вариантам течения респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей).

В рамках диссертационного исследования проводилось создание и разработка тематических карт, а также применение современных клинко-лабораторных, функциональных, рентгенологических методов исследования. В динамике проводилась оценка клинических симптомов с использованием вопросника для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, разработанного Междисциплинарным советом экспертов [159], оценка состояния вентиляционной функции легких и периферической микроциркуляции. Используются методы статистического анализа для оценки значимости различий между исследуемыми показателями, выявления множественных корреляций между ними, а также для выявления предикторов развития постковидного синдрома.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с различными клиническими вариантами течения респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей) имеются клинко-функциональные особенности, свидетельствующие о снижении резервов бронхолегочной системы. Независимо от наличия или отсутствия пневмонии в острую фазу, в динамике наблюдения отмечается сопоставимая частота развития постковидного синдрома (47,8% и 46,7% соответственно).

2. Новая коронавирусная инфекция сопровождается значительными изменениями состояния периферического микроциркуляторного русла. У больных формируется патологический (застойно-стазический) тип гемодинамики, который

имеет прямую корреляционную зависимость со снижением показателей функции внешнего дыхания и развитием постковидного синдрома. В динамике у лиц со сформировавшимся постковидным синдромом нормализация показателей микроциркуляции происходит достоверно медленнее.

3. С учётом комплексной оценки резерва капиллярного кровотока, типа пульсовой кривой и индекса Тиффно в первые 72 часа от начала заболевания разработана математическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать риск развития постковидных осложнений.

Апробация работы

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (г. Благовещенск, 2020, 2022, 2023 гг.); IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» и IV Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Москва, 27-28 мая, 2021 г.); Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (г. Благовещенск, 2021, 2023, 2025 гг.); Международном молодежном научном форуме «Будущее медицины», Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине», SIMS – 2021 (г. Самара, 13 октября 2021 г.); VI Съезде терапевтов Дальневосточного федерального округа (г. Владивосток, 9-10 июня 2022 г.); XVII Российско-китайском форуме биомедицинской и фармацевтической науки (г. Благовещенск, 12 октября 2022 г.); научной конференции «Молодые ученые – науке» (г. Благовещенск, 8 февраля 2023 г.); XVIII Российско-китайском биомедицинском форуме (г. Благовещенск, 26 - 27 октября 2023 г.); XIX Китайско-российском биомедицинском форуме (г. Харбин, 21 сентября 2024 г.); 14 Международном интернет конгрессе специалистов по внутренним болезням (10-13 февраля 2025 г.); VIII Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» и Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Нижний Новгород, 22-23 мая, 2025 г.).

Внедрение

Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, внедрены в практику работы пульмонологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (акт внедрения от 9 декабря 2024 года), гастроэнтерологического отделения (пульмонологический профиль) ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (акт внедрения от 20 января 2025 года).

Используя данные, полученные в диссертационной работе, был разработан способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией (патент на изобретение № 2817216 от 12.05.2023 года).

Личное участие автора

Автором диссертационного исследования разработан дизайн исследования, определены цели и задачи работы, проведён анализ отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Автором самостоятельно проведён отбор пациентов для включения в исследование, проведены дополнительные методы обследования и оценка полученных результатов. Автор провёл статистическую обработку и интерпретацию полученных данных. По результатам диссертационного исследования выполнены публикации и устные доклады.

Публикации

На основе материалов диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ в изданиях, входящих в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ). Из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья – в иностранном журнале. Оформлен патент на изобретение «Способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией» (патент на изобретение № 2817216 от 12.05.2023 года).

Структура и объем диссертации

Диссертация, представленная в виде 160 страниц машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы.

В списке литературы приведен 165 источник на русском языке и 99 источников на иностранных языках.

Для более наглядного представления результатов и данных исследования в диссертацию включены 13 таблиц и 4 рисунков.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ, ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ДИАГНОСТИКУ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об эпидемиологии, клиническом течении и диагностике новой коронавирусной инфекции

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) обусловлена коронавирусом второго тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), новым бета-коронавирусом, впервые выявленным в декабре 2019 года в Ухане, Китай. С тех пор SARS-CoV-2 распространился по всему миру, став причиной пандемии, которая была объявлена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 года. 5 мая 2023 года глава ВОЗ доктор Тедрос Адханом Гебрейесус официально объявил о завершении пандемии новой коронавирусной инфекции. Таким образом, пандемия продолжалась 3 года, 1 месяц и 24 дня [83, 168].

Передача вируса осуществляется преимущественно воздушно-капельным путем при контакте с выделениями из дыхательных путей, содержащими патоген. Однако также имеются сообщения о случаях заражения при контакте с загрязненными предметами или поверхностями [111, 123].

Клинические проявления COVID-19 разнообразны и могут включать широкий спектр состояний: от бессимптомного течения и легких или умеренных форм респираторной инфекции до тяжелой вирусной пневмонии, сопровождающейся острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком и полиорганной дисфункцией, характеризующейся чрезвычайно высокой летальностью [21]. Вирус SARS-CoV-2 использует свой spike-белок для связывания с ангиотензинпревращающим ферментом II (ACEII) на клеточных мембранах, что обеспечивает его проникновение в клетки человека. Экспрессия ACEII наблюдается в центральной нервной системе, кровеносных сосудах, легочной ткани, почках, энтероцитах, носовой полости, печени и в элементах иммунной системы [167, 186, 214].

Разработка и внедрение вакцин и противовирусных препаратов против SARS-CoV-2 существенно уменьшили как локальное, так и глобальное воздействие и тяжесть COVID-19. Тем не менее, распределение этих ресурсов по миру оказалось крайне неравномерным [175], что, в свою очередь, способствовало продолжению передачи вируса. Кроме того, SARS-CoV-2 быстро эволюционировал, формируя варианты с повышенной заразностью и способностью к уклонению от иммунного ответа [164, 210, 225].

Клиническими вариантами течения новой коронавирусной инфекции являются следующие:

- ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- Пневмония без дыхательной недостаточности;
- ОРДС (пневмония с ОДН);
- Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок;
- ДВС-синдром, тромбозы и тромбоемболии [28].

В соответствии с эпидемиологическими исследованиями, инцидентность пневмонии среди инфицированных SARS-CoV-2 составляет один случай на пять заболевших [47, 138, 147]. В документе Минздрава России «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 18, датированная 26 октября 2023 года, особенно выделяется, что при данной инфекции превалирующим патологоанатомическим процессом является диффузное альвеолярное повреждение. Термин «вирусная (интерстициальная) пневмония», широко используемый в клинике, по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения, с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и у ряда больных различных органов и систем [28, 98, 142]. Однако, как отмечают определенные исследователи, использование обозначения не «пневмония», а «вирусное поражение легких, ассоциированное с COVID-19» представляется более адекватным [86, 132]. Существует острая необходимость в продолжении всестороннего изыскания патогенеза и патоморфологии

коронавирусной инфекции посредством применения передовых научных подходов [78, 126].

В странах Европы показатель заболеваемости внебольничной пневмонией колеблется между 2 и 15 эпизодами на тысячу граждан ежегодно [157, 178, 232, 237, 243]. В контрасте с этим, на территории Российской Федерации зарегистрирована частота заболеваемости в промежутке 10-15 случаев на тысячу человек в год [91, 92, 93, 150]. Следует отметить, что наиболее резкий всплеск инцидентности прослеживается среди лиц старшего возраста, где встречаемость варьируется от 25 до 44 случаев на тысячу лиц старше 70 лет. Данный коэффициент может достигать 68-114 случаев на тысячу населения в учреждениях социального обслуживания престарелых и инвалидов. Порог госпитализаций в возрастной категории старше 65 лет занимает уровень порядка 2% [27, 194, 228]. Летальность среди пациентов, принятых в медицинские учреждения по поводу внебольничной пневмонии, достигает 6% через 30 дней, несмотря на предшествующее клиническое улучшение [160, 170, 245]. Смертность у госпитализированных больных без признаков положительной динамики оценивается в 34% за тот же временной период [209, 216].

В 2016 году в масштабах мировой популяции было зафиксировано 197 миллионов случаев заболевания и 1,2 миллиона летальных исходов. Согласно данным Росстата, число умерших от пневмонии в России в том же году составило свыше 31 тысячи, уменьшившись до 26083 в 2017 году и до 25642 в 2018 году. Только за первые три квартала 2019 года пневмония стала причиной смерти 17901 гражданина Российской Федерации [91, 92, 93, 124, 131]. Можно отметить весомое увеличение смертности от патологий респираторной системы в 2020 году на 19% до 78,7 смертей на сто тысяч населения по сравнению с показателем в 65,9, зарегистрированным годом ранее [168]. В 2021 году от пневмонии в России скончались 74,9 тысячи человек, а в 2022 году указанный показатель составил 43 тысячи человек [91, 92]. За первый пятимесячный период 2023 года зафиксировано незначительное снижение числа заболевших пневмонией до 274 случаев на 100

тысяч населения, что немного меньше показателя 2022 года, равного 280 случаям на сто тысяч [93].

С учетом прогрессирующего глобального эпидемиологического процесса, обусловленного коронавирусной инфекцией COVID-19, выделившейся в отдельную категорию причин смертности, однако прежде всего поражающей респираторную систему, наблюдается заметное повышение летальности, обусловленной внебольничной пневмонией, начиная с 2020 года [91-93, 102, 130, 168]. Летальные исходы, вызванные очередной фазой эпидемии COVID-19 в 2020 году, достигали отметки в 98,8 смертей на сто тысяч населения и возросли более чем в три раза до уровня 319 смертей на сто тысяч в 2021 году [91]. В 2022 году в России отмечено 139289 летальных случаев, связанных с COVID-19, что втрое меньше по сравнению с предыдущим годом. По данным на 16 января 2024 года с начала пандемии в мире инфицирование вирусом SARS-CoV-2 зафиксировано у 701872986 человек, произошло 6969354 смертных исходов, выздоровление наступило у 672785584, при этом 22118048 человек продолжают процесс выздоровления. Что касается Российской Федерации, то инфицирование подтверждено у 23825450 пациентов, из них погибло 401693 человека, и выздоровление наступило у 23238411 случаев, тогда как 185346 пациентов продолжают борьбу с заболеванием. К текущему моменту летальность от COVID-19 в масштабе земного шара составляет приблизительно 0,99%, в России же этот показатель равен 1,69% [92, 168].

Пациенты, страдающие от пневмонии, занимают внушительную долю в практике поликлинических учреждений, терапевтических и пульмонологических отделений вследствие сохраняющейся высокой заболеваемости. Тем не менее, реальная превалентность внебольничной пневмонии склонна к значительному занижению в оценках. Больные с малосимптомным или легким течением часто пренебрегают обращением за специализированной помощью, вследствие чего диагностика болезни может остаться без должного внимания [122, 133, 200, 201, 205].

Для этиологического лабораторного определения COVID-19 критическую важность приобретает идентификация РНК SARS-CoV-2 при помощи методов молекулярно-генетического анализа (МАНК), либо обнаружение антигенов данного вируса с применением иммунохимических методик [83].

Точное диагностирование пневмонии на начальном этапе обращения к медицинскому специалисту возможно лишь у одной трети пациентов, и даже в течение первых трех дней с момента заражения удается установить правильный диагноз только у 35% больных [6, 9, 57, 221, 238, 247].

В стационарных условиях внебольничная пневмония регистрируется как одна из ведущих причин летальных исходов среди пожилых пациентов. Это обстоятельство обусловлено, преимущественно, сложностью своевременного диагностирования пневмонии у лиц старшего возраста вследствие наличия многочисленных коморбидных состояний, а также нестандартными проявлениями заболевания, что ведет к затруднениям при дифференциальной диагностике и осложнениям в применении инвазивных методов обследования [23, 53, 64, 202, 223, 229]. Так, пневмония остается одной из широко распространенных неспецифических патологий легких, которая является причиной значительных расходов на лекарственное обеспечение и сопутствующие финансовые издержки [200, 251].

Данные до начала пандемии COVID-19 свидетельствуют о том, что бактериальная этиология внебольничной пневмонии фиксировалась у 11% пациентов, вирусная причина – у 23%, в то время как у 62% больных не удавалось выявить патоген [12, 80, 85, 90, 100, 164]. Инфицирование SARS-CoV-2 стало доминирующим фактором развития внебольничной пневмонии в период пандемии. И в то же время, морфология распространения инфекции продолжает эволюционировать в связи с появлением новых мутаций и изменения уровня иммунизации населения; перспективы ее влияния на динамику внебольничной пневмонии в долгосрочной перспективе пока остаются неопределенными [210, 225].

Вирусные агенты, включая вирусы гриппа, отмечаются как ведущие патогены заболеваний, демонстрируя зависимость от сезона [22, 68, 111, 121]. Однако важно подчеркнуть, что одно лишь выявление вирусного агента не подтверждает его ответственность за заболевание, учитывая налаженную ассоциацию между вирусной инфекцией и вторичной бактериальной коинфекцией [18, 19, 61, 62, 104, 155]. Среди более редких возбудителей следует выделить *Mycobacterium tuberculosis*, нетуберкулезные микобактерии, *Chlamydia spp.*, *Coxiella* и различные микотические патогены, в числе которых *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* и *Aspergillus*. Учитывать возможность инфекции этими организмами следует исходя из уникального комплекса риска для конкретного пациента, включая состояние иммуносупрессии и медицинский анамнез [24, 51, 54, 60, 140, 174, 200].

С возрастом, а также при наличии сопутствующих заболеваний, возрастает вероятность развития пневмонии. В группе заболеваний, требующих особого внимания, находятся хронические респираторные патологии, вроде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы и бронхоэктатической болезни. Значимой является также роль экстрапульмональных заболеваний, к примеру, кардиоваскулярных и ренальных нарушений [69, 81, 173, 229]. Дополнительные медицинские проблемы, такие как эпилепсия, деменция и ишемический инсульт, увеличивают риск пневмонии, вероятно, через повышенный риск аспирации [242]. Факторами риска, связанные со стилем жизни, являются курение, употребление напитков, содержащих этиловый спирт, хроническое недоедание и неадекватная гигиена полости рта, что также способствует повышению вероятности внебольничной пневмонии [202]. Риск развития грамтрицательной инфекции усиливается наличием структурных поражений легких, недавним использованием антибиотиков и кортикостероидов [140, 174]. В последнее время также было описано несколько генетических предрасположенностей к внебольничной пневмонии, в частности вариации в гене протоонкогенной тирозин-киназы FER, которая играет роль в регуляции клеточной адгезии, миграции и хемотаксиса, связанных с уменьшенным риском летальных

исходов от пневмонии [26, 44, 202]. Среди ведущих факторов риска тяжелого течения COVID-19 особое место занимают метаболические нарушения. Сахарный диабет повышает риск тяжелого течения в 2-3 раза, что связано с нарушением иммунного ответа и эндотелиальной дисфункцией. Ожирение также является независимым фактором риска, увеличивая вероятность тяжелого течения на 40% при каждом повышении ИМТ на 5 кг/м² [106, 165, 210, 225].

Установление диагноза пневмонии требует обнаружения рентгенологических индикаторов поражения легочной паренхимы [42, 43, 187, 221]. Визуальное представление пневмонии на рентгеновских снимках может значительно различаться. Несмотря на то, что компьютерная томография (КТ) признана эталонным методом для идентификации легочных инфильтратов, в амбулаторных условиях предпочтение отдается выполнению стандартных рентгенографических исследований грудной полости [32, 152, 187, 237]. Компьютерная томография предоставляет более широкие возможности для диагностики по сравнению с классической рентгеновской съемкой, однако она подвергает пациентов повышенному радиационному воздействию, не может быть осуществлена непосредственно в больничной палате и требует специализированной интерпретации, недоступной большинству клиницистов в режиме реального времени [221, 237]. Чувствительность простых рентгенограмм грудной клетки для выявления инфильтратов колеблется от 38% до 75% [253]. В контексте пандемии SARS-CoV-2 рентгенография грудной клетки не оправдала и не зарекомендовала себя как эффективный диагностический инструмент.

1.2. Особенности микроциркуляции при воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы

Сердечно-сосудистая система обладает многочисленными и разнообразными функциями в контексте физиологии и патологии организма [41, 184, 244]. В настоящее время признано безусловным, что дисфункции микроциркуляторного русла занимают значимое, а в отдельных случаях и ключевое положение в механизмах развития воспалительных реакций в бронхах и легочной ткани,

оказывая весомое влияние на течение и прогрессирование патологического процесса [33, 40, 220, 262].

Микроциркуляторный кровоток, включающий движение крови в сосудах с диаметром от 2 до 250 микрометров, таких как артериолы, прекапилляры, капилляры, венулы и лимфатические сосуды, представляет собой сложный процесс, включающий взаимодействие кровяных элементов, свертывающую систему крови, трансакапиллярный обмен и состояние сосудистой стенки вместе с периваскулярными структурами. Микроциркуляция представляет собой механизм, обеспечивающий поддержание гемодинамического и метаболического гомеостаза в организме [67, 70, 74, 146].

Общепатологические изменения, связанные с микроциркуляцией, могут быть классифицированы в три основные категории: внутренние сосудистые нарушения, аномалии сосудистой стенки и периферийные изменения [70, 117, 235]. Имеются убедительные доказательства, указывающие на микроциркуляторные нарушения в контексте любого воспалительного процесса в легких, независимо от его этиологии [227, 239]. Воспаление в легочной ткани вызывает преобразования в кровотоке мельчайших сосудов, что провоцирует развитие «капиллярной трофической недостаточности». Степень этих преобразований кровотока коррелирует с интенсивностью воспалительного процесса в легких и степенью гипоксемической или гиперкапнической дыхательной недостаточности [177, 218].

Уровень сосудистого тонуса определяется как интенсивность сократительной функции гладкомышечных элементов, составляющих стенки кровеносных сосудов, а также фазовым компонентом анатомической сократительной активности [29, 140]. Регуляция сосудистого тонуса в нормальных условиях осуществляется эндотелиальными клетками за счет выработки синтазы оксида азота (NO-синтазы, NOSs) [193, 215]. Это означает, что эндотелиальные клетки играют ключевую роль в модуляции сосудистого тонуса, выделяя оксид азота (NO) [211].

Периваскулярный отек, петехиальные геморрагии, неоднородность в размерах кровеносных путей, спазмы артериол, увеличение венул и капилляров,

замедление кровотока, эритроцитарная агрегация и дефицит кровообращения являются только некоторыми примерами разносторонних патологических изменений, происходящих в районе воспалительной активности при респираторных инфекциях [34, 101, 212, 213]. Объем и интенсивность этих патологических изменений оказываются в прямой зависимости от тяжести воспалительной реакции, а также присутствия гипоксических и гиперкапнических состояний [233, 234]. Отмечается, что подобные отклонения обычно обладают потенциалом к обратимости. Эффект от применяемого терапевтического вмешательства и окончательные клинические результаты в значительной степени определяются быстротой восстановления сбалансированности между вентиляцией и перфузией в легочной ткани [128, 236]. Скорейшее устранение таких диспропорций в ходе терапии предсказывает благоприятный исход лечения.

Зафиксирована прямая взаимосвязь между нарушениями микроциркуляции и реологическими параметрами крови в случаях пневмонии, что, по существу, могло бы создать предпосылки к развитию состояния гиперкоагуляции [260]. Изменения реологии крови становятся особенно выраженными в фазе активной инфекционной агрессии и постепенно утихают с ремиссией воспалительного процесса [230, 236].

Так, между микроциркуляторной динамикой крови в тканях и их метаболическим состоянием существует сложная взаимосвязь, которая особенно проявляется при воспалительных заболеваниях респираторного тракта, таких как внебольничная пневмония [208, 240]. Это подтверждает факт, что воспалительные изменения в легких влияют на микроциркуляцию, а взаимные нарушения микроциркуляции, в свою очередь, могут интенсифицировать воспалительные реакции [208]. Особо значимую роль в этом процессе играют эндотелиальные клетки капилляров легких, особенности структуры которых, включающие глобулярные элементы, связаны с активацией различных ферментов [246, 254]. Механизмы активации и ингибирования вазоактивных пептидов, циркулирующих через легочную микрососудистую систему, напрямую связаны с наличием гидролитических ферментов на внутренней поверхности эндотелия [183].

Функциональная роль эндотелия в микроциркуляции легких является комплексной, включающей дезактивацию серотонина и норадреналина, конверсию ангиотензина-I в ангиотензин-II, синтез факторов свертывания крови, создание интерлейкинов и других активных веществ [204, 251].

В последние десятилетия уделяется повышенное внимание изучению процессов миграции воспалительных клеток, включая нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты, из крови в фокусы воспаления в бронхолегочной системе, особо акцентируя на роли молекулярной структуры эндотелиальных клеток в регулировании этого процесса [241, 255, 258]. В фазе обострения бронхиальной астмы отмечается повышение контингента воспалительных клеток в слизистой оболочке бронхов, что сопряжено с усиленной экспрессией адгезионных молекул на эндотелиальных клетках посткапиллярных венул, таких как E-селектин и молекулы адгезии. В ответ на действие медиаторов и цитокинов создаются условия, облегчающие адгезию циркулирующих клеток к эндотелию [255, 258]. Эти научные исследования обогащают понимание молекулярных механизмов миграции воспалительных клеток при легочных заболеваниях и открывают перспективы для создания новых методик лечения и контроля за воспалительными реакциями в респираторном аппарате.

Из этого следует, что воспалительные состояния, поражающие респираторный тракт, способствуют возникновению обширного и интерактивного спектра патофизиологических процессов, которые включают систему кровообращения. Они отчетливо демонстрируют глубокую связь между воспалительными процессами в легких и сосудистыми ответами, оказывающими влияние на гемодинамику, кровоток в микрососудах и реологические характеристики крови [96, 110, 177].

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует человеческий организм, главным образом, благодаря своей способности связываться с эпителиальными клетками в ротовой и носовой полости [228, 240]. Инфекция, вызываемая данным вирусом, оказывает свое действие, распространяясь при помощи рецепторов, преобразующих фермент ангиотензина II (ACEII), которые локализуются не только в респираторном тракте,

но и в других тканях, включая кожу, а также артериальный и венозный эндотелий [174]. Это может приводить к серьезным последствиям, наряду с респираторными осложнениями [209].

Патофизиологические механизмы, связанные с инфекцией COVID-19, затрагивают ключевые системы организма, отвечающие за поддержку стабильного внутреннего состояния. Непосредственное воздействие гипервоспалительных реакций, индуцируемых SARS-CoV-2, провоцирует высвобождение эндогенных химических соединений, влияющих на сосудистый гемостаз [204, 251]. Релиз прокоагулянтных факторов и воспалительных цитокинов напрямую воздействует на коагуляционную систему крови и свертываемость, способствуя развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что ведет к образованию тромбоэмболических состояний. Такие состояния могут оказывать разрушительное воздействие на различные тканевые структуры, особенно уязвимые к ишемии, такие как цереброваскулярные, пульмональные и кардиоваскулярные [186, 251].

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки осуществляется посредством взаимодействия с рецептором hACE2-R, который находится в разных тканях, включая легкие, сердце, гладкую мускулатуру кишечника, печень и почки, а также в иммунных клетках и эндотелии сосудов [249]. Эта взаимосвязь между вирусом и hACE2-R приводит к внутриклеточной локализации вируса и изменению плотности рецепторов в сосудистой ткани [207]. Этот процесс связан с деактивацией активности hACE2-R и накоплением ангиотензина II (Ang II), который провоцирует сокращение сосудов, вызывает профибротические и провоспалительные реакции, а также способствует развитию воспаления и фиброза тканей [189]. Интенсивное воздействие активированными макрофагами фенотипа M1 (IF- γ) воспалительных цитокинов, таких как IL-1 и IL-6, а также чрезмерная активация Ang II, сопровождаются активацией эндотелия, усилением проницаемости и увеличением экспрессии молекул адгезии, что способствует развитию состояния повышенной тромбообразовательной активности [195]. В дополнение наблюдается высвобождение других веществ, таких как ингибитор

активатора плазминогена (PAI), тканевой фактор (TF) и фактор фон Виллебранда (vWF), оказывающих воздействие на систему гемостаза и приводящих к изменениям. Это приводит к воспалению эндотелия, привнесению преадгезивных и протромботических свойств [201, 211]. Таким образом, указывается на непрекращающееся повреждение тканей, вызванное SARS-CoV-2, который проникает непосредственно в эндотелиальные клетки и способствует развитию эндотелиита [251].

В дополнение к респираторным осложнениям, у пациентов с COVID-19 зафиксирована широкая распространенность сердечно-сосудистых и полиорганных нарушений [242]. Инфекция вызывает реакцию эндотелиальных клеток, в результате которой запускается иммунный ответ с последующим высвобождением цитокинов. Это, вместе с эндотелиальной дисфункцией, может индуцировать повреждение микрососудов и стимулировать апоптоз [243]. Было также отмечено, что SARS-CoV-2 оказывает влияние на структуру эндотелиальных клеток [217]. Сведения из научной литературы показывают, что около 7% заразившихся COVID-19 испытывают поражение миокарда, и этот показатель может возрасти до 22% среди пациентов с тяжелой степенью заболевания [173, 248].

АСЕИ был идентифицирован и в тканях глаза, в частности в роговице, конъюнктиве, водянистой влаге и сетчатке. Было проведено исследование динамики микроциркуляции сетчатки с использованием оптической когерентной томографии у пациентов с COVID-19 [233].

Также было обнаружено, что вирус SARS-CoV-2 присутствует в слезной жидкости пациентов, страдающих COVID-19, а, кроме того, у бессимптомных носителей, и был выделен с использованием методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени из сетчатки умерших пациентов [233]. Предполагается, что за полиоргannую недостаточность при тяжелых формах заболевания отвечают как разрушение микрососудистого эндотелия, так и повышенное производство цитокинов, известное как «цитокиновый шторм». Посмертные изыскания демонстрируют содержание вирусной РНК в

эндотелиальных клетках почек и усиление воспалительного инфильтрата в тканях других органов, что подтверждает присутствие эндотелиита [198].

Не подвергается сомнению, что сосудистый эндотелий выполняет ключевую роль в регулировании тонуса кровеносных сосудов и поддержании гематоретинального барьера. Эндотелиальная дисфункция может индуцировать микрососудистую ишемию, задействуя механизмы, связанные с вазоконстрикцией и воспалительными процессами [173, 248]. Исследования показали значительные нарушения в микроциркуляции сетчатки у больных COVID-19, преимущественно в областях высокой метаболической активности. Эти результаты свидетельствуют о микрососудистых поражениях, связанных с SARS-CoV-2, и могут указывать на долгосрочные сосудистые эффекты заболевания. Тем не менее, исследователи не уверены в долговременности наблюдаемых изменений и выражают необходимость продолжения исследований для определения траектории этих васкулярных нарушений в более длительной перспективе [185].

Эндотелиальная дисфункция, занимающая ключевую позицию в регулировании тонуса кровеносных сосудов и сохранении стабилизирующего состояния в организме, может приводить к критическим последствиям, например к поражению микрососудистой сети [204, 251]. Заболевание COVID-19 проявляется как системная патология, затрагивающая микрососуды по всему организму [233]. Наблюдаемые изменения в микрососудистой структуре фиксируются как в дермальном слое, так и в микроциркуляции области под языком, включая неравномерность кровотока, замедление его движения и альтерацию клеточных мембран эритроцитов [219].

Таким образом, детальное исследование микроциркуляторного кровотока у пациентов, пораженных вирусом SARS-CoV-2, является весомым фактором в анализе механизмов развития осложнений и в прогнозировании исхода данного инфекционного процесса.

1.3. Лазерная доплеровская флоуметрия и фотоплетизмография в диагностике нарушений периферической микроциркуляции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Необходимо особое внимание уделять своевременной диагностике состояния периферической микроциркуляции у пациентов с внебольничной пневмонией, в том числе вызванной COVID-19, так как микрососудистые нарушения могут коррелировать с тяжестью заболевания [14, 82]. Эндотелиальная дисфункция и связанные с этим сдвиги в микроциркуляции, индуцированные COVID-19, могут оказать значительное влияние на исход острой стадии заболевания, что документально подтверждается в медицинской литературе [204, 248]. Исследования подчеркивают значимость выявления связи между эндотелиальной дисфункцией, микрососудистыми изменениями и степенью выраженности COVID-19, подчеркивая необходимость их наблюдения и оценки для эффективного прогнозирования и лечения заболевания [108].

Это приводит нас к пониманию ключевой роли, которую играет изучение влияния COVID-19 на микроциркуляцию [180, 211]. Проведение оценки микроциркуляции может сталкиваться с рядом сложностей, обусловленных состоянием пациента и применяемым лечебным вмешательством. В качестве решения таких проблем и для повышения эффективности диагностики могут быть применены методы, такие как фотоплетизмография (ФПГ, PPG) и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ, LDF) [263].

Фотоплетизмография представляет собой доступный, неинвазивный и сравнительно бюджетный подход, который может служить отличным инструментом для измерения состояния периферической микроциркуляции и ее динамического мониторинга [15, 154]. Данный метод отличается удобством выполнения, не требует проведения инвазивных процедур и может быть реализован с использованием простого и доступного аппаратного обеспечения. Его применение позволяет проводить наблюдение за микроциркуляцией не только в условиях клиники, но и на расстоянии, что делает фотоплетизмографию полезным

инструментом для получения представления о микроциркуляторном статусе и прогнозирования возможного развития осложнений [135, 136].

Коллективом исследователей было осуществлено пионерское исследование, направленное на создание прогностических моделей на основе данных фотоплетизмографии у лиц, пораженных COVID-19 [218]. Работа охватывала анализ усредненных показателей различных параметров, к числу которых относились: частота сердцебиений (измеряемая в ударах в минуту), индекс жесткости артериальных стенок (ИЖАС) периферических сосудов (выраженный в процентах), возраст сосудистых стенок (указанный в годах), индекс уровня стресса, степень насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови (также в процентах), а также тип пульсовой волны [212].

Данные результатов исследования подтверждают предыдущие выводы исследований, связанных с воздействием COVID-19 на микроциркуляцию [261]. Они демонстрируют четкие признаки «демпфирующего» эффекта в микроциркуляции, что, в свою очередь, может являться индикатором сужения микрососудов в результате нарушения функций эндотелия и воздействия массивного высвобождения цитокинов, индуцируемого вирусной инфекцией SARS-CoV-2. В дополнение, было замечено изменение в других аспектах микроциркуляции, таких как плотность сосудов, индекс гетерогенности, функциональная плотность капилляров, индекс микроциркуляторного потока, скорость движения эритроцитов, а также колебание уровней артериального давления, которые были ассоциированы с проявлениями COVID-19 [120]. Исследование также подтвердило эффективность применения анализа фотоплетизмографических сигналов (PPG) для диагностики и мониторинга состояния больных COVID-19 в условиях интенсивной терапии. Сигналы PPG использовались для выявления критических пороговых значений и аномалий амплитуды сигнала, что способствовало эффективному контролю за динамикой состояния пациентов с различной степенью заболевания, в том числе на расстоянии [166]. Эти находки подчеркивают критическую важность анализа микроциркуляции и применение методик, на примере фотоплетизмографии, для

обширной оценки и мониторинга клинического статуса больных COVID-19, а также выявления степени тяжести заболевания.

Одно из научных исследований открыло путь использования микроциркуляторного анализа при помощи фотоплетизмографического сигнала для триажа и сортировки больных, страдающих COVID-19 [218]. Основополагающую значимость играет анализ фотоплетизмографических волн, поскольку вирусная инфекция SARS-CoV-2 в состоянии вызвать резкие колебания в состоянии периферической микроциркуляции, особенно у больных с тяжелым течением болезни [166]. Особую ценность фотоплетизмографии заключается в том, что это малозатратный, неинвазивный и быстрый метод, который можно применять непосредственно у постели пациента. Эти качества могут усилить интерес организаторов здравоохранения и клиницистов к данной методике, особенно в разгар очередной пандемической волны потенциально тяжелой острой респираторной инфекции, подобной COVID-19 [197]. Мультиэкспоненциальная модель, введенная в контексте данного исследования, иллюстрирует выдающуюся способность к идентификации физиологических колебаний, вызванных COVID-19, в частности у пациентов с уровнем заболевания средней тяжести [212].

Лазерная доплеровская флоуметрия представляет собой инструментальный метод для оценки состояния периферической микроциркуляции, который обладает множеством несомненных преимуществ. К таковым относят его неинвазивный характер, полную безопасность для субъекта исследования, легкость в использовании, а также способность немедленно отображать васкулярные дисфункции при высокой чувствительности устройства. Эта методика позволяет осуществлять диагностику не только в однократном порядке, но и в серии последовательных измерений [70]. Лазерная доплеровская флоуметрия открывает возможность анализировать колебания перфузии тканей, которые характеризуются различной частотой и амплитудой изменений [145]. Поток крови в микроциркуляторном русле характеризуется не столько устойчивостью, сколько непостоянством как во временном, так и в пространственном измерениях. Циклические изменения тканевого кровотока служат индикатором базового

физиологического механизма – адаптации кровоснабжения к текущим метаболическим потребностям [65]. Сведения, собранные с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, открывают новые перспективы для более углубленного понимания механизмов, влияющих на нарушение микроциркуляции [202]. К тому же методика обеспечивает достоверные показатели, на основании которых возможно отслеживание эффективности лечебных вмешательств [252]. Применение лазерной доплеровской флоуметрии, в том числе подходы спектрального амплитудно-частотного анализа, точного вейвлет преобразования и вейвлетного анализа, обеспечивает возможность детализированного рассмотрения механизмов, регулирующих кровотоки в микрососудистой системе, тем самым открывая широкие горизонты для исследовательских изысканий в этом направлении [75]. Микроциркуляторная система поддается модуляции кровотока в результате активных и пассивных колебаний сосудистой стенки. Активные ритмы связаны с метаболической (эндотелиальной), нейрогенной и миогенной активностью механизмов регуляции. Также не стоит забывать, что не менее значимую роль в модуляции микроциркуляторных процессов играют пассивные факторы, в числе которых сердечные и дыхательные циклы [79].

В результате проведенного аналитического исследования системного характера нарушений микрососудистого эндотелия и связи таковых с тяжестью проявлений COVID-19, осуществленного при помощи методов лазерной доплеровской перфузионной визуализации и анализа уровней цитокинов и хемокинов, были зафиксированы следующие данные: функция вазодилатации микрососудов, зависящая от состояния эндотелия, оказалась подавленной, в то время как концентрация сывороточных цитокинов и хемокинов, играющих роль в контроле сосудистой функции и воспалительных процессов, выявлена в повышенных значениях [254].

Результаты лазерной доплеровской флоуметрии позволяют определить несколько гемодинамических типов микроциркуляции, среди которых можно выделить нормоциркуляторный, гиперемический, спастический и застойно-стазический [29, 56]. Нормоциркуляторный тип микроциркуляции – характерен для

лиц, находящихся в состоянии, при котором периферический кровоток функционирует без нарушений. Гиперемический тип микроциркуляции свидетельствует о повышенном притоке крови в микрососудистое русло. Спастический тип возникает, когда приток крови в микроциркуляцию снижается из-за спазмов приносящих сосудов. Застойно-стазический тип микроциркуляции характеризуется замедлением скорости кровотока и стазами, особенно в посткапиллярах и венах [46]. Существенное клиническое значение при определении и оценке эффективности медикаментозных препаратов и других лечебных методов имеет дифференцированный подход к классификации нарушений микроциркуляции. Он может быть полезен при определении времени начала антитромботической терапии у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [89].

За прошедшее десятилетие техника лазерной доплеровской флоуметрии набрала обширную популярность и стала широко использоваться как в клинических, так и экспериментальных исследованиях. Ее применение охватывает обширную диагностику и мониторинг терапевтического воздействия в таких областях, как кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, ревматология, дерматология, стоматология, эндокринология и гастроэнтерология [70]. В области пульмонологии были отмечены исследования, применяющие лазерную доплеровскую флоуметрию с целью выявления дисфункций периферической микроциркуляции и подтверждения результативности внутривенной лазерной терапии при бактериальной внебольничной пневмонии [180]. Есть исследования, демонстрирующие модификации периферической микроциркуляции по данным фотоплетизмографии у больных с хроническими обструктивными легочными заболеваниями [67, 71].

Опираясь на собранный опыт, можно предполагать, что лазерная доплеровская флоуметрия обладает значительным потенциалом в выявлении нарушений периферической микроциркуляции, связанных с патологическими состояниями респираторных органов, что расширяет перспективы использования данного метода в пульмонологической диагностике [70, 87]. При этом одной из

главных целей данного метода, равно как и фотоплетизмографии, является прогнозирование риска возникновения осложнений при внебольничной пневмонии, включая осложнения, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2 [154, 166].

1.4. Особенности клинического течения постковидного синдрома

Клинические проявления COVID-19 манифестируются широким диапазоном симптомов, начиная от их полного отсутствия и заканчивая критическими состояниями, повлекшими за собой летальный исход [48, 59, 77, 162, 188]. Вызывающий заболевание вирус SARS-CoV-2 преимущественно проникает в организм через респираторные пути, однако способен оказать патогенное воздействие на неврологическую, сердечно-сосудистую и гастроэнтерологическую системы [16, 52, 76, 105, 112, 115]. Определенная часть пациентов страдает от постоянной утомляемости, плохой переносимости физических нагрузок, одышки, болезненных ощущений и когнитивных нарушений, продолжающихся после начала инфекции [1, 84, 163, 176].

– Постковидный период включает продолжающийся COVID-19 (долгий COVID-19) и постковидный синдром [49, 231, 162]. В октябре 2020 года Национальный институт здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) предложил такую классификацию, которая актуальна и в настоящий момент:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 недель);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма) [234].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) формулирует, что постковидный синдром затрагивает людей с подтвержденным или предполагаемым заражением SARS-CoV-2, обычно начинается через три месяца по

прошествии инфекции и длится более двух месяцев и не имеет других объяснений симптомов [113, 149, 230, 234].

Эти дефиниции подчеркивают многослойность и полиморфизм постковидного синдрома, имеющего разные последствия для здоровья населения.

Постковидный синдром характеризуется наличием множества симптомов, затрагивающих различные органы и системы, и требует длительного наблюдения для определения оптимальных методов терапии [8, 37, 97, 148, 179, 250, 259]. Сейчас, по меньшей мере, 65 миллионов людей по всему миру столкнулись с постковидным синдромом [224]. Исследование ряда ученых указывает на распространенность постковидного синдрома, затрагивающего примерно 50-70% пациентов, прошедших госпитализацию, 10-30% пациентов на амбулаторном лечении и 10-12% вакцинированных лиц [45, 172, 224]. Постковидный синдром оказывает значительное влияние на жизненный уровень больных, снижая качество жизни, что акцентирует важность разработки действенных лечебных подходов для коррекции данной проблемы в сфере мирового здравоохранения.

Развитие постковидного синдрома связано с несколькими путями, включая персистенцию вируса, активацию иммунной системы, вызванную суперантигеном SARS-CoV-2, и аутоиммунитетом [13]. Исследователи также выдвинули гипотезу, что повреждение эндотелия, нарушение регуляции иммунной системы и гиперкоагуляция из-за тромбоза могут способствовать возникновению долгосрочных проблем [11]. Существуют различные гипотезы о возникновении постковидного синдрома:

- иммунная система переходит в режим перегрузки после первоначальной вирусной инфекции, вызывая хроническое воспаление, которое повреждает несколько органов;
- присутствие вируса в органах, таких как желудок, или реактивация дремлющих инфекций, таких как вирус Эпштейна-Барр (EBV), может быть причиной стойкого воспаления;
- аутоиммунитет, вызванный COVID-19, заставляет антитела атаковать ткани организма;

– микрокоагулянты, вызывающие хроническое воспаление, тромбоз и коагулопатия [172, 224].

Многообразие исследований продемонстрировало, что последствия COVID-19 могут длительно влиять на различные органы и системы, включая кардиологическую, гастроэнтерологическую, урологическую, гематологическую [32, 128, 151, 211]. Протромботические изменения, выработка воспалительных цитокинов и легочная эндотелиопатия – все это может играть роль в сложном процессе, лежащем в основе этих хронических симптомов [204, 248].

По данным когортного исследования такие симптомы как усталость, проблемы со сном, беспокойство и депрессию, пациенты, перенесшие COVID-19, отмечали через 6 месяцев после острой инфекции [143]. Ретроспективное многоцентровое когортное исследование предположило, что эти последствия могут сохраняться в течение года после острой инфекции и выписки из больниц [230].

Недавнее исследование показало, что выжившие, которые были госпитализированы из-за COVID-19, испытывали распространенные симптомы и проблемы с болью или дискомфортом, а также тревогу или депрессию даже через два года после первоначального заражения, по сравнению с контрольной группой в лонгитюдном когортном исследовании [16]. Исследователи из Испании оценили различия в длительных симптомах COVID-19 у госпитализированных и не госпитализированных пациентов через два года после их острой инфекции, которые показали, что по крайней мере один длительный симптом COVID-19 сохранялся у 59,7% госпитализированных пациентов и 67,5% не госпитализированных пациентов в перекрестном когортном исследовании [114]. В другом исследовании наблюдались пациенты с COVID-19, поступившие в больницы во время начальной волны пандемии. В проспективном когортном исследовании до 84% пациентов заявили, что они продолжали испытывать когнитивные, сенсомоторные симптомы и усталость через 24 месяца после острой инфекции [7]. Согласно метаанализу, более половины перенесших коронавирусную инфекцию сообщили по крайней мере об одном долгосрочном

симптоме в течение 12 месяцев после острой фазы, включая отклонения в тестах функции легких, неврологические симптомы, такие как когнитивные нарушения и потеря памяти, и психические проблемы [16, 25].

Недавние исследовательские работы подчеркивают важные дифференциации в зависимости от конкретного вирусного штамма при остром эпизоде и последующей подверженности к длительному течению COVID-19. Одно наблюдательное исследование в формате «случай–контроль», охватившее свыше 90000 участников, обнаружило повышенную долю продолжительных форм COVID-19 среди тех, кто заразился дельта-вариантом по сравнению с теми, кто столкнулся с омикрон-вариантом, независимо от статуса вакцинации [7]. К тому же, у лиц, переболевших историческим вариантом вируса и имевших более тяжелое течение болезни, вероятность перехода в состояние длительного COVID-19 оказалась выше по сравнению с пациентами, инфицированными более поздними вариациями такими как альфа, дельта или омикрон, или имевшими более мягкие формы заболевания [167].

Было отмечено, что пациенты, пораженные вирусом первых вариантов, были в старшей возрастной группе и имели большее количество сопутствующих патологий, что повышало их подверженность осложнениям при COVID-19 и последующему возникновению длительных симптомов в сравнении с более молодыми пациентами и теми, кто столкнулся с заболеванием, вызванным поздними вариантами вируса [174]. В то же время, данное исследование не выявило значительных различий в социально-демографических данных, таких как возраст, пол или этническая принадлежность, и риске развития постковидного синдрома [244].

Несколько исследований показали несоответствие в распространенности длительного периода COVID-19 во всем мире, при этом наибольшее число зарегистрированных случаев заболевания приходится на Азию, за которой следуют Европа и Америка [119]. Более того, похоже, что существует небольшая разница между госпитализированными и не госпитализированными пациентами с COVID-19, подверженными риску развития затяжного COVID-19. Самый высокий риск

смертности и постострых последствий COVID-19 наблюдался у госпитализированных в отделения интенсивной терапии пациентов, за которыми следовала обычная госпитализация в палату и амбулаторное лечение [31].

Наиболее частые последствия, о которых сообщалось в нескольких исследованиях, связаны с кардиореспираторной системой, за которыми следуют гематологические и неврологические нарушения [17]. Начальные симптомы затяжного COVID-19 преимущественно включают усталость и одышку у 50% пациентов, за которыми следуют мышечная слабость, сердцебиение, боль в грудной клетке или беспокойство и когнитивные нарушения различной степени [118, 190]. Трудности с концентрацией внимания или нарушение сна из-за тревоги и депрессии, вызванные потенциальным гипометаболизмом мозга, гипоперфузией коры головного мозга или нарушениями структуры и функциональных связей мозга, являются некоторыми из неврологических последствий, которые пережившие COVID-19 испытывают после острого эпизода, приводя к повышенной утомляемости и неспособности продолжать нормальную деятельность [35, 50, 118, 190].

В некоторых исследованиях удалось выявить различия с точки зрения дебюта затяжных симптомов COVID-19 и их продолжительности. Согласно недавнему метаанализу 63 исследований, в первые 3-6 месяцев, помимо усталости и одышки, у выздоравливающих пациентов с COVID-19 наблюдались различные уровни трудностей с концентрацией внимания и нарушения сна, тогда как в период с 6 по 9 месяцев у пациентов с длительным периодом COVID в основном отмечалось снижение работоспособности [226]. Через год преобладающими симптомами были усталость, одышка, нарушение сна, мышечные боли или слабость [264].

Таким образом, постковидный синдром все более утверждается в медицинской практике как новая клиническая реальность, связанная с последствиями инфекции SARS-CoV-2 [28]. Несмотря на то, что имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на благоприятный прогноз для большинства людей, переживших постковидный синдром, существует неотложная потребность в продолжении тщательного и длительного мониторинга этих пациентов. Это

необходимо для всестороннего осмысления клинического спектра заболевания и изучения его долгосрочных последствий [156, 199].

1.5. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с постковидным синдромом

Разнообразные методики анализа функции легких, включая спирометрию, составляют фундамент диагностического процесса для многих легочных патологий, в том числе хронической обструктивной болезни легких, рестриктивных заболеваний легких и бронхиальной астмы [73, 141], а также считаются неотъемлемыми для мониторинга эффективности фармакотерапии [193]. Тем не менее, исследование вентиляционной способности легких у пациентов с внебольничными пневмония проводится в исключительных случаях [58, 141].

С распространением новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) весь мир столкнулся с чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, в которой из-за большого числа случаев заражения и неопределенности в отношении инфекции многие страны были вынуждены отказаться от проведения спирометрии, за исключением неотложных случаев [63]. Однако спирометрия является незаменимым инструментом в диагностике причин одышки, развивающейся в рамках постковидного синдрома [170].

Примерно половина пациентов, выздоравливающих после COVID-19, сообщает о хронической одышке через 2-3 месяца после заражения [3, 126]. Одышка служит независимым фактором риска повышенного уровня заболеваемости и смертности в общей популяции, и ассоциируется со снижением функциональных возможностей и ухудшением качества жизни, основанного на здоровье [254]. Этот комплексный и многогранный симптом может приводить к цепной реакции избегания физической активности, дезадаптации и, в итоге, к утрате способности выполнять основные ежедневные задачи [109].

В настоящее время остается неясной судьба людей, переживших COVID-19 и испытывающих длительные последствия в виде постоянной одышки, и не

исключено, что они могут столкнуться с этой негативной динамикой. Следовательно, требуются дальнейшие исследования для понимания механизмов появления продолжительной одышки у выживших после COVID-19 и разработки подходов к ведению таких пациентов после перенесенной инфекции [29, 237].

Исследование, проведенное группой авторов, имело целью изучение физиологических механизмов постоянной одышки у пациентов после COVID-19 [222]. Пациенты с различной степенью тяжести COVID-19, отмечавшие стойкие симптомы, сохраняющиеся после нормализации общего состояния, среди которых была одышка, прошли тестирование функции внешнего дыхания и 6-минутной ходьбы между 30 и 90 днями после появления острых симптомов COVID-19 [20, 225]. Согласно данному исследованию, направленному на сравнение физиологических механизмов у пациентов с постоянной одышкой и без нее, у пациентов с персистирующей одышкой были значительно более низкие показатели ФЖЕЛ ($p = 0,03$), ОФВ1 ($p = 0,04$), расстояние в тесте 6-минутной ходьбы (% от прогнозируемого, $p = 0,03$) и насыщение кислородом в конце тренировки ($p < 0,001$), а также более высокие оценки одышки и усталости по шкале Borg 0-10 ($p < 0,001$) [158, 222].

Одышка является распространенным постоянным симптомом при различной степени тяжести COVID-19 [149, 156]. У пациентов с персистирующей одышкой были большие изменения на спирографии, сниженная функциональная способность и повышенная десатурация при физической нагрузке. Это указывает на наличие подлинного физиологического механизма, который может объяснить постоянную одышку после COVID-19 [20, 136].

Следует заметить, что у части пациентов одышка сохранялась несмотря на восстановление показателей легочного газообмена. Патофизиологические механизмы этого феномена имеют многофакторный генез и обусловлены, в первую очередь, поражением аэрогематического барьера в виде диффузного альвеолярного повреждения в острую фазу и тромбозом сосудов микроциркуляторного русла [204, 248]. Высказывается предположение, что одышка связана с поражением не только альвеолярного звена, но и терминальных бронхиол. Вирусные частицы при

COVID-19 при проведении электронной микроскопии обнаруживаются в эпителии слизистой оболочки дистальных дыхательных путей, что может приводить к бронхолиту, уменьшению диаметра дыхательных путей и их гиперреактивности [167, 214].

В литературе обсуждается возможность поражения мелких дыхательных путей и продолжающегося воспаления в них [142, 184]. В работе A.J. Lopes et al. по оценке результатов импульсной осциллометрии ($n = 59$) отмечено изменение значения индекса поражения малых дыхательных путей ($R4-R20$) $> 20\%$ почти в $\frac{2}{3}$ случаев через ≥ 2 мес. и в $\geq 50\%$ случаев – через 5 мес. с выраженным снижением этого показателя во времени [212]. По данным исследования G. Scaramuzzo et al. ($n = 33$) оценивалось сопротивление дыхательных путей с помощью импульсной осциллометрии, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и региональная неоднородность вентиляции при электроимпедансной томографии у пациентов 2 групп (с одышкой и без таковой) через 1 год после выписки из стационара [241]. Согласно результатам импульсной осциллометрии, статистически значимых изменений в резистивности дыхательных путей, а также в уровнях фракционированного выдыхаемого оксида азота (FeNO) не обнаружено. Тем не менее, наблюдается нарушение паттерна региональной вентиляции и ее более гетерогенное распределение, как в спокойном состоянии, так и при выполнении принудительного дыхания. Предполагается, что эти изменения могут частично способствовать сохраняющейся одышке у пациентов [86, 119].

Таким образом, анализ параметров функции внешнего дыхания может выступать эффективным прогностическим средством для определения развития осложнений новой коронавирусной инфекции [3, 39, 103, 262].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика базы и объекта исследования

Диссертационное исследование было проведено в период с 2020 по 2024 года на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Благовещенск) (заведующий кафедрой – В.В. Войцеховский, д-р мед. наук, профессор).

В проспективное исследование включены пациенты, обратившиеся на амбулаторный прием с симптомами ОРВИ и подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2.

Клинической базой для исследования было терапевтическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Городская поликлиника № 4» (г. Благовещенск).

Все исследования проводились с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и правилам клинической практики в РФ, утвержденными приказом Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 года.

Диссертационное исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 8 от 23.09.2024 г.). У каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на проведение обследования и лечение. Была разработана специальная карта, в которую вносились данные анамнеза и результаты проведенных исследований.

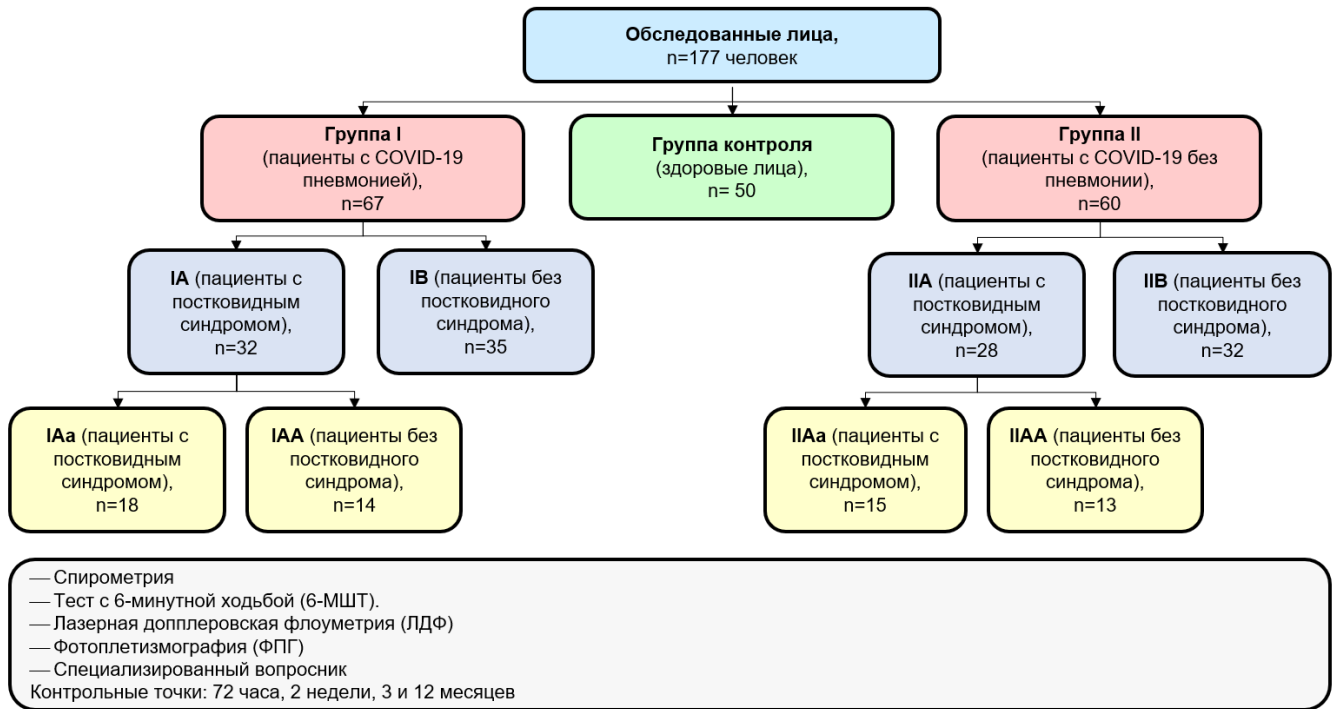


Рисунок 1. Дизайн исследования

Объектом наблюдения были 177 человек, находившихся на амбулаторном лечении в Городской поликлинике №4 и практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу.

Первую группу составили пациенты с нетяжелым течением (КТ I) пневмонии вирусной (COVID-19) этиологии – 67 человек (группа I), вторую группу – пациенты с подтвержденным SARS-CoV-2 и поражением только верхних отделов дыхательных путей (60 человек) (группа II), третью – практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой – 50 человек (группа контроля). В ходе исследования пациенты первой и второй группы были разделены на IA (32 человека), IB (35 человек), IIA (28 человек) и IIВ (32 человека) – в зависимости от формирования постковидного синдрома. Через 12 месяцев пациенты с ранее имеющимся постковидным синдромом также были поделены на подгруппы – IAa, IAA, IIAa и IIAA – в зависимости от сохранения признаков постковидного синдрома (рисунок 1).

Обязательным было обнаружение антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и/или ротоглотки, выявленное методом полимеразной цепной реакции

(ПЦР), наличие клинической симптоматики респираторного заболевания, при наличии КТ-признаков вирусной пневмонии на фоне типичной клинической картины (включение в группу I) и эпидемиологического анамнеза, отсутствие бактериального инфекционного агента по данным микробиологического исследования мокроты. Все исследования проводились в специально оборудованном кабинете функциональной диагностики с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований. Лабораторные исследования выполнялись в клиничко-диагностической лаборатории ГАУЗ АО "Городская поликлиника №4", ПЦР-диагностика - в ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в Амурской области".

Критериями включения в основные группы были:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Обнаружение антигена SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и/или ротоглотки, выявленное методом ПЦР.
3. Отсутствие соматической патологии в фазе обострения во время проведения обследования.
4. Индекс массы тела 18,5-25 кг/м².
5. Информированное согласие на обследование.

Критериями включения в контрольную группу были:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Отсутствие респираторных инфекций во время проведения обследования.
3. Отсутствие соматической патологии в фазе обострения во время проведения обследования.
4. Индекс массы тела 18,5-25 кг/м².
5. Информированное согласие на обследование.

Критерии невключения:

1. Возраст младше 18 лет и старше 65 лет.
2. Пациенты с тяжелой внебольничной пневмонией вирусной (COVID-19) этиологии.
3. Анемический синдром, выявленный до возникновения внебольничной пневмонии.

4. Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе врожденные.
5. Наличие хронических неспецифических заболеваний легких.
6. Обострение хронических неинфекционных заболеваний.
7. Наличие специфических заболеваний бронхолегочной системы: туберкулез, опухоли, саркоидоз, фиброзирующий альвеолит.
8. Внелегочные очаги инфекции.
9. Наличие инфекций, передающихся половым путем.
10. Курение в период наблюдения и в анамнезе.
11. Индекс массы тела меньше $18,5 \text{ кг/м}^2$ и больше 25 кг/м^2 .
12. Отказ пациента от включения в исследование или проведение определённых протоколом методов обследования.

Все пациенты, включенные в исследование, были жителями г. Благовещенска и подобраны по принципу «копия-пара». Это значит, что они были сопоставимы по возрасту, полу и социальному статусу.

Распределение обследуемых пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 1. Из полученных данных следует, что основную долю составляли мужчины трудоспособного возраста.

Таблица 1 – Распределение обследуемых пациентов по возрасту и полу

| Показатели | | Группа контроля, n=50 | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Тестовая статистика |
|--------------|-----|-----------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------|
| Возраст, лет | | 43,0 [38,8; 47,0] | 41,0 [38,0; 47,0] | 42,0 [36,3; 48,0] | H=0,47, df=2 p=0,79 |
| Пол | муж | 58,0% (29/50) | 55,2% (37/67) | 55,0% (33/60) | $\chi^2=0,12$, df=2, p=0,9 |
| | жен | 42,0% (21/50) | 44,8% (30/67) | 45,0% (27/60) | |

У некоторых пациентов отмечались сопутствующие заболевания, однако они находились вне стадии обострения и не могли быть причиной изменений в исследуемых показателях. Распределение сопутствующих заболеваний среди пациентов представлено в таблице 2. При анализе данных таблицы 2, отмечается отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах.

Таблица 2 – Сопутствующие заболевания у пациентов исследуемых групп

| Заболевание | Группа 1 n=67 | Группа 2 n=60 | Тестовая статистика |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------------|
| Хронический гастрит | 26,9% (18/67) | 25,0% (15/60) | $\chi^2=0,06$ p=0,8 |
| Хронический панкреатит | 11,9% (8/67) | 11,7% (7/60) | $\chi^2=0,22$ p=0,9 |
| Хронический холецистит | 13,4% (9/67) | 13,3% (8/60) | $\chi^2=0,01$ p=0,9 |
| Остеохондроз позвоночника | 28,4% (19/67) | 30,0% (18/60) | $\chi^2=0,04$ p=0,8 |
| Без сопутствующей патологии | 19,4% (13/67) | 20,0% (12/60) | $\chi^2=0,01$ p=0,9 |

В ходе проведения исследования были выделены 4 контрольные точки обследования пациентов: при первичном осмотре (первые 72 часа от начала заболевания), через 2 недели от начала заболевания, через 3 месяца и через 12 месяцев от начала заболевания.

Всем пациентам через 3 и 12 месяцев от начала заболевания было предложено заполнить вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, разработанный Междисциплинарным советом экспертов [159].

В структуре анкеты выделено 2 раздела. Первый из них состоит из 4 вопросников и направлен на сбор общей информации о перенесенной коронавирусной инфекции, анамнезе жизни и вредных привычках пациента. Центральную часть этой части анкеты представляет валидированный вопросник Всемирной медицинской ассоциации, позволяющий уже на начальном этапе заполнения выделить ведущий симптомокомплекс заболевания.

Второй раздел включает вопросы, направленные на выявление возможных признаков заболевания различных органов и систем, и структурирован на главы, посвященные скринингу симптомов со стороны органов дыхания (3 анкеты), сердечно-сосудистой (3 анкеты) и эндокринной (1 анкета) систем, неврологических и психических нарушений (2 анкеты), заболеваний кожных покровов (1 анкета). Общее количество вопросов первого и второго разделов составляет 139.

Согласно результатам данного вопросника, все пациенты группы I и группы II были разделены на следующие подгруппы: подгруппа IA – пациенты, перенесшие COVID-19 пневмонию с сохраняющимися симптомами, интерпретированными как постковидный синдром (32 человека); подгруппа IB – пациенты, перенесшие COVID-19 пневмонию без развития постковидного синдрома (35 человек); подгруппа IIA – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 с поражением только верхних дыхательных путей с сохраняющимися симптомами, интерпретированными как постковидный синдром (28 человек); подгруппа IIB – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 с поражением только верхних дыхательных путей без постковидного синдрома (32 человека). При повторной оценке вопросника через 12 месяцев пациенты IA и IIA подгрупп были разделены на дополнительные подгруппы: IAa (18 человек), IIAa (15 человек) – пациенты с сохраняющимися проявлениями постковидного синдрома и IIAA (14 человек), IIAA (13 человек) – пациенты без постковидного синдрома.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Стандартные общеклинические методы обследования

1. В ходе анализа анамнестических данных особое внимание уделялось выявлению возможной фоновой и сопутствующей патологии у пациентов, сведениям о принимаемых лекарственных средствах, наличию привычных интоксикаций. Выяснялось наличие контактов с лицами с признаками ОРВИ накануне заболевания.

2. Жалобы и клинические проявления, характерные для инфицирования вирусом SARS-CoV-2.

3. Общее физикальное обследование органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы. В рамках исследования был проведен общий физикальный осмотр, включающий обследование дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной систем. При осмотре учитывались следующие параметры: тип телосложения, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), состояние кожи и видимых слизистых оболочек. Также было

проведено стандартное онкологическое обследование для выявления возможных опухолевых процессов.

4. Клинико-лабораторное обследование. В ходе исследования было проведено клинико-лабораторное обследование, включающее ряд анализов и тестов: определение группы крови и резус-принадлежности, клинический анализ крови и биохимические исследования, анализ крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), HBs-антиген, антитела к вирусу гепатита С, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, исследование системы гемостаза, клинический анализ мочи.

5. Электрокардиография.

Обследование пациентов было проведено в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 916н [94].

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Мазки у обследуемых пациентов были взяты из респираторного тракта (назофарингеальные мазки и мазки из ротоглотки) в первые 72 часа от начала заболевания.

Молекулярно-биологический метод исследования. С целью определения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в качестве образцов использовался биоматериал, полученный из респираторного тракта: назофарингеальные мазки и мазки из ротоглотки. Качественное определение РНК SARS-CoV-2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выполнялось с использованием амплификатора Bio-Rad Real-Time CFX96 (Bio-Rad Laboratories Inc., США). Все исследования проводились в соответствии с инструкциями к прибору.

2.2.3. Функциональные и рентгенологические методы исследования

Для оценки состояния бронхолегочной системы проводилась спирометрия с использованием аппарата «Spirovit SP-1 (SCHILLER)» (Швейцария). Оценивались следующие параметры, отражающие функцию дыхательной системы: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ), максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅).

Для оценки функциональных резервов у пациентов использован 6-МШТ (шестиминутный шаговый тест), который проводился по методике Enright P.L. (2003 г.). По результатам пройденного расстояния во время 6-МШТ все пациенты отнесены к одному из следующих функциональных классов (ФК), каждый из которых соответствует определенному состоянию сердечно-сосудистой и респираторной систем:

I ФК – 426 – 550 м;

II ФК – 300 – 425 м;

III ФК – 150 – 299 м;

IV ФК – менее 150 м.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки пациентам с верифицированным SARS-CoV-2 проводилась на рентгеновском спиральном компьютерном томографе Optima 660 (General Electric Medical Systems, США).

2.2.4 Исследование состояния микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии

Для определения состояния микроциркуляторного русла использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛААК-02 (НПП «Лазма», Россия). Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) основан на использовании лазерного излучения для оптического неинвазивного зондирования тканей. При этом излучение рассеивается и отражается от движущихся эритроцитов в тканях.

Отраженный сигнал имеет доплеровский сдвиг частоты, который связан с движением эритроцитов, в отличие от отраженного сигнала от неподвижных компонентов ткани. Для проведения ЛДФ используется лазерное излучение с длиной волны 632 нм. Глубина зондирования составляет около 1 мм, что позволяет регистрировать кровотоки в микрососудах в объеме около 1 мм³ ткани. Полученный ЛДФ-сигнал дает информацию о концентрации эритроцитов, одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани, и об их скорости. По данным ЛДФ можно оценить примерное количество эритроцитов в зондируемом объеме, которое составляет около $3,4 \times 10^4$, одновременно находящихся в зондируемом объеме ткани (около 1 мм³) в коже человека. Следовательно, ЛДФ позволяет получить информацию о микроциркуляции и кровотоке в тканях на основе анализа лазерного излучения, рассеянного и отраженного от движущихся эритроцитов.

Комплекс ЛАКК-02 включает в себя несколько компонентов: диагностический прибор, встроенный волоконно-оптический зонд, калиброванные светофильтры, коммуникационный кабель для подключения к компьютеру, а также CD-ROM с программным обеспечением. Эта многофункциональная лазерная диагностическая система может работать в четырех режимах. В ходе исследования с использованием комплекса ЛАКК-02 проводится оценка микрогемодинамики с помощью канала ЛДФ. Для этого используется световой зонд, состоящий из трех моноволокон. Одно волокно используется для передачи лазерного излучения от комплекса ЛАКК-02 к объекту исследования, а два других – для приема рассеянного в тканях лазерного излучения. Рассеянное излучение, проходящее через волокна, регистрируется двухканальным фотоприемником. Электрические сигналы с фотодетектора поступают в блок обработки и анализа, где выделяется доплеровский сдвиг частоты в зарегистрированном сигнале. После обработки формируется выходной сигнал, который отображается на ЛДФ-грамме. Обработка зарегистрированных данных осуществляется с помощью специального программного обеспечения, поставляемого на CD-диске.

Для повышения объективности получаемых данных нами соблюдались условия стандартизации ЛДФ, предложенные European Contact Dermatitis Society (1994):

- Постоянная температура окружающего воздуха в помещении поддерживалась в диапазоне 21-24°C.
- Все записи доплерограмм проводились в одно и то же время суток, в утренние часы.
- За 12 часов до исследования пациентам было запрещено употребление пищи и вазоактивных препаратов, а также отменялись любые физиотерапевтические воздействия.
- Пациентам обеспечивался эмоциональный покой путем проведения психологических бесед в день проведения исследования.
- Для оценки состояния периферического кровотока использовалась нижняя треть передней поверхности предплечья (одинаковая точка расположения световодного зонда).

Исследование проводилось после нормализации температуры тела обследуемого.

При анализе доплерограмм оценивали следующие показатели: ПМ – параметр микрогемодициркуляции; ПМ_{оккл} – параметр микроциркуляции на фоне проведения окклюзионной пробы (пф.ед.); σ – среднее квадратичное отклонение (СКО) ПМ (пф.ед.); РК – резерв капиллярного кровотока (%); ИЭМ – индекс флуксуций (у.е.); А_э – амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне (у.е.); А_н – амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне (у.е.); рассчитываемых с помощью непрерывного Вейвлет-преобразования. Окклюзионная проба была проведена путем пережатия магистральных сосудов в течение 60 секунд. Все полученные показатели были записаны в протокол и внесены в электронную таблицу для последующего анализа.

2.2.5 Исследование состояния микроциркуляторного русла методом фотоплетизмографии

Для оценки состояния сосудистой системы была использована фотоплетизмограмма, записанная с помощью диагностического комплекса «АнгиоСкан-01 М». После записи результаты были обработаны с использованием программного обеспечения «АнгиоСкан Профессиональный 3.30.07».

При проведении фотоплетизмографии программа анализировала и регистрировала следующие показатели: среднее значение частоты пульса (уд/мин), ИЖАС периферических сосудов (%), возраст сосудистой стенки (лет), индекс стресса, насыщение кислородом артериальной крови (%), а также тип пульсовой волны.

2.2.6 Унифицированный вопросник для самостоятельного заполнения пациентом после перенесенного COVID-19

I. Структура анкеты

В структуру анкеты входит 2 раздела. Первый из них состоит из 4 вопросников и направлен на сбор общей информации о перенесенной коронавирусной инфекции, анамнезе жизни и вредных привычках пациента. Центральную часть этой части анкеты представляет валидированный вопросник Всемирной медицинской ассоциации, позволяющий уже на начальном этапе заполнения выделить ведущий симптомокомплекс заболевания.

Второй раздел включает вопросы, направленные на выявление возможных признаков заболевания различных органов и систем, и структурирован на главы, посвященные скринингу симптомов со стороны органов дыхания (3 анкеты), сердечно-сосудистой (3 анкеты) и эндокринной (1 анкета) систем, неврологических и психических нарушений (2 анкеты), заболеваний кожных покровов (1 анкета). Общее количество вопросов первого и второго разделов составляет 139.

II. Процедура заполнения анкеты

Каждому больному, перенесшему COVID-19, следует дать возможность ознакомиться с вопросами анкеты и дать заполнить ему в удобном для него варианте (на электронном или бумажном носителе)

Процедура заполнения сводится к предоставлению однозначных ответов на 139 вопросов, занимает не более 30 мин времени пациента.

III. Трактовка результатов вопросника

В ходе беседы с пациентом необходимо попросить прокомментировать заполненный вопросник.

Необходимо обращать внимание в первую очередь на положительные ответы, что позволит выделить ведущий симптомокомплекс постковидного состояния. В случае когда пациент при заполнении первичной анкеты указал на наличие симптомов одного из заболеваний, врачу рекомендуется углубить дополнительный скрининг при помощи вспомогательных шкал: оценки качества жизни (EQ-5D-5L, EuroQoL Group), нарушения сна (ISI, англ. Insomnia Severity Index), депрессии (PHQ-9, англ. Patient Health Questionnaire-9), тревоги (GAD-7, англ. Generalized Anxiety Disorder-7), стрессовых расстройств (PSS - шкала воспринимаемого стресса), когнитивных нарушений (MMSE, англ. Mini-Mental State Examination - Краткая шкала оценки психического статуса, или MoCA), других психических расстройств (SCL-90-R, англ. Symptom Check List-90-Revised), шкалы астенического состояния Л.Д. Малковой или многовекторного набора симптомов для оценки усталости (MFI-20 - субъективная шкала оценки астении), шкалы оценки словника ("языка") одышки, Анкеты Американского торакального общества "Тяжесть кашля и наличие мокроты" [155].

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Данные вводили и анализировали с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics 23.0 (США), следуя общим рекомендациям для медицинских и биологических исследований.

Нормальность проверяли с помощью критериев Шапиро–Уилка. Полученные данные не соответствовали нормальному распределению. Далее вычисляли медиану, 25 и 75 квартиль исследуемых параметров.

Для анализа качественных (категориальных) признаков в двух и более независимых группах применяли критерий Пирсона (χ^2). Если минимальное значение ожидаемого явления в диапазоне от 0 до 5 использовался точный критерий Фишера (F), при диапазоне 5-10 использовался χ^2 с поправкой Йейтса.

При попарном сравнении несвязанных количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни (U).

Сравнение номинальных признаков двух зависимых групп проводилось с помощью критерия Макнемара, трёх и более зависимых групп – с помощью Q-критерия Кокрена (Q). Если достигнутый уровень значимости меньше критического значения (0,05), можно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий между изучаемыми группами.

Для сравнения исследуемых трёх и более независимых групп по количественному признаку групп применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H). При выявлении статистически значимых различий при сравнении для более точного описания наблюдаемых тенденций использовался критерий Манна-Уитни при сравнении групп попарно.

Критерий Уилкоксона был использован для анализа динамики для связанных количественных параметров.

С помощью метода корреляционного анализа Спирмена проводился анализ взаимосвязи признаков внутри группы. Линейный коэффициент корреляции (r) оценивался следующим образом: $r = 1$ – очень сильная корреляционная связь; $r > 0,7$ – высокая зависимость; $r > (0,4-0,7)$ – средняя зависимость; $r > (0,05-0,4)$ – слабая корреляционная связь; $r < 0,05$ – корреляционная связь отсутствует. Различия во всех случаях считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционные сети создавались с использованием Metscape 3.1.3 (США), приложения к программной платформе Cytoscape 3.10.0 (США), а затем визуализировались и исследовались.

Многофакторный регрессионный анализ: в математическую модель включались показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с зависимым признаком. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с исходом, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

Оценка качества разработанной прогностической модели проводилась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с построением характеристической кривой. В качестве меры прогностической эффективности рассчитывали площадь под ROC-кривой (AUC - Area Under the Curve) с 95% доверительным интервалом. Для определения оптимального порога классификации (cut-off point), разделяющего пациентов на группы высокого и низкого риска развития постковидного синдрома, использовали индекс Юдена (J). Оптимальным считали пороговое значение, при котором индекс Юдена ($J = \text{Чувствительность} + \text{Специфичность} - 1$) принимал максимальное значение.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ИНФИЦИРОВАННЫХ SARS-COV-2

3.1. Сравнительная характеристика клинических проявлений COVID-19 в исследуемых группах

Обследовано 177 человек, находившихся на амбулаторном лечении в Городской поликлинике №4 и практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу.

Первую группу составили пациенты с нетяжелым течением (КТ I) пневмонии вирусной (COVID-19) этиологии – 67 человек (группа I), вторую группу – пациенты с подтвержденным SARS-CoV-2 и поражением только верхних отделов дыхательных путей (60 человек) (группа II), третью группу – практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой – 50 человек (группа контроля).

При первичном осмотре пациента (первые 72 часа от начала заболевания) проводились сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, с дальнейшим мониторингом субъективных симптомов и данных физикального осмотра в динамике через 2 недели от начала заболевания. Всем пациентам через 3 и 12 месяцев от начала заболевания было предложено заполнить вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, рекомендованный Междисциплинарным советом экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации [155].

Частота и структура клинических проявлений COVID-19 в исследуемых группах представлена в таблице №3.

Таблица 3 – Частота и структура клинических проявлений COVID-19 в исследуемых группах

| Симптомы/жалобы | | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Тестовая статистика |
|--|-------------|----------------|----------------------------------|----------------------------------|---|
| Дыхательная недостаточность | 72 часа | | 10,45% (7/67) | 0% (0/60) | F=0,01, p<0,05 |
| | 2 недели | | 0% (0/67) | 0% (0/60) | NaN |
| Оценка значимости динамических изменений | | | 60,0 p<0,001 | NaN | Критерий Макнемара |
| Показатели термометрии | 72 часа | <37,0С° | 0% (0/67) | 0% (0/60) | NaN |
| | | 37,0–37,9С° | 53,73% (36/67) | 56,67% (34/60) | $\chi^2=0,11,$ p=0,74 |
| | | 38,0–38,9С° | 40,3% (27/67) | 40% (24/60) | $\chi^2=0,001,$ p=0,973 |
| | | 39,0–40,0С° | 5,97% (4/67) | 3,33% (2/60) | $\chi^2=0,489,$ p=0,485 |
| | 2 недели | <37,0С° | 86,57% (58/67) | 86,67% (52/60) | $\chi^2=0,046,$ p=0,83 |
| | | 37,0–37,9С° | 13,43% (9/67) | 13,33% (8/60) | $\chi^2=0,003,$ p=0,958 |
| | | 38,0–38,9С° | 0% (0/67) | 0% (0/60) | NaN |
| | | 39,0–40,0С° | 0% (0/67) | 0% (0/60) | NaN |
| Оценка значимости динамических изменений | | | Q=183,099, p<0,001 | Q=171,280, p<0,001 | Критерий Кокрена |
| Кашель | 72 часа | непродуктивный | 73,13% (49/67) | 71,67% (43/60) | $\chi^2=0,034,$ p=0,854 |
| | | продуктивный | 8,95% (6/67) | 3,33% (2/60) | $\chi^2=1,7,$ p=0,193 |
| | 2 недели | непродуктивный | 17,91% (12/67) | 13,33% (8/60) | $\chi^2=0,5,$ p=0,48 |
| | | продуктивный | 35,82% (24/67) | 0% (0/60) | $\chi^2=26,5,$ p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | | Q=66,877, p<0,001 | Q=106,401, p<0,001 | Критерий Кокрена |
| Слабость, утомляемость | 72 часа | | 100% (67/67) | 86,67% (52/60) | $\chi^2=9,53,$ p=0,003 |
| | 2 недели | | 83,58% (56/67) | 68,33% (41/60) | $\chi^2=4,08,$ p=0,044 |
| Оценка значимости динамических изменений | | | 56,0, p<0,001 | 22,224, p<0,001 | Критерий Макнемара |
| Отсутствие обоняния, вкуса | 72 часа | | 86,57% (58/67) | 81,67% (49/60) | $\chi^2=0,573$ p=0,45 |
| | 2 недели | | 41,79% (28/67) | 40% (24/60) | $\chi^2=0,042,$ p=0,838 |
| Оценка значимости динамических изменений | | | 9,757, p=0,002 | 4,829, p=0,028 | Критерий Макнемара |

Продолжение таблицы 3

| Симптомы/жалобы | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Тестовая статистика |
|--|----------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Миалгии | 72 часа | 70,15% (47/67) | 70,0% (42/60) | $\chi^2=0,001$, p=0,986 |
| | 2 недели | 20,9% (14/67) | 18,33% (11/60) | $\chi^2=0,131$, p=0,717 |
| Оценка значимости динамических изменений | | 31,03, p<0,001 | 29,032, p<0,001 | Критерий Макнемара |
| Озноб | 72 часа | 100% (67/67) | 100% (60/60) | NaN |
| | 2 недели | 13,43% (9/67) | 13,33% (8/60) | $\chi^2=0,001$ p=0,987 |
| Оценка значимости динамических изменений | | 56,017, p<0,001 | 50,019, p<0,001 | Критерий Макнемара |
| Одышка | 72 часа | 83,58% (56/67) | 6,67% (4/60) | $\chi^2=75,133$, p<0,001 |
| | 2 недели | 62,69% (42/67) | 6,67% (4/60) | $\chi^2=43,0$, P<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | 18,132, p<0,001 | NaN | Критерий Макнемара |

Дыхательная недостаточность (ДН) I степени в первые 72 часа от начала заболевания выявлялась у 10,45% (7/67) пациентов I группы, во II группе пациентов с ДН выявлено не было. При первичном осмотре SpO₂ у всех пациентов была 95 и более процентов и составляла 96,8 (95,9, 97,7) %. При оценке данного показателя через 2 недели от начала заболевания признаков дыхательной недостаточности в обеих группах не выявлено.

По данным термометрии, субфебрильная температура (37,0–37,9°C) в первые 72 часа от начала заболевания в I группе встречалась с частотой, сопоставимой с таковой во II группе – у 53,73% (36/67) и у 56,67% (34/60) пациентов соответственно (p>0,05). Повышение температуры до фебрильных значений (38,0–38,9°C) и пиретическая лихорадка (39,0–40,0°C) также одинаково часто встречались среди обследованных пациентов обеих групп (p>0,05). При проведении термометрии через 2 недели от начала заболевания у подавляющего большинства пациентов обеих групп отмечалась нормальная температура тела – у 86,57% (58/67) пациентов I группы и 86,67% (52/60) – II группы. У 13,43% (9/67) пациентов I группы и у 13,33% (8/60) – II группы регистрировалось повышение температуры до субфебрильных цифр.

При измерении артериального давления в первые 72 часа и через 2 недели от начала заболевания у всех пациентов обеих групп регистрировалось нормальное значение показателей в диапазоне 120–129 мм рт. ст. и 60–79 мм рт. ст. (систолическое и диастолическое соответственно).

Непродуктивный кашель в первые 72 часа от начала заболевания в I группе был у 73,13% (49/67) пациентов, что сопоставимо с показателями во II группе ($p > 0,05$) – 71,67% (43/60). Через 2 недели непродуктивный кашель отмечался у 17,91% (12/67) пациентов I группы и у 13,33% (8/60) – II группы ($p < 0,05$).

Продуктивный кашель в первые 72 часа от начала заболевания в I группе выявлялся у 8,95% (6/67) пациентов, что было в 2,68 раза чаще, чем у пациентов II группы – 3,33% (2/60) ($p < 0,001$). Через 2 недели продуктивный кашель отмечался у 35,82% (24/67) пациентов I группы и не встречался у пациентов II группы.

Слабость и утомляемость в первые 72 часа от начала заболевания встречались у 100% (67/67) пациентов I группы и у 86,67% (52/60) пациентов II группы. Спустя 2 недели от начала заболевания данные жалобы сохранялись у 83,58% (56/67) пациентов I группы и 68,33% (41/60) пациента II группы ($p < 0,05$).

Отсутствие обоняния и вкуса (определены на основании жалоб пациентов без объективизации другими методами) в первые 72 часа от начала заболевания регистрировалось у 86,57% (58/67) пациентов I группы и у 81,67% (49/60) – II группы. Через 2 недели обоняние и вкус отсутствовали у 41,79% (28/67) пациентов I группы и у 40% (24/60) – II группы.

Миалгии в первые 72 часа от начала заболевания отмечались у пациентов обеих групп с одинаковой частотой: 70,15% (47/67) и 70% (42/60) соответственно. Через 2 недели миалгии отмечались у 20,9% (14/67) пациентов I группы и у 18,33% (11/60) – II группы.

Озноб в первые 72 часа отмечался у всех пациентов обеих групп. Через 2 недели озноб отмечался у 13,43% (9/67) пациентов I группы и у 13,33% (8/60) – II группы.

Одышка по данным наличия жалоб пациентов в первые 72 часа от начала заболевания в I группе была значимо чаще, чем во II группе – у 83,58% (56/67) и

6,67% (4/60) пациентов соответственно. Через 2 недели одышка сохранялась у 22,39% (15/67) пациентов I группы и у 6,67% (4/60) – II группы.

Через 3 месяца от начала заболевания пациентам обеих групп было предложено заполнить вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

При анализе результатов вопросника выявлено следующее: 26,86% (18/67) пациентов I группы и 25% (15/60) – II группы отмечали повышение температуры тела; у 47,76% (32/67) пациентов I группы и 46,67% (28/60) – II группы сохранялась общая слабость. У 7,56% (5/67) пациентов I группы и у 5% (3/60) – II группы были жалобы на сердцебиение. На снижение аппетита указывали 17,91% (12/67) пациентов I группы и 16,67% (10/60) – II группы. У 1,94% (8/67) человек I группы отмечается боль в суставах и мышцах, во II группе – у 8,33% (5/60). Головная боль беспокоит 8,95% (6/67) человек из I группы и 6,67% (4/60) – из II группы. На снижение памяти предъявляют жалобы 22,39% (15/67) пациентов I группы и 20% (12/60) пациентов II группы. Также на повышение артериального давления жалуются 14,92% (10/67) пациентов из I группы и 15% (9/60) пациентов из II группы.

По результатам профильных вопросов выявлялись признаки заболеваний различных органов. Оценивалась шкала одышки mMRC, согласно которой у 28,36% (19/67) пациентов I группы выявляется одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение (легкая степень тяжести), у 19,4% (13/67) пациентов данной группы одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста или проявляется необходимостью делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности (средняя степень тяжести). Во II группе у 25% (15/60) пациентов отмечается одышка легкой степени и у 18,33% (11/60) пациентов отмечается одышка средней степени тяжести.

По результатам модифицированной шкалы переносимости физической нагрузки (Borg G.A., 1982) у 19,4% (13/67) пациентов I группы одышка выражена, она средней тяжести (3 балла), 28,36% (19/67) пациентов одышка беспокоит незначительно (2 балла). Во II группе 25% (15/60) человек одышка беспокоит

незначительно (2 балла) и 18,33% (11/60) у пациентов одышка выражена, она средней тяжести (3 балла).

Согласно визуальной шкале субъективной оценки пациентом переносимости физической нагрузки (Borg G.A., 1982), 11,94% (8/67) человек I группы и 11,67% (7/60) человек II группы при физической нагрузке испытывают небольшое усилие, дыхание глубже, возникает ощущение, что мышцы работают (9-10 баллов); 26,86% (18/67) человек I группы и 26,67% (16/60) человек II группы прилагают среднее усилие, дыхание учащено и углублено (11-12 баллов); 8,96% (6/67) человек I группы и 8,33% (5/60) человек II группы чувствуют мышечную работу, можно легко вспотеть, немного трудно говорить из-за частого дыхания (13 баллов).

Таким образом, анализируя результаты вопросника по различным шкалам, наличие одышки через 3 месяца наблюдения отмечено у 47,76% (32/67) пациентов I группы и у 43,33% (26/60) – II группы. При внутригрупповом анализе следует отметить, что если в I группе число пациентов с жалобами на одышку в сравнении с началом заболевания уменьшилось в 1,75 раза, то во II группе – увеличилось в 6,5 раза ($p < 0,001$).

Далее проведен анализ ответов на вопросы для выявления сердечной недостаточности. 17,91% (12/67) пациентов I группы и 15% (9/60) пациентов II группы отмечают необходимость присаживаться или ложиться для отдыха днем; у 11,94% (8/67) пациентов I группы и 10% (6/60) – II группы отмечается возникновение чувства нехватки воздуха; чувство слабости, вялости, нехватки энергии отмечается у 23,88% (16/67) пациентов I группы и у 23,33% (14/60) пациентов II группы. Трудности, обусловленные потерей способности концентрировать внимание и проблемами памяти, отмечаются у 22,39% (15/67) пациентов I группы и у 20% (12/60) пациентов II группы.

Затем проведена оценка вопросов для больных с аритмиями и тахикардией. У 7,46% (5/67) пациентов I группы периодически в течение дня возникает аритмия продолжительностью до 1 часа. 4,48% (3/67) пациента отмечают учащенное сердцебиение и 2,98% (2/67) нерегулярные удары сердца. У 2,98% (2/67) пациентов на фоне аритмии отмечается одышка в покое и 4,48% (3/67) ощущают тревогу. Во

II группе аритмия периодически в течение дня возникает у 5% (3/60) пациентов, в том числе 3,33% (2/60) из них отмечают учащенное сердцебиение и 1,67% (1/60) нерегулярные удары сердца. У 1,67% (1/60) отмечается одышка в покое на фоне нарушения ритма и у 3,33% (2/60) чувство тревоги.

При оценке вопросов для выявления астении выявлено, что 41,79% (28/67) пациентов I группы быстро устают, 10,45% (7/67) – чувствуют себя усталыми, 4,48% (3/67) отмечают, что физически мало на что способны. Во II группе 40% (24/60) человека отметили, что быстро устают, 5% (3/60) – чувствуют себя усталыми и 3,33% (2/60) отмечают, что физически мало на что способны.

По результатам оценки вопросов для выявления тревоги и депрессии выявлено, что у 23,88% (16/67) пациентов I группы и 21,67% (13/60) пациентов II группы выявлены симптомы тревоги разной степени выраженности.

Также проведена оценка вопросов для пациентов с заболеваниями кожи, перенесших COVID-19-инфекцию. У 13,43% (9/67) пациентов I группы и 11,67% (7/60) пациентов II группы после инфекции отмечались высыпания на туловище и конечностях, не связанные с приемом лекарственных препаратов и проходившие самостоятельно. 25,37% (17/67) человек I группы и 23,33% (14/60) человек II группы отмечают усиление выпадения волос в течение 3 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции.

Таким образом, при наблюдении через 3 месяца от начала заболевания у пациентов обеих групп отмечаются проявления постковидного синдрома со стороны бронхолегочной, сердечно-сосудистой, нервной систем, а также поражение кожи и признаки астено-вегетативного синдрома.

Через 12 месяцев от начала заболевания пациентам обеих групп было предложено повторно заполнить вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. При анализе результатов вопросника выявлено следующее: 26,86% (18/67) человек в I группе и 25% (15/60) – во II группе беспокоит общая слабость; у 2,98% (2/67) пациентов I группы и у 1,67% (1/60) пациента II группы имеются жалобы на сердцебиение. На снижение аппетита жалуются 5,97% (4/67) пациентов I группы и 5% (3/60) – II

группы. У 4,48% (3/67) человек I группы отмечается боль в суставах и мышцах, во II группе – у 1,67% (1/60). Головная боль беспокоит 4,48% (3/67) человек из I группы и 3,33% (2/60) – из II группы. На снижение памяти предъявляют жалобы 11,94% (8/67) пациентов из I группы и 11,66% (7/60) пациентов II группы. На повышение артериального давления жалуются 14,92% (10/67) пациентов I группы и 15% (9/60) – II группы.

По результатам профильных вопросов выявлялись признаки заболеваний различных органов. Оценивалась шкала одышки mMRC, согласно которой у 22,39% (15/67) пациентов I группы выявляется одышка при быстрой ходьбе или подъеме на небольшое возвышение (легкая степень тяжести), у 4,48% (3/67) пациентов данной группы одышка заставляет больного идти более медленно по сравнению с другими людьми того же возраста или проявляется необходимостью делать остановки при ходьбе в своем темпе по ровной поверхности (средняя степень тяжести). Во II группе у 20% (12/60) пациентов отмечается одышка легкой степени и у 5% (3/60) пациентов отмечается одышка средней степени тяжести.

По результатам модифицированной шкалы переносимости физической нагрузки (Borg G.A., 1982) 4,48% (3/67) пациентов I группы одышка выражена, она средней тяжести (3 балла), 22,39% (15/67) пациентов одышка беспокоит незначительно (2 балла). Во II группе 20% (12/60) человек одышка беспокоит незначительно (2 балла) и у 5% (3/60) пациентов одышка выражена, она средней тяжести (3 балла).

Согласно визуальной шкале субъективной оценки пациентом переносимости физической нагрузки (Borg G.A., 1982) 14,92% (10/67) человек I группы и 15% (9/60) человек II группы при физической нагрузке испытывают небольшое усилие, дыхание глубже, возникает ощущение, что мышцы работают (9-10 баллов); 11,94% (8/67) человек I группы и 10% (6/60) – II группы прилагают среднее усилие, дыхание учащено и углублено (11-12 баллов).

Таким образом, при наблюдении через 12 месяцев одышка различной степени выраженности сохранялась в I группе у 26,87% (18/67) пациентов, во II группе – у 25% (15/60) ($p>0,05$).

При оценке вопросов на выявление признаков сердечной недостаточности и нарушений ритма ни один из опрошенных не дал положительного ответа. При оценке вопросов для выявления астении выявлено, что 22,39% (15/67) пациентов I группы быстро устают, 2,98% (2/67) – чувствуют себя усталыми, 1,49% (1/67) отмечает, что физически мало на что способен. Во II группе 20% (12/60) человек отметили, что быстро устают, 3,33% (2/60) – чувствуют себя усталыми и 1,67% (1/60) отмечает, что физически мало на что способны. По результатам оценки вопросов для выявления тревоги и депрессии выявлено, что у 10,45% (7/67) пациентов I группы и 8,33% (5/60) – II группы выявлены симптомы тревоги разной степени выраженности.

При оценке вопросов для пациентов с заболеваниями кожи, перенесших COVID-19-инфекцию, выявлено, что ни у одного из опрошенных не было рецидивов высыпаний после перенесенной инфекции. 8,95% (6/67) человек I группы и 8,33% (5/60) II группы продолжают отмечать усиление выпадения волос после перенесенной коронавирусной инфекции.

Таким образом, в начале заболевания у пациентов обеих групп с одинаковой частотой отмечались гипертермия, непродуктивный кашель, отсутствие обоняния и вкуса, миалгии, озноб, слабость и утомляемость. Одышка преобладала у пациентов I группы ($p < 0,001$). При динамическом наблюдении (через 2 недели) в обеих группах пациентов с одинаковой частотой регистрируется сохранение гипертермии, слабости и утомляемости, болей в мышцах, отсутствие обоняния и вкуса.

Через 3 месяца от начала заболевания у 47,76% (32/67) пациентов I группы и 46,67% (28/60) II группы отмечаются проявления постковидного синдрома разной степени выраженности.

В динамике наблюдения через 12 месяцев от начала заболевания у 26,86% (18/67) пациентов I группы и 25% (15/60) II группы сохраняются признаки постковидного синдрома разной степени выраженности. Наиболее частыми проявлениями были одышка, общая слабость, утомляемость, тревожность, снижение памяти и работоспособности, повышение артериального давления.

Таким образом, в динамике наблюдения отмечена сопоставимая частота (47,76% в I группе и 46,67% во II группе через 3 месяца и 26,86% в I группе и 25% во II группе - через 12 месяцев) и выраженность признаков постковидного синдрома у пациентов обеих исследуемых групп.

Контрольная КТ органов грудной клетки проводилась через 1, 3 и 12 месяцев. Признаков пневмофиброза через 12 месяцев выявлено не было.

3.2 Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания и шестиминутного шагового теста у пациентов исследуемых групп

Показатели функции внешнего дыхания методом спирометрии с соблюдением санитарно-эпидемиологических норм оценивались у 177 пациентов, из них – 67 пациентов с нетяжелым течением (КТ I) пневмонии вирусной (COVID-19) этиологии (группа I), 60 пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 и поражением только верхних отделов дыхательных путей (группа II) и 50 практически здоровых лиц (группа контроля).

Все пациенты группы I и группы II были разделены на следующие подгруппы: подгруппа IA – пациенты, перенесшие COVID-19- пневмонию с сохраняющимися симптомами, интерпретированными как постковидный синдром (32 человека); подгруппа IB – пациенты, перенесшие COVID-19- пневмонию без развития постковидного синдрома (35 человек); подгруппа IIА – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 с поражением только верхних дыхательных путей с сохраняющимися симптомами, интерпретированными как постковидный синдром (28 человек); подгруппа IIВ – пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 с поражением только верхних дыхательных путей без постковидного синдрома (32 человека).

Показатели вентиляционной функции легких (ВФЛ) у пациентов исследуемых групп в динамике обследования (в первые 72 часа, через 2 недели, 3 и 12 месяцев от начала заболевания) представлены в таблице 4. Сравнительный анализ показателей ВФЛ внутри подгрупп представлен в таблице 5.

По данным спирометрии, проведенной в первые 72 часа от начала заболевания, у пациентов I группы ЖЕЛ ниже на 24,52 (95% ДИ 23,2-25,82) % ($U=0,0$, $p<0,001$), чем в группе контроля и на 25,66 (95% ДИ 24,96-26,4) % ($U=0,0$, $p<0,001$) чем во II группе. Во II группе относительно группы контроля статистически значимых изменений показателя выявлено не было. При внутригрупповом сравнении отмечается, что показатель во ПА подгруппе ниже, чем во ПВ на 0,78 (95% ДИ 0,11-1,22) % ($U=304,0$, $p=0,033$).

Через 2 недели от начала заболевания ЖЕЛ ниже в I группе, чем во II группе на 25,99 (95% ДИ 25,02-27,21) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При оценке показателя внутри групп отмечается следующее: в I группе статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$), тогда как во II группе отмечается, что ЖЕЛ у пациентов ПА подгруппы ниже, чем у пациентов ПВ подгруппы на 3,52 (95% ДИ 2,99-3,96) % ($U=15,0$, $p<0,001$). При динамической оценке показателя отмечается снижение ЖЕЛ в IA подгруппе на 4,25 (95% ДИ 2,86-5,81) % ($Z=-4,3$, $p<0,001$), в IB подгруппе – на 3,98 (95% ДИ 3,21-5,1) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПА подгруппе на 5,17 (95% ДИ 4,38-6,13) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$) и во ПВ подгруппе на 2,14 (95% ДИ 1,46-2,67) % ($Z=-4,41$, $p<0,001$).

Через 3 месяца от начала заболевания в I группе показатель ЖЕЛ ниже, чем во II группе на 4,23 (95% ДИ 3,37-5,2) % ($U=400,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимой разницы отмечено не было ($p>0,05$), во II группе выявлено, что показатель у пациентов подгруппы ПВ ниже, чем у пациентов подгруппы ПА на 3,17 (95% ДИ 2,62-3,72) % ($U=17,0$, $p<0,001$), однако показатели в обеих подгруппах находились в пределах нормальных значений. При динамической оценке показателей отмечен прирост ЖЕЛ относительно двухнедельных показателей в IA подгруппе на 24,63 (95% ДИ 23,28-25,79) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB подгруппе на 24,8 (95% ДИ 23,77-25,97) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПА подгруппе на 6,66 (95% ДИ 5,8-7,44) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$), во ПВ подгруппе статистически значимого прироста не отмечено.

Показатель ЖЕЛ через 12 месяцев от начала заболевания в I группе был ниже, чем во II группе, на 4,99 (95% ДИ 4,64-5,42) % ($U=105,0$, $p<0,001$). Статистически значимых

внутригрупповых различий отмечено не было. При динамической оценке показателей выявлено снижение ЖЕЛ в IA подгруппе на 0,39 (95% ДИ 0,43-1,54) % ($Z=-3,83$, $p<0,001$), в IB подгруппе – на 2,71 (95% ДИ 1,99-3,27) % ($Z=-4,23$, $p<0,001$), во ПА подгруппе – на 2,77 (95% ДИ 2,12-3,34) % ($Z=-4,3$, $p<0,001$), при этом показатели во всех подгруппах находились в пределах нормальных значений.

При оценке ФЖЕЛ в первые 72 часа от начала заболевания выявлено, что он ниже в I группе, чем в группе контроля на 11,3 (95% ДИ 10,33-12,46) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем во II группе – на 9,47 (95% ДИ 8,63-10,25) % ($U=1,0$, $p<0,001$). Во II группе ФЖЕЛ ниже, чем в группе контроля на 1,86 (95% ДИ 0,91-2,87) % ($U=894,0$, $p<0,001$). При сравнении показателей внутри групп статистически значимых различий отмечено не было.

Через две недели от начала заболевания ФЖЕЛ у пациентов I группы был ниже, чем во II группе на 10,17 (95% ДИ 9,39-10,96) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимых различий не было. Во II группе у пациентов ПА подгруппы показатель ФЖЕЛ был выше, чем пациентов у подгруппы IB на 2,05 (95% ДИ 1,08-2,99) % ($U=202,5$, $p<0,001$), однако в обеих подгруппах он был в пределах нормальных значений. При оценке показателя в динамике относительно первых суток в I группе статистически значимых различий не отмечено, тогда как во II группе повышение ФЖЕЛ отмечается в подгруппе ПА на 2,18 (95% ДИ 1,69-2,54) % ($Z=-4,55$, $p<0,001$) и снижение ФЖЕЛ в подгруппе IB на 0,87 (95% ДИ 0,27-1,25) % ($Z=-2,77$, $p=0,006$).

При оценке показателя через 3 месяца выявлено, что он ниже в I группе, чем во II группе на 3,3 (95% ДИ 2,4-4,2) % ($U=650,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении выявлено, что показатель в IA подгруппе ниже, чем в IB – на 1,6 (95% ДИ 0,4-2,8) % ($U=348,0$, $p=0,008$). При оценке показателя в динамике выявлено его увеличение в IA подгруппе на 6,05 (95% ДИ 5,45-6,6) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB подгруппе – на 6,85 (95% ДИ 6,4-7,3) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), снижение во ПА подгруппе на 1,31 (95% ДИ 1,02-1,59) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$) и повышение во IB подгруппе на 0,6 (95% ДИ 0,12-1,01) % ($Z=-2,35$, $p=0,019$).

Через 12 месяцев от начала заболевания статистически значимых различий ФЖЕЛ между группами выявлено не было. При внутригрупповом анализе данных выявлено, что ФЖЕЛ ниже в подгруппе ПА, чем во ПВ подгруппе на 2,7 (95% ДИ 1,7-3,9) % ($U=161,0$, $p<0,001$). При оценке показателя в динамике отмечается увеличение ФЖЕЛ в подгруппе IA на 4,85 (95% ДИ 4,35-5,8) % ($Z=-4,92$, $p<0,001$), в IB – на 3,68 (95% ДИ 2,85-4,55) % ($Z=-5,03$, $p<0,001$), снижение показателя в подгруппе ПА на 1,52 (95% ДИ 1,2-1,85) % ($Z=-4,31$, $p<0,001$) и увеличение во ПВ подгруппе на 1,4 (95% ДИ 1,25-1,55) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

В первые 72 часа от начала заболевания у пациентов I группы отмечается, что ОФВ₁ ниже, чем в группе контроля, на 41,45 (95% ДИ 40-42,6) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и на 39,01 (95% ДИ 37,8-40,21) % ($U=0,0$, $p<0,001$) – чем во II группе. Показатель во II группе ниже, чем в группе контроля на 2,49 (95% ДИ 1,42-3,6) % ($U=808,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом анализе данных в I группе статистически значимых различий отмечено не было, тогда как во II группе ОФВ₁ во ПА ниже, чем во ПВ на 2,99 (95% ДИ 1,88-4,27) % ($U=130,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания в I группе показатель ниже, чем во II группе на 37,8 (95% ДИ 36,27-39,39) % ($U=0,0$, $p<0,001$). Внутри I группы статистически значимые различия не выявлены. При внутригрупповом анализе II группы отмечено, показатель во ПА ниже, чем во ПВ – на 8,3 (95% ДИ 7,22-9,28) % ($U=4,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение показателя во всех подгруппах: в IA – на 4,21 (95% ДИ 3,65-4,7) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), IB – на 3,8 (95% ДИ 3,25-4,4) % ($Z=-4,99$, $p<0,001$), ПА – на 7,95 (95% ДИ 7,67-8,25) %, ПВ – на 2,87 (95% ДИ 2,3-3,29) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Через 3 месяца от начала заболевания ОФВ₁ в I группе ниже, чем во II группе на 12,1 (95% ДИ 10,9-13,2) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении показателей выявлено, что в IA показатель ниже, чем в IB подгруппе на 2 (95% ДИ 0,4-3,7) % ($U=377,0$, $p=0,022$); во II группе статистически значимых различий не выявлено. При динамической оценке показателя отмечается его повышение во всех подгруппах: в IA – на 30,85 (95% ДИ 30,15-31,6) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), IB – на 32,1

(95% ДИ 31,5-32,6) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), ПА – на 10,78 (95% ДИ 10,39-11,15) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$), ПВ – на 1,61 (95% ДИ 1,2-2,15) % ($Z=-4,61$, $p<0,001$).

Через 12 месяцев от начала заболевания в I группе регистрируется, что ОФВ₁ ниже, чем во II группе на 11,1 (95% ДИ 10,2-12) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимых различий не регистрируется, во II группе отмечается, что ОФВ₁ во ПА подгруппе ниже, чем во ПВ на 2,2 (95% ДИ 1,1-3,3) % ($U=218,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение показателя в подгруппе IV на 0,9 (95% ДИ 0,5-1,35) % ($Z=-3,46$, $p<0,001$) и подгруппе ПА – на 3,2 (95% ДИ 2,55-3,5) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$).

При оценке ОФВ₁/ЖЕЛ в первые 72 часа от начала заболевания выявлено, что показатель в I группе ниже, чем в группе контроля на 23,2 (95% ДИ 21,8-24,5) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и на 24,2 (95% ДИ 22,9-25,5) % ($U=0,0$, $p<0,001$) чем во II группе. При внутригрупповом сравнении в первой группе статистически значимых различий не выявлено. Во второй группе отмечено, что показатель во ПА ниже, чем во ПВ на 3 (95% ДИ 1,7-4,3) % ($U=199,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания показатель ниже в I группе, чем во II, на 23,9 (95% ДИ 22,6-25,2) % ($U=0,0$, $p<0,001$). Внутри I группы статистически значимых различий нет. Тогда как во ПА подгруппе показатель ниже, чем во ПВ подгруппе, на 5,6 (95% ДИ 4,4-6,9) % ($U=35,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение показателя во всех подгруппах: в IA – на 2,1 (95% ДИ 0,95-3,5) % ($Z=-3,2$, $p<0,001$), в IV – на 1,98 (95% ДИ 0,9-3,05) % ($Z=-3,29$, $p<0,001$), во ПА – на 3,8 (95% ДИ 3,5-4,5) % ($Z=-4,63$, $p<0,001$), во ПВ – на 1,1 (95% ДИ 0,7-1,55) % ($Z=-4,33$, $p<0,001$).

При оценке ОФВ₁/ЖЕЛ через 3 месяца отмечается, что он ниже в I группе, чем во II на 8,9 (95% ДИ 7,9-9,8) % ($U=21,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении выявлено следующее: в IA подгруппе показатель был ниже, чем в IV на 1,6 (95% ДИ 0,4-3,0) % ($U=355,0$, $p=0,01$); во ПА – ниже, чем во ПВ, на 2,1 (95% ДИ 0,5-3,3) % ($U=276,5$, $p=0,011$). При этом в динамике во всех подгруппах отмечается прирост показателя: в IA – на 18,05 (95% ДИ 17,55-18,35) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в

IV – на 18,8 (95% ДИ 18,0-19,7) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПА – на 5,52 (95% ДИ 5,13-5,85) % ($Z=-4,63$, $p<0,001$), во ПВ – на 1,83 (95% ДИ 1,5-2,2) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Через 12 месяцев ОФВ₁/ЖЕЛ в I группе ниже, чем во II на 7,5 (95% ДИ 6,6-8,4) % ($U=93,0$, $p<0,001$). Внутри групп регистрируются следующие различия: в IA относительно IV показатель ниже на 2,1 (95% ДИ 1,0-3,1) % ($U=246,0$, $p<0,001$), во ПА относительно ПВ – на 2,6 (95% ДИ 1,4-3,9) % ($U=190,5$, $p<0,001$). В динамике отмечается увеличение показателя в IA подгруппе на 0,95 (95% ДИ 0,25-1,45) % ($Z=-2,42$, $p=0,015$), в IV группе – на 1 (95% ДИ 0,45-1,6) % ($Z=-3,25$, $p=0,001$) и снижение во ПА на 0,7 (95% ДИ 0,55-1,05) % ($Z=-4,63$, $p<0,001$), в подгруппе ПВ изменения статистически не значимы.

При оценке МОС₂₅ в первые 72 часа от начала заболевания выявлено, что показатель в I группе ниже, чем в группе контроля на 20,59 (95% ДИ 20-21,1) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и на 18,02 (95% ДИ 17,2-18,84) % ($U=0,0$, $p<0,001$), чем во II группе. Во II группе показатель ниже группы контроля на 2,44 (95% ДИ 1,64-3,41) % ($U=514,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимых различий не выявлено, в то время как во ПА показатель ниже, чем во ПВ на 4,4 (95% ДИ 3,4-4,71) % ($U=0,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания МОС₂₅ в I группе был ниже, чем во второй на 17,5 (95% ДИ 17-17,93) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При сравнении показателя внутри групп выявлено, что в IA показатель ниже, чем в IV на 0,8 (95% ДИ 0,1-1,6) % ($U=388,0$, $p=0,031$), во II группе статистически значимых различий не было. При динамической оценке показателя отмечается его снижение в следующих подгруппах: в IA – на 2,05 (95% ДИ 1,76-2,41) % ($Z=-4,79$, $p<0,001$), в IV – на 1,9 (95% ДИ 1,7-2,1) % ($Z=-4,92$, $p<0,001$), во ПВ – на 3,97 (95% ДИ 3,83-4,12) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Через 3 месяца от начала заболевания МОС₂₅ в I группе ниже, чем во II группе на 23,5 (95% ДИ 23-24,1) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении выявлено, что показатель в IA подгруппе ниже, чем в IV подгруппе на 1,9 (95% ДИ 1,3-2,7) % ($U=188,0$, $p<0,001$); во II подгруппе статистически значимых различий не отмечено. В динамике в I группе отмечается снижение показателя: в IA

подгруппе – на 3,65 (95% ДИ 3,3-4,0) % ($Z=-4,88$, $p<0,001$), в IB – на 2,55 (95% ДИ 2,25-2,95) % ($Z=-5,15$, $p<0,001$); во II группе – увеличение показателя: на 3,25 (95% ДИ 3,0-3,4) % ($Z=-4,63$, $p<0,001$) и на 2,79 (95% ДИ 2,52-3,04) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$) во ПА и ПВ соответственно.

Через 12 месяцев от начала заболевания МОС₂₅ в I группе был ниже, чем во II группе на 4,9 (95% ДИ 4,1-5,7) % ($U=191,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении показателя отмечается, что МОС₂₅ в IA ниже, чем в IB на 1,9 (95% ДИ 1,2-2,5) % ($U=146,0$, $p<0,001$) и во ПА, чем во ПВ – на 4 (95% ДИ 3,2-4,7) % ($U=5,5$, $p<0,001$). В динамике отмечается прирост показателя в IA – на 17,8 (95% ДИ 17,6-18,2) % ($Z=-4,95$, $p<0,001$), IB – на 17,9 (95% ДИ 17,65-18,1) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПВ – на 0,92 (95% ДИ 0,7-1,15) % ($Z=-4,83$, $p<0,001$) и снижение во ПА – на 3,2 (95% ДИ 3,05-3,45) % ($Z=-4,63$, $p<0,001$).

МОС₅₀ в первые 72 часа от начала заболевания в I группе был ниже, чем в группе контроля на 21,7 (95% ДИ 21,1-22,35) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем во II группе – на 19,62 (95% ДИ 18,62-20,57) % ($U=0,0$, $p<0,001$). Во II группе показатель МОС₅₀ ниже группы контроля на 2,06 (95% ДИ 1,08-3,07) % ($U=819,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимых различий не выявлено, тогда как в подгруппе ПА показатель ниже, чем в подгруппе ПВ на 4,73 (95% ДИ 4,09-5,49) % ($U=0,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания МОС₅₀ в I группе ниже, чем во II группе на 21,09 (95% ДИ 20,25-22) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении показателя выявлено, что он ниже в IA подгруппе, чем в IB – на 0,85 (95% ДИ 0,1-1,3) % ($U=373,0$, $p=0,019$), во ПВ, чем во ПА – на 4,08 (95% ДИ 3,54-4,62) % ($U=9,0$, $p<0,001$). При динамической оценке показателя отмечается снижение МОС₅₀ в IA на 2,15 (95% ДИ 1,88-2,36) % ($Z=-4,86$, $p<0,001$), IB – на 1,65 (95% ДИ 1,45-1,9) % ($Z=-5,09$, $p<0,001$) и ПВ – на 4,3 (95% ДИ 4,04-4,56) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$) и повышение во ПА подгруппе на 4,39 (95% ДИ 4,21-4,7) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$).

Через 3 месяца от начала заболевания показатель в I группе был ниже, чем во II группе на 5,3 (95% ДИ 2,7-10) % ($U=721,0$, $p<0,001$). Внутри групп отмечались следующие различия: МОС₅₀ в подгруппе IA был ниже, чем в IB – на 11,4 (95% ДИ

10,5-12,1) % ($U=0,0$, $p<0,001$), в подгруппе ПВ ниже, чем в подгруппе ПА – на 1,7 (95% ДИ 1,1-2,5) % ($U=138,0$, $p<0,001$). В динамике регистрировалось увеличение показателя в подгруппе IA – на 9,85 (95% ДИ 9,6-10,15) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), IB – на 20,3 (95% ДИ 20,05-20,6) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), ПВ – на 1,54 (95% ДИ 1,33-1,81) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$) и снижение в подгруппе ПА на 0,65 (95% ДИ 0,4-0,9) % ($Z=-3,56$, $p<0,001$).

Через 12 месяцев MOC_{50} в I группе был выше, чем во II группе на 1,3 (95% ДИ 0,3-2,4) % ($U=1444,5$, $p=0,006$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимых различий не было, тогда как во II группе регистрировалось следующее: MOC_{50} во ПА подгруппе ниже, чем в подгруппе ПВ на 5 (95% ДИ 4,1-5,7) % ($U=4,5$, $p<0,001$). При наблюдении за показателем в динамике отмечается его увеличение в подгруппе IA – на 13,05 (95% ДИ 12,75-13,4) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), IB – на 2,05 (95% ДИ 1,8-2,45) % ($Z=-4,72$, $p<0,001$), ПВ – на 2,65 (95% ДИ 2,45-2,95) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$) и снижение в подгруппе ПА – на 4,1 (95% ДИ 3,9-4,3) % ($Z=-4,63$, $p<0,001$).

В первые 72 часа от начала заболевания в I группе MOC_{75} был ниже, чем в группе контроля на 19,8 (95% ДИ 19,03-20,58) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем во II группе – на 17,35 (95% ДИ 16,07-18,5) % ($U=0,0$, $p<0,001$). Во II группе показатель относительно группы контроля был ниже на 2,42 (95% ДИ 1,31-3,79) % ($U=804,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении в I группе статистически значимых различий не было, тогда как во ПА подгруппе показатель был ниже, чем во ПВ – на 6,01 (95% ДИ 5,07-6,89) % ($U=5,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания в I группе показатель был ниже, чем во II группе на 22,3 (95% ДИ 21,8-22,8) % ($U=0,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении выявлено, что MOC_{75} в IA подгруппе ниже, чем в IB подгруппе на 0,7 (95% ДИ 0,2-1,3) % ($U=368,0$, $p=0,016$), и во ПВ ниже, чем во ПА – на 1,7 (95% ДИ 0,9-2,7) % ($U=174,5$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение показателя в IA – на 4,03 (95% ДИ 3,73-4,35) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB – на 3,7 (95% ДИ 3,4-4,05) % ($Z=-5,15$, $p<0,001$), в ПВ – на 2,01 (95% ДИ 1,79-2,24) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$) и увеличение во ПА – на 5,9 (95% ДИ 5,63-6,16) % ($Z=-4,62$, $p<0,001$). Через 3 месяца

от начала заболевания в I группе MOC_{75} был выше, чем во II – на 3,6 (95% ДИ 2,9-4,3) % ($U=338,5$, $p<0,001$). Внутри групп выявлены следующие различия: в IA подгруппе показатель был ниже, чем в IB, на 1 (95% ДИ 0,2-1,8) % ($U=371,5$, $p=0,018$); во ПА – показатель выше, чем во ПВ, на 1,6 (95% ДИ 0,6-2,6) % ($U=174,5$, $p=0,005$). При динамической оценке MOC_{75} отмечается увеличение в IA – на 26,25 (95% ДИ 25,6-26,55) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB – на 26,5 (95% ДИ 26,1-26,9) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), в то время как во II группе статистически значимых изменений не зарегистрировано.

Через 12 месяцев от начала заболевания статистически значимых различий между группами отмечено не было. При внутригрупповом сравнении в I группе различия MOC_{75} также статистически не значимы, в то время как во II группе показатель в подгруппе ПА был ниже, чем в подгруппе ПВ на 2,7 (95% ДИ 1,7-3,6) % ($U=128,5$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение показателя в подгруппе IA на 2,75 (95% ДИ 2,1-3,3) % ($Z=-4,77$, $p<0,001$), в IB – на 3,4 (95% ДИ 2,9-3,7) % ($Z=-5,16$, $p<0,001$), в ПА – на 2,4 (95% ДИ 1,6-2,7) % ($Z=-4,4$, $p<0,001$) и увеличение в подгруппе ПВ на 1,95 (95% ДИ 1,6-2,35) % ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Таблица 4 – Показатели вентиляционной функции легких в исследуемых группах

| Исследуемые параметры | | Исследуемые группы | | | Тестовая статистика df=2 |
|--|------------|---|--|-----------------------|---------------------------------|
| | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | |
| Жизненная ёмкость лёгких, % | 72 часа | 69,45 [67,41; 70,92] | 94,92 [94,25; 95,76] | 94,1 [91,2; 96,5] | H=125,34, p<0,001 |
| | 2 недели | 65,39 [62,74; 67,4] | 92,14 [89,36; 93,04] | | H=129,87, p<0,001 |
| | 3 месяца | 90,04 [88,66; 91,73] | 93,9 [92,89; 96,24] | | H=61,74, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 88,27 [87,26; 89,05] | 93,9 [92,89; 96,24] | | H=98,27, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=183,45$, p<0,001 | $\chi^2=62,54$, p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 4

| Исследуемые параметры | | Исследуемые группы | | | Тестовая статистика df=2 |
|--|------------|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | |
| Форсированная жизненная ёмкость лёгких, % | 72 часа | 63,2 [61,2; 64,76] | 72,4 [70,84; 74,28] | 74,2 [72,38; 76,25] | H=129,29, p<0,001 |
| | 2 недели | 62,6 [61,4; 64,6] | 72,9 [71,38; 74,41] | | H=126,99, p<0,001 |
| | 3 месяца | 69,5 [67,8; 70,9] | 72,95 [71,05; 74,08] | | H=74,41, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 73,5 [71,9; 75,3] | 72,4 [70,8; 74,58] | | H=10,67, p=0,005 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=178,18,$ p<0,001 | $\chi^2=3,09,$ p=0,378 | NaN | Критерии Фридмана |
| Объём форсированного выдоха за 1 секунду, %. | 72 часа | 43,7 [40; 47,3] | 82,23 [80,71; 84,77] | 85,2 [82,75; 86,83] | H=130,9, p<0,001 |
| | 2 недели | 39,9 [37,4; 42,4] | 79,21 [73,02; 81,28] | | H=147,53, p<0,001 |
| | 3 месяца | 71 [68,8; 73,7] | 83,6 [81,43; 85,08] | | H=128,77, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 70,9 [68,8; 72,5] | 81,65 [80,03; 83,58] | | H=136,64, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=178,61,$ p<0,001 | $\chi^2=114,66,$ p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Индекс Тиффно, % | 72 часа | 62,7 [59,7; 66,4] | 86,75 [84,88; 89] | 86,05 [83,98; 87,68] | H=125,54, p<0,001 |
| | 2 недели | 61 [58,3; 62,9] | 84,6 [82,05; 87,7] | | H=125,57, p<0,001 |
| | 3 месяца | 79 [77,5; 81] | 87,65 [86,08; 90,58] | | H=120,95, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 80,4 [78,8; 81,8] | 87,75 [85,85; 89,5] | | H=112,07, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=172,88,$ p<0,001 | $\chi^2=124,86,$ p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 4

| Исследуемые параметры | | Исследуемые группы | | | Тестовая статистика, df=2 |
|--|------------|--|---|---------------------------|---------------------------------|
| | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | |
| Максимальные объёмные скорости экспираторного потока на уровне 25 % от ФЖЕЛ, % | 72 часа | 64,4 [63,45; 65,68] | 82,76 [80,28; 84,2] | 85,1 [84,28; 85,65] | H=137,79, p<0,001 |
| | 2 недели | 62,7 [61,8; 63,6] | 80,19 [79,28; 80,96] | | H=154,99, p<0,001 |
| | 3 месяца | 59,5 [58,5; 60,8] | 83,2 [82,5; 83,88] | | H=142,55, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 77,4 [76,2; 78,1] | 81,95 [80,1; 83,93] | | H=129,23, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=190,7,$ p<0,001 | $\chi^2=59,79,$ p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Максимальные объёмные скорости экспираторного потока на уровне 50 % от ФЖЕЛ, % | 72 часа | 43,3 [42,3; 44,3] | 63,27 [60,44; 65,09] | 65,1 [63,85; 66,4] | H=130,7, p<0,001 |
| | 2 недели | 41,3 [40,6; 42,1] | 62,08 [60,77; 64,6] | | H=134,29, p<0,001 |
| | 3 месяца | 59 [51; 62,1] | 63 [62,1; 64,25] | | H=85,42, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 64 [63,3; 65] | 63,1 [59,95; 65,05] | | H=22,42, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=196,08,$ p<0,001 | $\chi^2=5,08,$ p=0,171 | NaN | Критерии Фридмана |
| Максимальные объёмные скорости экспираторного потока на уровне 75 % от ФЖЕЛ, % | 72 часа | 38,12 [37,11; 39,4] | 55,94 [55,01; 58,1] | 58,2 [56,33; 59,6] | H=130,98, p<0,001 |
| | 2 недели | 34,2 [33,6; 35,3] | 56,45 [55,8; 58] | | H=127,45, p<0,001 |
| | 3 месяца | 60,9 [59,8; 61,8] | 57,25 [55,63; 58,58] | | H=77,26, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 57,5 [55,8; 59,3] | 56,6 [55,5; 58,5] | | H=5,96, p=0,051 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=197,49,$ p<0,001 | $\chi^2=10,35,$ p=0,016 | NaN | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 4

| Исследуемые параметры | | Исследуемые группы | | | Тестовая статистика, df=2 |
|--|------------|---|---|-----------------------|-----------------------------|
| | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | |
| Шестиминутный шаговый тест, м | 72 часа | 363 [281; 412] | 561,5 [554,25; 579,5] | 608 [594,5; 624,5] | H=138,11, p<0,001 |
| | 2 недели | 366 [253; 415] | 568,5 [555,25; 585] | | H=138,36, p<0,001 |
| | 3 месяца | 559 [489; 582] | 574,5 [554,5; 608] | | H=63,63, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 590 [543; 616] | 578 [554; 614,5] | | H=11,96, p=0,003 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=179,11, p<0,001$ | $\chi^2=11,64, p=0,009$ | NaN | Критерии Фридмана |

Таблица 5 – Показатели вентиляционной функции легких в исследуемых подгруппах

| Исследуемые параметры | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|---|------------|--|--|--|--|-----------------------------|
| | | Подгруппа IA, n=32 | Подгруппа IB, n=35 | Подгруппа IIА, n=28 | Подгруппа II В, n=32 | |
| Жизненная ёмкость лёгких, % | 72 часа | 69,46 [65,3; 78,6] | 69,73 [61,2; 84,0] | 94,8 [92,8; 98,4] | 95,23 [92,9; 97,7] | H=95,26, p<0,001 |
| | 2 недели | 65,03 [62,74; 67,4] | 65,44 [59,1; 73,6] | 89,53 [87,1; 92,4] | 93,16 [90,3; 96,5] | H=103,49, p<0,001 |
| | 3 месяца | 89,76 [83,2; 97,9] | 90,08 [79,8; 95,8] | 96,11 [93,3; 99,0] | 92,95 [91,1; 94,2] | H=76,3, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 88,59 [81,6; 94,9] | 87,71 [81,7; 91,2] | 93,51 [92,7; 96,8] | 93,17 [91,4; 97,3] | H=88,26, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=87,6, p<0,001$ | $\chi^2=96,36, p<0,001$ | $\chi^2=74,1, p<0,001$ | $\chi^2=44,14, p<0,001$ | Критерии Фридмана |
| Форсированная жизненная ёмкость лёгких, % | 72 часа | 62,3 [53,0; 66,0] | 63,21 [58,0; 66,5] | 71,93 [66,4; 75,5] | 72,78 [68,3; 76,6] | H=95,22, p<0,001 |
| | 2 недели | 62,27 [56,6; 66,5] | 63,22 [58,4; 67,4] | 74,02 [69,7; 77,8] | 72,1 [68,1; 75,7] | H=97,95, p<0,001 |
| | 3 месяца | 68,4 [63,2; 75,9] | 70,1 [65,6; 74,7] | 72,69 [67,1; 77,5] | 72,61 [68,5; 78,1] | H=47,18, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 73,44 [69,1; 80,3] | 73,82 [69,7; 80,2] | 71,21 [68,5; 75,5] | 74,0 [70,4; 78,9] | H=23,49, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=85,58, p<0,001$ | $\chi^2=92,64, p<0,001$ | $\chi^2=69,24, p<0,001$ | $\chi^2=54,11, p<0,001$ | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 5

| Исследуемые параметры | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|--|------------|--|---|--|--|---------------------------------|
| | | Подгруппа IA, n=32 | Подгруппа IB, n=35 | Подгруппа IIА, n=28 | Подгруппа II В, n=32 | |
| Объём форсированного выдоха за 1 секунду, %. | 72 часа | 43,51 [38,3; 51,3] | 43,99 [38,4; 51,0] | 81,02 [77,5; 85,8] | 84,1 [80,1; 88,5] | H=99,37, p<0,001 |
| | 2 недели | 39,2 [29,7; 44,9] | 40,1 [34,3; 44,9] | 73,06 [69,9; 79,3] | 81,21 [76,1; 87,0] | H=104,26, p<0,001 |
| | 3 месяца | 70,31 [64,9; 78,1] | 72,13 [63,5; 77,7] | 83,8 [78,8; 87,4] | 82,81 [78,8; 86,9] | H=96,24, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 70,0 [64,7; 76,2] | 71,23 [65,9; 75,3] | 80,7 [77,4; 86,0] | 82,81 [79,4; 87,4] | H=97,86, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=86,68,$ p<0,001 | $\chi^2=92,66,$ p<0,001 | $\chi^2=76,29,$ p<0,001 | $\chi^2=73,56,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Индекс Тиффно, % | 72 часа | 62,6 [56,9; 72,6] | 63,09 [56,8; 67,8] | 85,5 [81,3; 92,3] | 88,33 [83,8; 91,9] | H=97,45, p<0,001 |
| | 2 недели | 60,3 [53,2; 65,4] | 61,23 [56,7; 67,4] | 81,61 [77,0; 85,8] | 87,19 [82,9; 90,2] | H=103,02, p<0,001 |
| | 3 месяца | 78,33 [72,8; 83,1] | 80,09 [74,9; 86,4] | 87,2 [84,0; 91,8] | 89,09 [83,9; 94,8] | H=95,79, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 79,02 [73,8; 82,7] | 81,22 [76,5; 85,9] | 86,3 [80,0; 91,4] | 88,9 [81,6; 93,6] | H=94,82, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=82,81,$ p<0,001 | $\chi^2=90,09,$ p<0,001 | $\chi^2=78,56,$ p<0,001 | $\chi^2=51,99,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Максимальные объёмные скорости экспираторного потока на уровне 25 % от ФЖЕЛ, % | 72 часа | 64,04 [58,4; 66,8] | 64,8 [61,9; 69,3] | 80,21 [77,8; 82,2] | 84,31 [82,6; 86,2] | H=104,75, p<0,001 |
| | 2 недели | 62,01 [57,6; 65,7] | 63,1 [60,7; 67,4] | 80,03 [78,4; 82,2] | 80,34 [77,6; 82,5] | H=95,95, p<0,001 |
| | 3 месяца | 58,43 [54,3; 62,7] | 60,44 [58,0; 62,6] | 83,22 [81,0; 85,0] | 83,1 [80,3; 85,8] | H=100,41, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 76,31 [74,0; 78,1] | 78,23 [75,7; 81,4] | 80,01 [77,3; 82,0] | 84,03 [81,7; 87,1] | H=102,55, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=90,26,$ p<0,001 | $\chi^2=100,58,$ p<0,001 | $\chi^2=55,56,$ p<0,001 | $\chi^2=86,29,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Максимальные объёмные скорости экспираторного потока на уровне 50 % от ФЖЕЛ, % | 72 часа | 43,08 [40,1; 46,4] | 43,59 [41,2; 47,7] | 60,3 [58,1; 62,5] | 65,1 [62,8; 68,1] | H=104,72, p<0,001 |
| | 2 недели | 41,05 [38,3; 43,5] | 41,79 [38,9; 44,4] | 64,8 [62,2; 66,6] | 60,8 [59,1; 64,3] | H=105,32, p<0,001 |
| | 3 месяца | 50,96 [47,3; 54,2] | 62,23 [58,1; 66,3] | 64,2 [62,1; 67,8] | 62,33 [59,8; 64,9] | H=85,79, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 64,06 [61,8; 66,0] | 64,25 [62,4; 67,3] | 60,1 [57,7; 62,3] | 65,03 [61,8; 68,7] | H=68,61, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=93,75,$ p<0,001 | $\chi^2=102,44,$ p<0,001 | $\chi^2=73,3,$ p<0,001 | $\chi^2=87,75,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 5

| Исследуемые параметры | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|--|------------|--|---|--|--|---------------------------------|
| | | Подгруппа IA, n=32 | Подгруппа IB, n=35 | Подгруппа IIА, n=28 | Подгруппа II В, n=32 | |
| Максимальные объёмные скорости экспираторного потока на уровне 75 % от ФЖЕЛ, % | 72 часа | 38,08 [33,7; 41,5] | 38,4 [33,4; 41,9] | 52,1 [48,9; 56,2] | 58,0 [55,1; 60,9] | H=104,15, p<0,001 |
| | 2 недели | 34,06 [32,0; 36,4] | 34,71 [31,0; 36,6] | 58,01 [55,4; 62,1] | 56,02 [53,1; 58,8] | H=99,58, p<0,001 |
| | 3 месяца | 60,05 [55,0; 63,4] | 61,21 [58,8; 64,4] | 57,8 [52,2; 60,8] | 56,24 [50,3; 59,9] | H=72,81, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 57,33 [53,4; 62,2] | 57,86 [53,3; 61,7] | 55,7 [53,7; 57,6] | 58,3 [54,6; 62,5] | H=24,89, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=93,75$, p<0,001 | $\chi^2=103,83$, p<0,001 | $\chi^2=70,59$, p<0,001 | $\chi^2=80,1$, p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Шестиминутный шаговый тест, м | 72 часа | 330,28 [260; 560] | 397,66 [276,0; 586,0] | 557,75 [509,0; 606,0] | 569,34 [524,0; 608,0] | H=87,86, p<0,001 |
| | 2 недели | 287,13 [159; 555] | 397,37 [253,0; 573,0] | 549,29 [490,0; 589,0] | 581,5 [535,0; 634,0] | H=98,95, p<0,001 |
| | 3 месяца | 494,06 [386; 599] | 560,91 [474,0; 613,0] | 544,43 [486,0; 579,0] | 605,09 [554,0; 655,0] | H=60,98, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 544,72 [464; 641] | 621,77 [558,0; 728,0] | 537,79 [470,0; 576,0] | 611,94 [570,0; 644,0] | H=65,68, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=85,5$, p<0,001 | $\chi^2=94,51$, p<0,001 | $\chi^2=22,64$, p<0,001 | $\chi^2=73,33$, p<0,001 | Критерии Фридмана |

Таким образом, функциональные возможности системы органов дыхания по данным спирометрии у пациентов с вирусной (COVID-19) пневмонией характеризовались уменьшением основных легочных объемов, снижением показателей бронхиальной проходимости. Сравнительный анализ средних величин показателей выявил более выраженное снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ у больных с вирусной (COVID-19) пневмонией по сравнению с пациентами, инфицированными вирусом SARS-CoV-2 без поражения нижних дыхательных путей (p < 0,001).

При внутригрупповой оценке показателей отмечается более выраженное уменьшение основных легочных объемов, снижение показателей бронхиальной проходимости у пациентов с постковидным синдромом (подгруппы IA, IIА) (p < 0,001).

В динамике через 2 недели от начала заболевания во всех подгруппах отмечается снижение показателей, однако через 3 месяца основные легочные объемы, показатели бронхиальной проходимости достигают нормальных значений во всех подгруппах. Через год от начала заболевания продолжают регистрироваться статистически значимые различия в значениях $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$, $ФЖЕЛ$ у пациентов с постковидным синдромом и без него ($p < 0,001$).

Для оценки функциональных резервов бронхолегочной системы у пациентов с нетяжелым течением (КТ I) пневмонии вирусной (COVID-19) этиологии и пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 и поражением только верхних отделов дыхательных путей проводился шестиминутный шаговый тест (6-МШТ).

Дистанция, пройденная во время 6-МШТ в первые 72 часа от начала заболевания в I группе, составляла 363 (282; 404,5) м, что соответствовало ФК II нарушений и требовало умеренного ограничения физических нагрузок, в том числе пациентами подгруппы IA было пройдено 282 (270; 337,75) м, пациентами IB – 387 (364; 417,5) м. Пациенты II группы прошли 561,5 (554,75; 578,5) м (ФК 0), в том числе IIA – 557,5 (551; 569,25) м и IIB – 563 (557,75; 584) м. Пациенты группы контроля прошли расстояние 608 (595,25; 624) м (ФК 0).

Через 2 недели от начала заболевания расстояние, пройденное пациентами I группы, составило 366 (258,5; 414,5) м (ФК II), II группы – 568,5 (555,75; 585) м (ФК 0). При внутригрупповом сравнении показателя выявлено, что пациенты подгруппы IA прошли в 1,5 раза ($p < 0,001$) меньше метров, чем пациенты IB (388 (367,5; 420)) подгруппы. При этом среднее расстояние, пройденное пациентами IA подгруппы, составило 250,5 (182; 364,25) м, что соответствовало ФК III и требовало значительного ограничения физической нагрузки. Пациенты подгруппы IIA прошли расстояние 556,5 (527; 569) м, что соответствовало ФК I, требовало незначительно ограничения физической нагрузки и было снижено относительно пациентов IIB подгруппы в 1,05 раза ($p < 0,001$). При динамической оценке расстояния, в среднем пройденного во время 6-МШТ, выявлено, что расстояние в IA подгруппе снижено в 1,13 раза ($p < 0,01$), IIA – в 1,01 раза ($p < 0,05$), в то время как

увеличено во IIВ подгруппе в 1,02 раза ($p < 0,001$), во IV подгруппе статистически значимых различий не выявлено.

Через 3 месяца от начала заболевания в I группе среднее расстояние составило 559 (489,5; 582) м (ФК I), во II группе – 574,5 (555,5; 608) м (ФК 0). При внутригрупповом сравнении показателя выявлено следующее: в IA подгруппе расстояние составило 496 (423,5; 572,25) м, что меньше, чем в IV подгруппе, в 1,13 раза – 566 (553,5; 582) м ($p < 0,001$); во IIА подгруппе – 555 (520,5; 561,5) м (ФК I), что меньше, чем во IIВ подгруппе, в 1,11 раза ($p < 0,001$) – 607,5 (597; 619) м (ФК 0). В динамике отмечается улучшение показателя в подгруппе IA в 1,72 раза ($p < 0,001$), в IV – в 1,5 раза ($p < 0,001$), в IIВ – в 1,04 раза ($p < 0,001$) и ухудшение во IIА – в 1,01 раз ($p < 0,01$).

Через 12 месяцев от начала заболевания расстояние, пройденное пациентами I группы, составило 590 (550,5; 616) м (ФК 0), II группы – 578 (554; 613,5) м (ФК 0). Однако при внутригрупповой оценке показателя выявлено, что в IA и во IIА расстояние, пройденное пациентами, соответствовало ФК I – 541 (493; 588,25) м и 552,5 (519,25; 559,25) м соответственно. В IV подгруппе расстояние составило 612 (590,5; 655) м, во IIВ – 612,5 (600,75; 628,25) м, что соответствует ФК 0. При этом в динамике отмечается увеличение пройденного расстояния в подгруппе IA – в 1,1 раза ($p < 0,001$), во IIА – в 1,12 раза ($p < 0,001$), во IIВ – в 1,01 раза ($p < 0,001$) и снижение в подгруппе IV – в 1,01 раза ($p < 0,001$).

Оценивая показатели 6-МШТ, следует отметить, что в подгруппах пациентов с постковидным синдромом через 2 недели от начала заболевания отмечалось уменьшение показателей 6-МШТ (в 1,15 раза), сопряженное со снижением показателей функции внешнего дыхания (в частности, $ОФВ_1$) - в IA подгруппе - в 1,11 раза ($p < 0,001$), IV - в 1,1 раза ($p < 0,001$), IIА - в 1,11 раза ($p < 0,001$), IIВ - в 1,04 раза ($p < 0,001$).

Также для пациентов с постковидным синдромом был характерен более длительный период сохранения функциональных нарушений. Так, в динамике, через 3 месяца от начала заболевания, у 40,63% (13/32) пациентов подгруппы IA сохранялись нарушения толерантности к физической нагрузке, соответствующие

ФК II, у 25% (8/32) – ФК I, во IIА подгруппе у 32,14% (9/28) пациентов регистрировался ФК I. Через 12 месяцев от начала заболевания у 56,25% (18/32) пациентов IA и у 53,57% (15/28) пациентов IIА подгрупп отмечался ФК I, в то время как в подгруппах IB и IВ 100% пациентов относились к ФК 0.

Таким образом, в первые 72 часа регистрировалось снижение функциональных резервов бронхолегочной системы в обеих группах, при этом более значимое – у пациентов с последующим развитием постковидного синдрома ($p < 0,001$). Следует отметить, что в динамике, через 12 месяцев наблюдения, число пациентов с сохраняющимися нарушениями вентиляционной функции легких в подгруппах с постковидным синдромом было большим, чем в подгруппах IB и IВ, в 1,29 и 1,15 раза соответственно ($p < 0,001$).

3.3 Сравнительная характеристика показателей периферической микроциркуляции у пациентов исследуемых групп

Лазерная доплеровская флоуметрия и фотоплетизмография выполнены 177 пациентам, из них: пациенты с нетяжелым течением (КТ I) пневмонии вирусной (COVID-19) этиологии – 67 человек (группа I), пациенты с подтвержденным SARS-COV-2 и поражением только верхних отделов дыхательных путей – 60 человек (группа II) и 50 практически здоровым лицам (группа контроля).

Анализ периферической микроциркуляции проводился в первые 72 часа, через 2 недели, 3 и 12 месяцев от начала заболевания. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах представлены в таблице 6. Сравнительная характеристика показателей ЛДФ при внутригрупповой оценке представлена в таблице 7. Для оценки резерва капиллярного кровотока проводилась компрессионная проба, по результатам которой определялся тип гемодинамики.

При оценке параметра микрогемодициркуляции в первые 72 часа от начала заболевания отмечается, что показатель у пациентов I группы ниже, чем в группе контроля на 0,97 (95% ДИ 0,45-1,24) пф.ед. ($U=0,0$, $p < 0,001$) и чем во II группе на 0,25 (95% ДИ 0,08-0,37) пф.ед. ($U=1320$, $p=0,001$); во II группе показатель ниже,

чем в группе контроля на 0,68 (95% ДИ 0,45-1,24) пф.ед. ($U=231,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом анализе данных выявлено, что в подгруппе IA относительно подгруппы IB показатель был ниже на 0,87 (95% ДИ 0,83-0,89) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), во ПА – ниже, чем во ПВ, на 1,2 (95% ДИ 1,15-1,26) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$). Через 2 недели от начала заболевания ПМ в I группе был ниже, чем во II группе на 0,34 (95% ДИ 0,25-0,44) пф.ед. ($U=1201,0$, $p<0,001$). Внутри групп отмечается следующее: в подгруппе IA показатель был ниже, чем в подгруппе IB на 1,01 (95% ДИ 0,97-1,04) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), в подгруппе ПА – ниже, чем у пациентов подгруппы ПВ на 1,05 (95% ДИ 0,91-1,19) пф.ед. ($U=44,0$, $p<0,001$). При оценке показателя в динамике отмечается его увеличение во всех исследуемых подгруппах: в IA - на 0,03 (95% ДИ 0,02-0,04) пф.ед. ($Z=-3,47$, $p=0,001$), IB – на 0,19 (95% ДИ 0,16-0,21) пф.ед. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), ПА – на 0,34 (95% ДИ 0,32-0,35) пф.ед. ($Z=-4,63$, $p<0,001$) и ПВ – на 0,19 (95% ДИ 0,08-0,39) пф.ед. ($Z=-2,67$, $p=0,007$). Через 3 месяца статистически значимой разницы между основными группами выявлено не было. Однако при внутригрупповом анализе данных выявлено, что в IA подгруппе показатель ниже, чем в IB подгруппе на 1,16 (95% ДИ 1,1-1,21) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), во ПА – ниже, чем во ПВ на 1,1 (95% ДИ 0,26-2,11) пф.ед. ($U=223,5$, $p=0,001$). В динамике отмечается увеличение показателя в IA подгруппе на 0,22 (95% ДИ 0,2-0,24) пф.ед. ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB – на 0,37 (95% ДИ 0,34-0,39) пф.ед. ($Z=-5,15$, $p<0,001$) и снижение во ПА подгруппе на 0,06 (95% ДИ 0,03-0,1) пф.ед. ($Z=-3,32$, $p=0,001$).

Через 12 месяцев от начала заболевания статистически значимых различий между группами выявлено не было. При анализе показателя микроциркуляции по данным ЛДФ пациенты IA и ПА подгруппы были разделены на 2 подгруппы: IAa, ПАa (симптомы постковидного синдрома сохраняются); IAA, ПАА (симптомов постковидного синдрома нет). Таким образом при внутригрупповом сравнении выявлено, что у пациентов IAa подгруппы ПМ был ниже на 1,22 (95% ДИ 1,03-1,38) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), чем у пациентов IB подгруппы и на 1,17 (95% ДИ 1,11-1,24) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), чем у пациентов IAA подгруппы. Статистически значимых различий в значении показателя между пациентами IAA и IB подгрупп нет. У

пациентов ПАа подгруппы ПМ ниже, чем у ПВ подгруппы на 1,42 (95% ДИ 0,28-2,52) пф.ед. ($U=129,5$, $p=0,012$) и чем у ПАА подгруппы - на 1,21 (ДИ 95% 0,96-1,73) пф.ед. ($U=26,5$, $p<0,001$). Различия между подгруппами ПАА и ПВ статистически не значимы. В динамике отмечается статистически значимое увеличение показателя в следующих подгруппах: в IA – на 0,59 (95% ДИ 0,11-0,73) пф.ед. ($Z=-3,15$, $p=0,002$) и в IB – на 0,11 (95% ДИ 0,02-0,21) пф.ед. ($Z=-2,37$, $p=0,018$).

Таблица 6 – Показатели микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых группах

| Исследуемые параметры | | Исследуемые группы | | | Тестовая статистика, df=2 |
|--|------------|---|---|-----------------------|-----------------------------|
| | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | |
| Показатель микроциркуляции, пф.ед. | 72 часа | 3,0 [2,15; 3,02] | 3,23 [2,21; 3,42] | 3,68 [3,53; 3,86] | H=99,99, p<0,001 |
| | 2 недели | 3,05 [2,2; 3,22] | 2,71 [2,53; 3,64] | | H=76,91, p<0,001 |
| | 3 месяца | 3,37 [2,39;3,58] | 2,52 [2,45; 3,91] | | H=34,46, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 3,52 [2,59;3,73] | 3,12 [2,45; 4,19] | | H=7,43, p=0,024 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=178,14$, p<0,001 | $\chi^2=45,3$, p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Индекс эффективности микроциркуляции, у.е. | 72 часа | 1,49 [1,18;1,64] | 1,89 [1,21; 2,03] | 2,18 [2,05; 2,24] | H=92,15, p<0,001 |
| | 2 недели | 1,8 [1,7; 1,89] | 2,66 [1,83; 2,85] | | H=72,92, p<0,001 |
| | 3 месяца | 2,11 [2,03;2,19] | 2,07 [1,94; 3,05] | | H=1,93, p=0,38 |
| | 12 месяцев | 2,67 [2,17; 2,8] | 2,74 [2,04; 3,05] | | H=27,93, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=182,57$, p<0,001 | $\chi^2=107,57$, p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, пф.ед. | 72 часа | 1,86 [1,74;1,92] | 1,92 [1,77; 2,09] | 2,19 [2,1; 2,26] | H=85,2, p<0,001 |
| | 2 недели | 1,97 [1,57;2,09] | 2,4 [1,92; 2,69] | | H=46,58, p<0,001 |
| | 3 месяца | 1,66 [1,25;1,68] | 2,43 [2,0; 2,68] | | H=124,88, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 1,88 [1,31;1,92] | 2,75 [2,2; 3,0] | | H=111,03, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=117,34$, p<0,001 | $\chi^2=117,49$, p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 6

| Исследуемые параметры | | Исследуемые группы | | | Тестовая статистика, df=2 |
|---|------------|--|--|------------------------|---------------------------------|
| | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | |
| Среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови, пф.ед. | 72 часа | 1,05 [0,51; 1,1] | 2,76 [0,68; 2,96] | 3,2 [3,05; 3,35] | H=106,28, p<0,001 |
| | 2 недели | 1,26 [0,95;1,32] | 2,76 [0,98; 3,06] | | H=90,31, p<0,001 |
| | 3 месяца | 2,06 [1,74;2,18] | 3,15 [1,04; 3,21] | | H=63,86, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 2,58 [2,23;2,64] | 3,59 [2,01; 3,66] | | H=47,32, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=190,47,$ p<0,001 | $\chi^2=164,97,$ p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Значение амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с нейрогенной регуляцией, у.е. | 72 часа | 0,82 [0,75;0,92] | 1,38 [0,82; 1,52] | 1,7 [1,58; 1,78] | H=103,19, p<0,001 |
| | 2 недели | 0,98 [0,89; 1,1] | 1,62 [0,94; 1,9] | | H=62,87, p<0,001 |
| | 3 месяца | 1,13 [1,02;1,24] | 1,78 [1,02; 2,03] | | H=51,99, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 1,74 [1,12;1,86] | 2,19 [1,25; 2,38] | | H=22,51, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=189,43,$ p<0,001 | $\chi^2=173,59,$ p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Значение амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной регуляцией, у.е. | 72 часа | 0,83 [0,76; 0,86] | 0,97 [0,6; 1,1] | 1,17 [1,08; 1,27] | H=80,05, p<0,001 |
| | 2 недели | 0,9 [0,81; 0,96] | 1,5 [0,84; 1,69] | | H=63,08, p<0,001 |
| | 3 месяца | 1,2 [0,98; 1,31] | 1,54 [0,93; 1,86] | | H=2,76, p=0,251 |
| | 12 месяцев | 1,67 [1,1; 1,73] | 1,88 [1,21; 2,07] | | H=43,98, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=182,09,$ p<0,001 | $\chi^2=180,$ p<0,001 | NaN | Критерии Фридмана |
| Резерв капиллярного кровотока, % | 72 часа | 182,0 [143; 242] | 232,5 [165; 265] | 256,5 [236,75; 268] | H=30,6, p<0,001 |
| | 2 недели | 215,0 [175; 240] | 229,0 [193,5; 263] | | H=30,5, p<0,001 |
| | 3 месяца | 221,0 [201; 261] | 227,5 [208; 251,7] | | H=17,36, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 240,0 [207; 260] | 240,5 [220,5; 275,5] | | H=8,8, p=0,012 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=31,32,$ p<0,001 | $\chi^2=11,6,$ p=0,009 | | Критерии Фридмана |

Таблица 7 – Показатели микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых подгруппах

| Исследуемые параметры | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|--|------------|---|---|---|---|---------------------------------|
| | | Подгруппа IA, n=32 | Подгруппа IB, n=35 | Подгруппа ПА, n=28 | Подгруппа ПВ, n=32 | |
| Показатель микроциркуляции, пф.ед. | 72 часа | 2,17 [2,05; 2,32] | 3,02 [3,0; 3,05] | 2,2 [2,04; 2,32] | 3,4 [3,07; 3,63] | H=108,86, p<0,001 |
| | 2 недели | 2,2 [2,08; 2,36] | 3,21 [3,05; 3,39] | 2,54 [2,37; 2,73] | 3,61 [2,27; 4,92] | H=105,17, p<0,001 |
| | 3 месяца | 2,42 [2,16; 2,63] | 3,57 [3,37; 3,79] | 2,48 [2,4; 2,6] | 3,72 [1,28; 5,81] | H=60,09, p<0,001 |
| Показатель микроциркуляции, пф.ед. | 12 месяцев | 2,97 [2,35; 4,06] | 3,7 [3,2; 4,36] | 3,04 [2,41; 5,29] | 4,03 [1,18; 8,83] | H=16,87, p=0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=84,11,$ p<0,001 | $\chi^2=95,19,$ p<0,001 | $\chi^2=55,05,$ p<0,001 | $\chi^2=5,89,$ p=0,117 | Критерии Фридмана |
| Индекс эффективности микроциркуляции, у.е. | 72 часа | 1,18 [0,85; 1,42] | 1,63 [1,42; 1,89] | 1,21 [1,0; 1,37] | 2,03 [1,82; 2,21] | H=108,09, p<0,001 |
| | 2 недели | 1,86 [1,62; 2,06] | 1,71 [1,51; 1,96] | 1,82 [1,66; 1,93] | 2,84 [2,6; 3,16] | H=86,34, p<0,001 |
| | 3 месяца | 2,1 [1,85; 2,45] | 2,14 [1,87; 2,43] | 1,96 [1,72; 2,28] | 2,93 [1,16; 4,67] | H=44,45, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 2,39 [2,0; 2,84] | 2,74 [2,38; 3,1] | 2,42 [1,9; 3,03] | 2,98 [1,15; 5,34] | H=16,69, p=0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=85,83,$ p<0,001 | $\chi^2=99,72,$ p<0,001 | $\chi^2=75,17,$ p<0,001 | $\chi^2=42,64,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Показатель микроциркуляции в процессе окклюзии, пф.ед. | 72 часа | 1,72 [1,38; 1,93] | 1,9 [1,8; 1,96] | 1,76 [1,57; 1,97] | 2,08 [1,84; 2,37] | H=93,23, p<0,001 |
| | 2 недели | 1,56 [1,39; 1,79] | 2,1 [1,96; 2,36] | 1,94 [1,85; 2,07] | 2,68 [2,33; 3,16] | H=116,14, p<0,001 |
| | 3 месяца | 1,24 [1,1; 1,38] | 1,68 [1,66; 1,7] | 2,01 [1,97; 2,08] | 2,7 [2,37; 3,24] | H=118,31, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 1,55 [1,24; 1,95] | 1,9 [1,77; 2,08] | 2,55 [2,17; 3,02] | 2,89 [1,27; 4,73] | H=77,48, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=53,25,$ p<0,001 | $\chi^2=96,02,$ p<0,001 | $\chi^2=84,0,$ p<0,001 | $\chi^2=47,65,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови, пф.ед. | 72 часа | 0,51 [0,46; 0,55] | 1,1 [1,01; 1,15] | 0,68 [0,66; 0,7] | 2,96 [2,75; 3,27] | H=118,18, p<0,001 |
| | 2 недели | 0,93 [0,24; 1,58] | 1,3 [1,21; 1,37] | 0,98 [0,89; 1,08] | 3,01 [2,62; 3,44] | H=96,54, p<0,001 |
| | 3 месяца | 1,9 [0,97; 3,04] | 2,1 [1,86; 2,23] | 1,04 [0,95; 1,11] | 3,2 [3,13; 3,27] | H=103,54, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 2,26 [1,71; 2,7] | 2,61 [2,48; 2,79] | 2,01 [1,9; 2,14] | 3,66 [3,55; 3,8] | H=92,7, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=87,08,$ p<0,001 | $\chi^2=105,0,$ p<0,001 | $\chi^2=84,0,$ p<0,001 | $\chi^2=82,0,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |

Продолжение таблицы 7

| Исследуемые параметры | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|---|------------|---|---|---|---|---------------------------------|
| | | Подгруппа IA, n=32 | Подгруппа IB, n=35 | Подгруппа ПА, n=28 | Подгруппа ПВ, n=32 | |
| Значение амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с нейрогенной регуляцией, у.е. | 72 часа | 0,75 [0,64; 0,85] | 0,92 [0,7; 1,05] | 0,81 [0,75; 0,87] | 1,52 [1,26; 1,84] | H=106,21, p<0,001 |
| | 2 недели | 0,89 [0,83; 1,0] | 1,09 [0,89; 1,3] | 0,92 [0,75; 1,05] | 1,88 [1,53; 2,21] | H=101,58, p<0,001 |
| | 3 месяца | 1,02 [0,85; 1,21] | 1,23 [1,02; 1,44] | 1,01 [0,87; 1,11] | 2,02 [1,74; 2,33] | H=103,56, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 1,41 [0,81; 4,68] | 1,81 [1,67; 2,0] | 1,48 [0,99; 2,18] | 2,4 [1,99; 2,96] | H=71,66, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=86,21,$ p<0,001 | $\chi^2=105,0,$ p<0,001 | $\chi^2=79,19,$ p<0,001 | $\chi^2=94,84,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Значение амплитуд колебаний микрокровотока, связанные с эндотелиальной регуляцией, у.е. | 72 часа | 0,75 [0,63; 0,84] | 0,86 [0,83; 0,9] | 0,6 [0,57; 0,65] | 1,09 [0,92; 1,28] | H=117,41, p<0,001 |
| | 2 недели | 0,81 [0,79; 0,83] | 0,96 [0,89; 1,01] | 0,84 [0,79; 0,88] | 1,66 [1,4; 1,86] | H=114,84, p<0,001 |
| | 3 месяца | 0,99 [0,73; 1,3] | 1,3 [1,13; 1,46] | 0,93 [0,91; 0,95] | 1,82 [1,47; 2,07] | H=107,51, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 1,31 [0,9; 1,75] | 1,72 [1,46; 1,95] | 1,44 [0,97; 2,14] | 2,03 [1,71; 2,47] | H=62,51, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=78,08,$ p<0,001 | $\chi^2=105,0,$ p<0,001 | $\chi^2=84,0,$ p<0,001 | $\chi^2=96,0,$ p<0,001 | Критерии Фридмана |
| Резерв капиллярного кровотока, % | 72 часа | 182 [122; 368] | 202,29 [101; 292] | 182,5 [106; 338] | 249,44 [188; 300] | H=28,55, p<0,001 |
| | 2 недели | 201 [102; 387] | 218,14 [118; 281] | 206,32 [133; 349] | 246,69 [207; 297] | H=21,1, p<0,001 |
| | 3 месяца | 206 [161; 294] | 248 [161; 295] | 217,79 [162; 274] | 238,75 [203; 294] | H=31,49, p<0,001 |
| | 12 месяцев | 215 [132; 275] | 247,34 [204; 297] | 223,57 [147; 298] | 260,84 [212; 298] | H=32,09, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений | | $\chi^2=13,63,$ p=0,003 | $\chi^2=21,93,$ p<0,001 | $\chi^2=8,06,$ p=0,05 | $\chi^2=8,77,$ p=0,032 | Критерии Фридмана |

Проведена оценка амплитуды колебаний в нейрогенном (Ан) и эндотелиальном (Аэ) диапазонах. У пациентов I группы в первые 72 часа от начала заболевания Ан ниже, чем в группе контроля на 0,85 (95% ДИ 0,81-0,9) у.е. (U=0,0, p<0,001) и чем во II группе на 0,45 (95% ДИ 0,1-0,57) у.е. (U=1062,0, p<0,001). Во II группе показатель ниже, чем в группе контроля на 0,45 (95% ДИ 0,29-0,73) у.е. (U=286,0, p<0,001). При внутригрупповом сравнении показателя отмечается, что в IA подгруппе он ниже, чем в IB на 0,17 (95% ДИ 0,14-0,2) у.е. (U=37,5, p<0,001) и во ПА ниже, чем во ПВ – на 0,59 (95% ДИ 0,55-0,65) у.е. (U=0,0, p<0,001).

Показатель Аэ в первые 72 часа от начала заболевания у пациентов I и II группы статистически не различается. Однако у пациентов I группы показатель ниже, чем в группе контроля на 0,37 (95% ДИ 0,33-0,4) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем у пациентов II группы – на 0,31 (95% ДИ 0,18-0,45) у.е. ($U=459,5$, $p<0,001$). Внутри групп регистрируется следующее: Аэ в подгруппе IA ниже, чем в IB на 0,11 (95% ДИ 0,09-0,13) у.е. ($U=12,5$, $p<0,001$) и во IIА подгруппе ниже, чем во IIВ на 0,49 (95% ДИ 0,46-0,52) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания Ан в I группе ниже, чем во II на 0,57 (95% ДИ 0,09-0,75) у.е. ($U=1242,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении отмечается, что Ан в подгруппе IA ниже, чем у подгруппы IB на 0,2 (95% ДИ 0,17-0,23) у.е. ($U=36,0$, $p<0,001$) и в подгруппе IIА ниже, чем во IIВ на 0,96 (95% ДИ 0,9-1,02) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). В динамике во всех подгруппах отмечается увеличение показателя: в IA – на 0,14 (95% ДИ 0,13-0,16) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB – на 0,18 (95% ДИ 0,17-0,19) у.е. ($Z=-5,17$, $p<0,001$), во IIА – на 0,12 (95% ДИ 0,09-0,14) у.е. ($Z=-4,51$, $p<0,001$), во IIВ – на 0,36 (95% ДИ 0,34-0,38) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Показатель Аэ через 2 недели от начала заболевания в I группе ниже, чем во II группе на 0,56 (95% ДИ 0,04-0,69) у.е. ($U=1066,5$, $p<0,001$). Внутри групп отмечается следующее: в IA показатель ниже, чем в IB на 0,15 (95% ДИ 0,14-0,16) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) и во IIА ниже, чем во IIВ – на 0,83 (95% ДИ 0,79-0,86) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается увеличение показателя в IA на 0,06 (95% ДИ 0,04-0,08) у.е. ($Z=-4,67$, $p<0,001$), в IB – на 0,1 (95% ДИ 0,1-0,11) у.е. ($Z=-5,19$, $p<0,001$), во IIА – на 0,24 (95% ДИ 0,23-0,24) у.е. ($Z=-4,68$, $p<0,001$) и во IIВ – на 0,57 (95% ДИ 0,56-0,58) у.е. ($Z=-4,95$, $p<0,001$).

Через 3 месяца от начала заболевания Ан у пациентов I группы был ниже, чем у пациентов II группы на 0,56 (95% ДИ 0,05-0,73) у.е. ($U=1440,0$, $p=0,006$). При внутригрупповом сравнении регистрируется, что показатель в IA ниже, чем в IB подгруппы на 0,21 (95% ДИ 0,16-0,26) у.е. ($U=55,0$; $p<0,001$) и во IIА ниже, чем во IIВ подгруппы – на 0,99 (95% ДИ 0,92-1,07) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). В динамике показатель увеличивается во всех подгруппах: в IA – на 0,13 (95% ДИ 0,11-0,15) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$), во IIА – на 0,08 (95% ДИ 0,07-0,11) у.е. ($Z=-5,17$, $p<0,001$), в

IV – на 0,14 (95% ДИ 0,13-0,15) у.е. ($Z=-5,17$, $p<0,001$), во IV подгруппе на 0,14 (95% ДИ 0,11-0,17) у.е. ($Z=-4,91$, $p<0,001$).

Показатель Аэ у пациентов I и II групп статистически не различался. Внутри групп регистрировались следующие различия: в IA отмечено, что Аэ ниже, чем у подгруппы IV на 0,32 (95% ДИ 0,26-0,38) у.е. ($U=42,5$, $p<0,001$), во IIА подгруппе ниже, чем во IV – на 0,91 (95% ДИ 0,86-0,96) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). При анализе показателя в динамике отмечается его увеличение во всех подгруппах: в IA – на 0,17 (95% ДИ 0,13-0,22) у.е. ($Z=-4,68$, $p<0,001$), в IV – на 0,34 (95% ДИ 0,32-0,38) у.е. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во IIА – на 0,09 (95% ДИ 0,08-0,1) у.е. ($Z=-4,66$, $p<0,001$) и во IV – на 0,17 (0,14-0,18) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Через 12 месяцев от начала заболевания у пациентов I группы Ан был ниже, чем у пациентов II группы на 0,46 (95% ДИ 0,28-0,59) у.е. ($U=1110,5$, $p<0,001$). У пациентов IAа показатель ниже, чем в IАА на 0,62 (95% ДИ 0,17-0,89) у.е. ($U=43,0$, $p=0,001$) и чем в IV – на 0,72 (95% ДИ 0,68-0,77) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). Статистически значимых различий между подгруппами IАА и IV зарегистрировано не было. В подгруппе IIАа Ан был ниже, чем во IIАА на 0,87 (95% ДИ 0,7-1,02) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) и на 1,28 (95% ДИ 1,21-1,38) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) чем у подгруппы IV. В подгруппе IIАА Ан ниже, чем во IV на 0,43 (95% ДИ 0,3-0,6) у.е. ($U=10,0$, $p<0,001$). В динамике во всех подгруппах отмечалось увеличение показателя Ан: в IA – на 0,17 (95% ДИ 0,06-0,51) у.е. ($Z=-2,96$, $p=0,003$), в IV – на 0,57 (95% ДИ 0,54-0,61) у.е. ($Z=-5,17$, $p<0,001$), во IIА – на 0,51 (95% ДИ 0,1-0,63) у.е. ($Z=-4,3$, $p<0,001$) и во IV – на 0,38 (95% ДИ 0,35-0,4) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Показатель Аэ через 12 месяцев от начала заболевания в I группе ниже, чем во II группе на 0,26 (95% ДИ 1,81; 2,02) у.е. ($U=993,0$, $p<0,001$). При этом в подгруппе IAа он был ниже, чем в IАА на 0,66 (95% ДИ 0,62-0,73) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) и в IV – на 0,7 (95% ДИ 0,63-0,75) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). Разница в значениях показателя в подгруппах IАА и IV статистически была не значима. Во IIАа подгруппе показатель Аэ ниже, чем у пациентов подгруппы IIАА на 0,85 (ДИ 95% 0,8-1,03) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$), у пациентов подгруппы IV – на 1,02 (0,92-1,07) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). Значимой разницы показателей между подгруппами IIАА и

ПВ отмечено не было. В динамике во всех группах регистрируется увеличение показателя Аэ: в IA – на 0,36 (95% ДИ 0,11-0,48) у.е. ($Z=-2,95$, $p=0,003$), в IB – на 0,42 (95% ДИ 0,39-0,44) у.е. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПА – на 0,5 (95% ДИ 0,11-0,64) у.е. ($Z=-4,63$, $p<0,001$), во ПВ – на 0,21 (95% ДИ 0,18-0,24) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$).

Индекс флаксмоций (ИЭМ) в первые 72 часа от начала заболевания у пациентов I группы был ниже, чем во II группе на 0,28 (95% ДИ 0,1-0,4) у.е. ($U=1368,5$, $p=0,002$) и на 0,72 (95% ДИ 0,63-0,83) у.е. ($U=2,0$, $p<0,001$) чем в группе контроля. Во II группе показатель ниже, чем в группе контроля на 0,38 (95% ДИ 0,24-0,78) у.е. ($U=363,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении отмечалось, что показатель в подгруппе IA ниже, чем в IB на 0,45 (95% ДИ 0,39-0,51) у.е. ($U=0,5$, $p<0,001$) и во ПА ниже, чем во ПВ – на 0,82 (95% ДИ 0,77-0,87) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания ИЭМ в I группе был ниже, чем во II на 0,8 (95% ДИ 0,21-0,93) у.е. ($U=794,5$, $p<0,001$). Внутри групп также регистрировались статистически значимые различия: в IA показатель был выше, чем в IB на 0,16 (95% ДИ 0,09-0,21) у.е. ($U=194,0$, $p<0,001$), во ПА ниже, чем во ПВ – на 1,01 (95% ДИ 0,97-1,05) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается увеличение показателя во всех подгруппах: в IA – на 0,69 (95% ДИ 0,67-0,7) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB – на 0,08 (95% ДИ 0,05-0,1) у.е. ($Z=-4,66$, $p<0,001$), во ПА – на 0,61 (95% ДИ 0,59-0,63) у.е. ($Z=-4,63$, $p<0,001$) и ПВ – на 0,8 (95% ДИ 0,8-0,82) у.е. ($Z=-4,95$, $p<0,001$).

Через 3 и 12 месяцев от начала заболевания значения показателя ИЭМ статистически между группами не различаются. При внутригрупповом сравнении через 3 месяца у пациентов I группы статистически значимой разницы не зарегистрировано, у пациентов II группы отмечается, что ИЭМ во ПА ниже, чем во ПВ на 1,02 (95% ДИ 0,74-1,27) у.е. ($U=129,5$, $p<0,001$). В динамике в следующих подгруппах регистрируется статистически значимое увеличение значения показателя ИЭМ: в IA – на 0,22 (95% ДИ 0,2-0,26) у.е. ($Z=-4,94$, $p<0,001$), в IB – на 0,43 (95% ДИ 0,41-0,44) у.е. ($Z=-5,17$, $p<0,001$), во ПА – на 0,14 (95% ДИ 0,11-0,17) у.е. ($Z=-4,59$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении показателя через 12

месяцев отмечается, что он ниже в IAa подгруппе, чем в IB подгруппе на 0,64 (95% ДИ 0,57-0,72) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем в IAA подгруппе – на 0,68 (95% ДИ 0,64-0,72) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$), статистически значимых различий между подгруппой IAA и IB зарегистрировано не было. Во ПAa подгруппе ИЭМ ниже, чем в подгруппе IAA на 0,93 (95% ДИ 0,86-0,99) у.е. ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем в подгруппе ПB – на 1,0 (95% ДИ 0,41-1,31) у.е. ($U=57,0$, $p<0,001$). Значимых различий в значении ИЭМ между подгруппами ПAa и ПB не было. В динамике отмечается прирост показателя в подгруппах IA – на 0,32 (95% ДИ 0,06-0,42) у.е. ($Z=-2,69$, $p=0,007$), в IB – на 0,6 (95% ДИ 0,56-0,65) у.е. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПA – на 0,49 (95% ДИ 0,07-0,6) у.е. ($Z=-2,75$, $p=0,006$); в подгруппе ПB изменения показателя ИЭМ статистически не были значимы.

Проведена оценка параметра микрогемодиализации и резерва капиллярного кровотока после проведения окклюзионной пробы. При оценке показателей после проведения окклюзионной пробы отмечено, что параметр микрогемодиализации (ПМоккл) в первые 72 часа от начала заболевания в I группе был ниже, чем во II группе на 0,1 (95% ДИ 0,04-0,17) пф.ед ($U=1393,0$, $p=0,003$) и чем в группе контроля – на 0,35 (95% ДИ 0,2-0,34) пф.ед. ($U=39,5$, $p<0,001$); во II группе показатель ниже, чем в группе контроля на 0,26 (95% ДИ 0,2-0,34) пф.ед. ($U=446,0$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении показателя отмечается, что он ниже в IA подгруппе, чем в IB подгруппе на 0,17 (95% ДИ 0,14-0,2) пф.ед. ($U=68,0$, $p<0,001$) и во ПA подгруппе, чем во ПB подгруппе на 0,31 (95% ДИ 0,25-0,37) пф.ед. ($U=10,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания в I группе ПМоккл ниже, чем во II группе на 0,3 (95% ДИ 0,18-0,48) пф.ед. ($U=941,5$, $p<0,001$). При внутригрупповом анализе: в IA подгруппе показатель был ниже, чем в IB на 0,53 (95% ДИ 0,49-0,57) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), во ПA ниже, чем во ПB – на 0,75 (95% ДИ 0,68-0,8) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение показателя в IA подгруппе на 0,17 (95% ДИ 0,15-0,17) пф.ед. ($Z=-3,47$, $p<0,001$), при увеличении в подгруппах IB – на 0,2 (95% ДИ 0,17-0,22) пф.ед. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПA – на 0,17 (95% ДИ 0,16-

0,2) пф.ед. ($Z=-4,63$, $p<0,001$) и ПВ – на 0,6 (95% ДИ 0,57-0,63) пф.ед. ($Z=-2,67$, $p=0,007$).

Через 3 месяца от начала заболевания в I группе значение ПМоккл было ниже, чем во II группе на 0,86 (95% ДИ 0,79-0,98) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$) и через 12 месяцев от начала заболевания в I группе показатель ниже, чем во II группе на 0,96 (95% ДИ 0,86-1,06) пф.ед. ($U=265,0$, $p<0,001$). Через 3 месяца в IA подгруппе показатель ниже, чем в IB подгруппе на 0,44 (95% ДИ 0,42-0,46) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$), во ПА – ниже, чем во ПВ – на 0,65 (95% ДИ 0,6-0,71) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается снижение ПМоккл в IA подгруппе на 0,33 (95% ДИ 0,29-0,34) пф.ед. ($Z=-4,94$, $p<0,001$) и IB подгруппе – на 0,42 (95% ДИ 0,3-0,44) пф.ед. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), при увеличении во ПА подгруппе – на 0,07 (95% ДИ 0,06-0,08) пф.ед. ($Z=-4,63$, $p<0,001$). При внутригрупповом сравнении ПМоккл через 12 месяцев регистрируется, что в IAa подгруппе он был ниже, чем в IAA на 0,62 (95% ДИ 0,59-0,63) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем в IB – на 0,62 (95% 0,58-0,66) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$). Статистически значимых различий между подгруппами IAA и IB не зарегистрировано. Во II группе отмечаются следующие различия: ПМоккл у пациентов ПАa подгруппы ниже, чем у пациентов ПАА подгруппы – на 0,76 (95% ДИ 0,72-0,79) пф.ед. ($U=0,0$, $p<0,001$) и ниже, чем у пациентов ПВ подгруппы – на 0,61 (95% ДИ 0,29-1,04) пф.ед. ($U=90,5$, $p=0,001$). Статистически значимых различий между подгруппами ПАА и ПВ нет. В динамике отмечается статистически значимое увеличение показателя в следующих подгруппах: в IA – на 0,34 (95% ДИ 0,07-0,4) пф.ед. ($Z=-3,71$, $p<0,001$), в IB – на 0,23 (95% ДИ 0,2-0,25) пф.ед. ($Z=-5,16$, $p<0,001$), во ПА – на 0,57 (95% ДИ 0,22-0,6) пф.ед. ($Z=-4,63$, $p<0,001$).

Показатель резерва капиллярного кровотока (РК) при оценке в первые 72 часа от начала заболевания при проведении окклюзионной пробы у пациентов I группы был ниже, чем в группе контроля на 69 (95% ДИ 50,0-87,0) % ($U=0,0$, $p<0,001$) и чем во II группе – на 29 (95% ДИ 6,0-55,0) % ($U=980,0$, $p<0,001$); во II группе показатель был ниже, чем в группе контроля на 23 (95% ДИ 6,0-47,0) % ($U=268,5$, $p<0,001$). В IA подгруппе показатель РК ниже, чем у пациентов IB

подгруппы на 36 (95% ДИ 4,0-61,0) % ($U=385,5$, $p=0,028$), во ПА ниже, чем во ПВ – на 86 (95% ДИ 54,0-106,0) % ($U=188,0$, $p<0,001$).

Через 2 недели от начала заболевания в I группе РК был ниже, чем во II группе, на 20,5 (95% ДИ 3,0-39,0) % ($U=1357,5$, $p=0,002$). Во ПА подгруппе показатель ниже, чем во ПВ подгруппе на 52 (95% ДИ 23,0-77,0) % ($U=241,0$, $p=0,002$). В динамике во всех подгруппах статистически значимых различий в показателях не отмечается. Через 3 и 12 месяцев от начала заболевания статистически значимых различий между группами не отмечалось. При внутригрупповой оценке показателя через 3 месяца регистрируется, что РК в IA подгруппе ниже, чем в IB подгруппе на 51 (95% ДИ 33,0-65,0) % ($U=196,5$, $p<0,001$), во ПА подгруппе ниже, чем во ПВ – на 19 (95% ДИ 1,0-38,0) % ($U=309,5$, $p=0,04$). В динамике отмечается увеличение показателя в IB подгруппе на 28,5 (95% ДИ 15,0-42,0) % ($Z=-3,76$, $p<0,001$), в остальных подгруппах статистически значимых различий не отмечено. Через 12 месяцев внутри групп регистрировались следующие различия: в IAa РК был ниже, чем в IAA на 35 (95% ДИ 4,0-60,0) % ($U=72,0$, $p=0,041$) и чем в IB – на 51 (95% ДИ 27-70) % ($U=141,5$, $p=0,001$); во ПАa подгруппе ниже, чем во ПАА подгруппе на 42 (95% ДИ 24,0-68,0) % ($U=16,5$, $p<0,001$) и чем во ПВ подгруппе – на 61 (95% ДИ 41-75) % ($U=14,0$, $p<0,001$). В динамике отмечается прирост показателя в подгруппе ПВ на 23 (95% ДИ 9,5-35,5) % ($Z=-3,09$; $p=0,002$), в остальных подгруппах статистически значимых различий не зарегистрировано.

Таким образом, при исследовании микроциркуляции методом ЛДФ у 78,6% пациентов с COVID-19 пневмонией выявлен застойно-стазический тип микроциркуляции, характеризующийся снижением показателя микроциркуляции на 45,3% ($p<0,001$) и индекса эффективности микроциркуляции на 52,7% ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. При этом у подавляющего большинства пациентов обеих групп с последующим развитием постковидного синдрома по результатам окклюзионной пробы регистрировался застойно-стазический тип гемодинамики (68,75% и 71,43% соответственно), сохраняющийся через 12 месяцев у 16,42% пациентов первой группы и у 16,67% пациентов второй группы.

Соответственно выявленные изменения можно рассматривать как один из предикторов развития постковидного синдрома, так как данный тип гемодинамики говорит о снижении скорости кровотока и выраженном застое на уровне посткапилляров и венул, а также свидетельствует о значительном снижении резервных возможностей микроциркуляторного русла. При динамической оценке показателей отмечается постепенное восстановление их до нормальных значений, однако можно проследить, что снижение резервных возможностей микроциркуляторного русла коррелирует с сохранением симптомов постковидного синдрома.

Фотоплетизмография также проводилась всем пациентам, включенным в исследование, в первые 72 часа, через 2 недели, 3 и 12 месяцев от начала заболевания. Показатели состояния периферической микроциркуляции по данным фотоплетизмографии представлены в таблицах 8, 9.

Таблица 8 – Показатели микроциркуляции по данным фотоплетизмографии в исследуемых группах

| Исследуемые показатели | | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | Тестовая статистика, df=2 |
|------------------------|------------|---|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Тип пульсовой кривой | 72 часа | A | 52,24% (35/67) | 43,33% (26/60) | 32,0% (16/50) | $\chi^2=4,77$, p=0,09 |
| | | B | 17,91% (12/67) | 10,0% (6/60) | 54,0% (27/50) | $\chi^2=31,06$, p<0,001 |
| | | C | 29,85% (20/67) | 46,67% (28/60) | 14,0% (7/50) | $\chi^2=13,66$, p=0,002 |
| | 2 недели | A | 34,33% (23/67) | 30,0% (18/60) | 32,0% (16/50) | $\chi^2=0,27$, p=0,83 |
| | | B | 17,91% (12/67) | 10,0% (6/60) | 54,0% (27/50) | $\chi^2=31,06$, p<0,001 |
| | | C | 47,76% (32/67) | 60,0% (36/60) | 14,0% (7/50) | $\chi^2=24,92$, p<0,001 |
| | 3 месяца | A | 28,36% (19/67) | 26,67% (16/60) | 32,0% (16/50) | $\chi^2=0,39$, p=0,82 |
| | | B | 13,43% (9/67) | 6,67% (4/60) | 54,0% (27/50) | $\chi^2=40,11$, p<0,001 |
| | | C | 58,21% (39/67) | 66,66% (40/60) | 14,0% (7/50) | $\chi^2=34,28$, p<0,001 |
| | 12 месяцев | A | 25,37% (17/67) | 23,33% (14/60) | 32,0% (16/50) | $\chi^2=1,13$, p=0,57 |
| | | B | 7,46% (5/67) | 6,67% (4/60) | 54,0% (27/50) | $\chi^2=48,75$, p<0,001 |

Продолжение таблицы 8

| Исследуемые показатели | | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | Тестовая статистика, df=2 |
|--|------------|---------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|
| Тип пульсовой кривой | 12 месяцев | C | 67,17% (45/67) | 70,0% (42/60) | 14,0% (7/50) | $\chi^2=42,9$, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений типа пульсовой кривой | | | r=0,87, p<0,001 | r=0,72, p<0,001 | NaN | Сравнение рангов |
| Индекс жёсткости артериальной стенки | 72 часа | Повышен | 41,79% (28/67) | 36,67% (22/60) | 16,0% (8/50) | $\chi^2=9,27$, p=0,01 |
| | | Понижен | 16,42% (11/67) | 16,67% (10/60) | 66,0% (33/50) | $\chi^2=41,44$, p<0,001 |
| | | Норма | 41,79% (28/67) | 46,66% (28/60) | 18,0% (9/50) | $\chi^2=10,84$, p=0,005 |
| | 2 недели | Повышен | 28,36% (19/67) | 23,33% (14/60) | 16,0% (8/50) | $\chi^2=2,46$, p=0,29 |
| | | Понижен | 16,42% (11/67) | 15,0% (9/60) | 66,0% (33/50) | $\chi^2=43,22$, p<0,001 |
| | | Норма | 55,22% (37/67) | 61,67% (37/60) | 18,0% (9/50) | $\chi^2=23,89$, p<0,001 |
| | 3 месяца | Повышен | 22,39% (15/67) | 20,0% (12/60) | 16,0% (8/50) | $\chi^2=0,74$, p=0,69 |
| | | Понижен | 14,92% (10/67) | 16,67% (10/60) | 66,0% (33/50) | $\chi^2=43,23$, p<0,001 |
| | | Норма | 62,69% (42/67) | 63,33% (38/60) | 18,0% (9/50) | $\chi^2=29,06$, p<0,001 |
| | 12 месяцев | Повышен | 19,41% (13/67) | 16,67% (10/60) | 16,0% (8/50) | $\chi^2=0,28$, p=0,87 |
| | | Понижен | 7,46% (5/67) | 8,33% (5/60) | 66,0% (33/50) | $\chi^2=65,92$, p<0,001 |
| | | Норма | 73,13% (49/67) | 75,0% (45/60) | 18,0% (9/50) | $\chi^2=46,32$, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений индекса жесткости артериальной стенки | | | r=-0,79, p<0,001 | r=-0,71, p<0,001 | NaN | Сравнение рангов |
| Индекс стресса | 72 часа | Высокий | 19,41% (13/67) | 16,67% (10/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=4,39$, p=0,11 |
| | | Низкий | 10,45% (7/67) | 13,33% (8/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=1,62$, p=0,45 |
| | | Норма | 71,64% (48/67) | 70,0% (42/60) | 88,0% (44/50) | $\chi^2=5,77$, p=0,06 |
| | 2 недели | Высокий | 10,45% (7/67) | 6,67% (4/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=0,97$, p=0,62 |
| | | Низкий | 10,45% (7/67) | 13,33% (8/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=1,62$, p=0,45 |
| | | Норма | 79,1% (53/67) | 80,0% (48/60) | 88,0% (44/50) | $\chi^2=1,76$, p=0,42 |
| | 3 месяца | Высокий | 2,99% (2/67) | 3,33% (2/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=0,78$, p=0,68 |
| | | Низкий | 7,46% (5/67) | 8,33% (5/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=0,22$, p=0,89 |
| | | Норма | 89,55% (60/67) | 88,34% (53/60) | 88,0% (44/50) | $\chi^2=0,08$, p=0,96 |
| | 12 месяцев | Высокий | 2,99% (2/67) | 1,67% (1/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=0,62$, p=0,45 |

Продолжение таблицы 8

| Исследуемые показатели | | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | Тестовая статистика, df=2 |
|--|------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|--|
| Индекс стресса | 12 месяцев | Низкий | 5,97% (4/67) | 8,33% (5/60) | 6,0% (3/50) | $\chi^2=0,35$, p=0,84 |
| | | Норма | 91,04% (61/67) | 90,0% (54/60) | 88,0% (44/50) | $\chi^2=1,24$, p=0,54 |
| Оценка значимости динамических изменений индекса стресса | | | r=-0,82, p<0,001 | r=-0,76, p<0,001 | NaN | Сравнение рангов |
| Частота пульса | 72 часа | Норма | 8,96% (6/67) | 13,33% (8/60) | 80,0% (40/50) | $\chi^2=80,8$, p<0,001 |
| | | Брадикардия | 5,97% (4/67) | 5,0% (3/60) | 8,0% (4/50) | $\chi^2=0,43$, p=0,82 |
| | | Тахикардия | 85,07% (57/67) | 81,67% (49/60) | 12,0% (6/50) | $\chi^2=79,01$, p<0,001 |
| | 2 недели | Норма | 56,72% (38/67) | 91,67% (55/60) | 80,0% (40/50) | $\chi^2=21,58$, p<0,001 |
| | | Брадикардия | 4,48% (3/67) | 3,33% (2/60) | 8,0% (4/50) | $\chi^2=1,31$, p=0,52 |
| | | Тахикардия | 38,8% (26/67) | 5,0% (3/60) | 12,0% (6/50) | $\chi^2=25,46$, p<0,001 |
| | 3 месяца | Норма | 88,06% (59/67) | 93,34% (56/60) | 80,0% (40/50) | $\chi^2=4,48$, p=0,11 |
| | | Брадикардия | 2,99% (2/67) | 3,33% (2/60) | 8,0% (4/50) | $\chi^2=1,68$, p=0,43 |
| | | Тахикардия | 8,95% (6/67) | 3,33% (2/60) | 12,0% (6/50) | $\chi^2=2,13$, p=0,35 |
| | 12 месяцев | Норма | 91,04% (61/67) | 93,34% (56/60) | 80,0% (40/50) | $\chi^2=5,43$, p=0,07 |
| | | Брадикардия | 2,99% (2/67) | 3,33% (2/60) | 8,0% (4/50) | $\chi^2=1,68$, p=0,43 |
| | | Тахикардия | 5,97% (4/67) | 3,33% (2/60) | 12,0% (6/50) | $\chi^2=3,35$, p=0,18 |
| Оценка значимости динамических изменений частоты пульса | | | r=-0,93, p<0,001 | r=-0,86, p<0,001 | NaN | Сравнение рангов |
| Тип гемодинамики | 72 часа | Нормоциркуляторный | 41,79% (28/67) | 61,67% (37/60) | 100,0% (50/50) | $\chi^2=43,06$, p<0,001 |
| | | Спастический | 4,48% (3/67) | 3,33% (2/60) | 0% (0/50) | $\chi^2=2,18$, p=0,34 |
| | | Застойно-стазический | 53,73% (36/67) | 35,0% (21/60) | 0% (0/50) | $\chi^2=38,19$, p<0,001 |
| | 2 недели | Нормоциркуляторный | 55,22% (37/67) | 70,0% (42/60) | 100,0% (50/50) | $\chi^2=29,43$, p<0,001 |
| | | Спастический | 4,48% (3/67) | 3,33% (2/60) | 0% (0/50) | $\chi^2=2,18$, p=0,34 |
| | | Застойно-стазический | 40,3% (27/67) | 26,67% (16/60) | 0% (0/50) | $\chi^2=25,56$, p<0,001 |
| | 3 месяца | Нормоциркуляторный | 77,61% (52/67) | 85,0% (51/60) | 100,0% (50/50) | $\chi^2=12,41$, p=0,003 |
| | | Спастический | 0% (0/67) | 0% (0/60) | 0% (0/50) | NAN, p=1,000 |
| | | Застойно-стазический | 22,39% (15/67) | 15,0% (9/60) | 0% (0/50) | $\chi^2=12,41$, p=0,003 |

Продолжение таблицы 8

| Исследуемые показатели | | | Группа I, n=67 | Группа II, n=60 | Группа контроля, n=50 | Тестовая статистика, df=2 |
|--|------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Тип гемодинамики | 12 месяцев | Нормоциркуляторный | 83,58% (56/67) | 83,33% (50/60) | 100,0% (50/50) | $\chi^2=9,38$, p=0,01 |
| | | Спастический | 0% (0/67) | 0% (0/60) | 0% (0/50) | NAN, p=1,000 |
| | | Застойно-стазический | 16,42% (11/67) | 16,67% (10/60) | 0% (0/50) | $\chi^2=9,38$, p=0,01 |
| Оценка значимости динамических изменений типа гемодинамики | | | r=-0,85 , p<0,001 | r=-0,78 , p<0,001 | NaN | Сравнение рангов |

Таблица 9 – Показатели микроциркуляции по данным фотоплетизмографии в исследуемых подгруппах

| Исследуемые показатели | | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|--|------------|---------|--|--|--|--|---------------------------------------|
| | | | IA, n=32 | IB, n=35 | IIA, n=28 | IIIB, n=32 | |
| Тип пульсовой кривой | 72 часа | A | 78,13% (25/32) | 28,57% (10/35) | 75,0% (21/28) | 15,63% (5/32) | $\chi^2=38,54$, p<0,001 |
| | | B | 15,62% (5/32) | 20,0% (7/35) | 10,71% (3/28) | 9,37% (3/32) | $\chi^2=1,91$, p=0,59 |
| | | C | 6,25% (2/32) | 51,43% (18/35) | 14,29% (4/28) | 75,0% (24/32) | $\chi^2=41,73$, p<0,001 |
| | 2 недели | A | 68,75% (22/32) | 2,86% (1/35) | 57,14% (16/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=51,17$, p<0,001 |
| | | B | 15,62% (5/32) | 20,0% (7/35) | 14,29% (4/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=2,68$, p=0,44 |
| | | C | 15,63% (5/32) | 77,14% (27/35) | 28,57% (8/28) | 87,5% (28/32) | $\chi^2=49,54$, p<0,001 |
| | 3 месяца | A | 56,25% (18/32) | 2,86% (1/35) | 53,58% (15/28) | 3,13% (1/32) | $\chi^2=41,78$, p<0,001 |
| | | B | 15,62% (5/32) | 11,43% (4/35) | 10,71% (3/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=2,59$, p=0,46 |
| | | C | 28,13% (9/32) | 85,71% (30/35) | 35,71% (10/28) | 93,75% (30/32) | $\chi^2=45,94$, p<0,001 |
| | 12 месяцев | A | 50,0% (16/32) | 2,86% (1/35) | 46,43% (13/28) | 3,13% (1/32) | $\chi^2=35,38$, p<0,001 |
| | | B | 9,38% (3/32) | 5,71% (2/35) | 10,71% (3/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=1,68$, p=0,64 |
| | | C | 40,62% (13/32) | 91,43% (32/35) | 42,86% (12/28) | 93,75% (30/32) | $\chi^2=38,04$, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений типа пульсовой кривой | | | r= -0,85 , p<0,001 | r= -0,82 , p<0,001 | r= -0,79 , p<0,001 | r= -0,76 , p<0,001 | Сравнение рангов |
| Индекс жёсткости артериальной стенки | 72 часа | Повышен | 53,13% (17/32) | 31,43% (11/35) | 51,43% (18/28) | 12,5% (4/32) | $\chi^2=20,42$, p<0,001 |
| | | Понижен | 18,75% (6/32) | 14,28% (5/35) | 5,71% (2/28) | 25,0% (8/32) | $\chi^2=3,69$, p=0,3 |
| | | Норма | 28,12% (9/32) | 54,29% (19/35) | 22,86% (8/28) | 62,5% (20/32) | $\chi^2=11,92$, p=0,008 |

Продолжение таблицы 9

| Исследуемые показатели | | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|--|------------|---------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| | | | IA, n=32 | IB, n=35 | IIA, n=28 | IIB, n=32 | |
| Индекс жёсткости артериальной стенки | 2 недели | Повышен | 46,88% (15/32) | 11,43% (4/35) | 42,86% (12/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=21,74$, p<0,001 |
| | | Понижен | 18,75% (6/32) | 14,28% (5/35) | 25,0% (7/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=4,26$, p=0,24 |
| | | Норма | 34,37% (11/32) | 74,29% (26/35) | 32,14% (9/28) | 87,5% (28/32) | $\chi^2=30,31$, p<0,001 |
| | 3 месяца | Повышен | 40,63% (13/32) | 5,71% (2/35) | 39,28% (11/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=23,94$, p<0,001 |
| | | Понижен | 25,0% (8/32) | 5,71% (2/35) | 28,58% (8/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=10,37$, p=0,016 |
| | | Норма | 34,37% (11/32) | 88,58% (31/35) | 32,14% (9/28) | 90,63% (29/32) | $\chi^2=42,98$, p<0,001 |
| | 12 месяцев | Повышен | 37,5% (12/32) | 2,86% (1/35) | 35,71% (10/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=26,52$, p<0,001 |
| | | Понижен | 12,5% (4/32) | 2,86% (1/35) | 10,71% (3/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=2,59$, p=0,46 |
| | | Норма | 50,0% (16/32) | 94,29% (33/35) | 53,58% (15/28) | 93,75% (30/32) | $\chi^2=29,64$, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений индекса жесткости артериальной стенки | | | r= -0,78, p<0,001 | r= -0,75, p<0,001 | r= -0,72, p<0,001 | r= -0,69, p<0,001 | Сравнение рангов |
| Индекс стресса | 72 часа | Высокий | 21,88% (7/32) | 14,28% (5/35) | 21,43% (6/28) | 12,5% (4/32) | $\chi^2=1,54$, p=0,67 |
| | | Низкий | 9,37% (3/32) | 11,43% (4/35) | 10,71% (3/28) | 15,63% (5/32) | $\chi^2=0,67$, p=0,88 |
| | | Норма | 68,75% (22/32) | 74,29% (26/35) | 67,86% (19/28) | 71,87% (23/32) | $\chi^2=0,41$, p=0,94 |
| | 2 недели | Высокий | 15,63% (5/32) | 5,71% (2/35) | 10,71% (3/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=3,74$, p=0,29 |
| | | Низкий | 9,37% (3/32) | 11,43% (4/35) | 10,71% (3/28) | 15,63% (5/32) | $\chi^2=0,67$, p=0,88 |
| | | Норма | 75,0% (24/32) | 82,86% (29/35) | 78,58% (22/28) | 81,25% (26/32) | $\chi^2=0,72$, p=0,87 |
| | 3 месяца | Высокий | 3,13% (1/32) | 2,86% (1/35) | 3,57% (1/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=0,03$, p=0,99 |
| | | Низкий | 9,37% (3/32) | 5,71% (2/35) | 10,71% (3/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=0,75$, p=0,86 |
| | | Норма | 87,5% (28/32) | 91,43% (32/35) | 85,71% (24/28) | 90,63% (29/32) | $\chi^2=0,68$, p=0,88 |
| | 12 месяцев | Высокий | 3,13% (1/32) | 2,86% (1/35) | 3,57% (1/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=1,07$, p=0,79 |
| | | Низкий | 3,12% (1/32) | 8,57% (3/35) | 7,14% (2/28) | 9,37% (3/32) | $\chi^2=1,14$, p=0,77 |
| | | Норма | 93,75% (30/32) | 88,57% (31/35) | 89,29% (25/28) | 90,63% (29/32) | $\chi^2=0,6$, p=0,9 |
| Оценка значимости динамических изменений индекса стресса | | | r= 0,25, p=0,173 | r= 0,18, p=0,294 | r= 0,22, p=0,258 | r= 0,15, p=0,412 | Сравнение рангов |

Продолжение таблицы 9

| Исследуемые показатели | | | Исследуемые подгруппы | | | | Тестовая статистика, df=3 |
|--|------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------|
| | | | IA, n=32 | IB, n=35 | IIA, n=28 | IIB, n=32 | |
| Частота пульса | 72 часа | Норма | 9,37% (3/32) | 8,57% (3/35) | 14,28% (4/28) | 12,5% (4/32) | $\chi^2=0,68$, p=0,88 |
| | | Брадикардия | 6,25% (2/32) | 5,71% (2/35) | 3,57% (1/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=0,27$, p=0,97 |
| | | Тахикардия | 84,38% (27/32) | 85,71% (30/35) | 82,14% (23/28) | 81,25% (26/32) | $\chi^2=0,3$, p=0,96 |
| | 2 недели | Норма | 40,63% (13/32) | 71,43% (25/35) | 92,86% (26/28) | 90,63% (29/32) | $\chi^2=27,85$, p<0,001 |
| | | Брадикардия | 3,12% (1/32) | 5,71% (2/35) | 3,57% (1/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=0,41$, p=0,92 |
| | | Тахикардия | 56,25% (18/32) | 22,86% (8/35) | 3,57% (1/28) | 6,25% (2/32) | $\chi^2=31,17$, p<0,001 |
| | 3 месяца | Норма | 84,38% (27/32) | 91,43% (32/35) | 92,86% (26/28) | 93,75% (30/32) | $\chi^2=2,02$, p=0,57 |
| | | Брадикардия | 3,12% (1/32) | 2,86% (1/35) | 3,57% (1/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=0,03$, p=0,99 |
| | | Тахикардия | 12,5% (4/32) | 5,71% (2/35) | 3,57% (1/28) | 3,13% (1/32) | $\chi^2=3,01$, p=0,39 |
| | 12 месяцев | Норма | 90,63% (29/32) | 91,43% (32/35) | 89,29% (25/28) | 96,88% (31/32) | $\chi^2=1,43$, p=0,7 |
| | | Брадикардия | 3,12% (1/32) | 2,86% (1/35) | 3,57% (1/28) | 3,12% (1/32) | $\chi^2=0,03$, p=0,99 |
| | | Тахикардия | 6,25% (2/32) | 5,71% (2/35) | 7,14% (2/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=2,19$, p=0,53 |
| Оценка значимости динамических изменений частоты пульса | | | r= -0,72, p<0,001 | r= -0,68, p<0,001 | r= -0,65, p<0,001 | r= -0,62, p<0,001 | Сравнение рангов |
| Тип гемодинамики | 72 часа | Нормоциркуляторный | 21,87% (7/32) | 60,0% (21/35) | 21,43% (6/28) | 96,87% (31/32) | $\chi^2=48,75$, p<0,001 |
| | | Спастический | 9,37% (3/32) | 0% (0/35) | 7,14% (2/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=6,01$, p=0,11 |
| | | Застойно-стазический | 68,75% (22/32) | 40,0% (14/35) | 71,43% (20/28) | 3,13% (1/32) | $\chi^2=38,24$, p<0,001 |
| | 2 недели | Нормоциркуляторный | 37,5% (12/32) | 71,43% (25/35) | 39,29% (11/28) | 96,87% (31/32) | $\chi^2=31,19$, p<0,001 |
| | | Спастический | 9,37% (3/32) | 0% (0/35) | 7,14% (2/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=6,01$, p=0,11 |
| | | Застойно-стазический | 53,12% (17/32) | 28,57% (10/35) | 53,57% (15/28) | 3,13% (1/32) | $\chi^2=24,1$, p<0,001 |
| | 3 месяца | Нормоциркуляторный | 59,37% (19/32) | 94,29% (33/35) | 67,86% (19/28) | 100% (32/32) | $\chi^2=24,49$, p<0,001 |
| | | Спастический | 0% (0/32) | 0% (0/35) | 0% (0/28) | 0% (0/32) | NAN, p=1,000 |
| | | Застойно-стазический | 40,63% (13/32) | 5,71% (2/35) | 32,14% (9/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=24,49$, p<0,001 |
| | 12 месяцев | Нормоциркуляторный | 65,63% (21/32) | 100,0% (35/35) | 64,29% (18/28) | 100% (32/32) | $\chi^2=28,12$, p<0,001 |
| | | Спастический | 0% (0/32) | 0% (0/35) | 0% (0/28) | 0% (0/32) | NAN, p=1,000 |
| | | Застойно-стазический | 34,37% (11/32) | 0% (0/35) | 35,71% (10/28) | 0% (0/32) | $\chi^2=24,49$, p<0,001 |
| Оценка значимости динамических изменений типа гемодинамики | | | r= -0,89, p<0,001 | r= -0,84, p<0,001 | r= -0,81, p<0,001 | r= -0,78, p<0,001 | Сравнение рангов |

При оценке частоты пульса по данным фотоплетизмографии в первые 72 часа от начала заболевания у пациентов I и II группы тахикардия регистрировалась чаще относительно группы контроля на 73,07 (95% ДИ 57,33-82,26) % и на 69,67 (95% ДИ 53,13-79,73) % соответственно. Статистически значимых различий как между пациентами основных групп, так и внутри подгрупп не выявлено ($p>0,05$).

Через 2 недели от начала заболевания у пациентов I группы тахикардия отмечается чаще, чем во II группе, на 33,81 (95% ДИ 19,97-46,22) %. При внутригрупповом сравнении показателя в IA подгруппе тахикардия регистрируется чаще на 33,39 (95% ДИ 9,99-52,35) %, чем в подгруппе IB. Во второй группе статистически значимых различий не было ($p>0,05$). В динамике наблюдения тахикардия регистрировалась реже: в IA подгруппе – на 28,13 (95% ДИ 5,7-47,18) %, в IB подгруппе – на 62,86 (95% ДИ 40,75-76,31) %, во ПА – на 78,57 (95% ДИ 55,89-88,97) % и во ПВ – на 75 (95% ДИ 55,38-85,85) %.

Через 3 месяца статистически значимых различий между группами и при внутригрупповом сравнении не зарегистрировано ($p>0,05$). В динамике отмечается снижение частоты тахикардии в IA подгруппе относительно двухнедельных показателей на 43,75 (95% ДИ 20,75-61,06) %.

Через 12 месяцев тахикардия регистрировалась у 6,25% (2/32) пациентов IA подгруппы, у 2,86% (1/35) пациента IB подгруппы и у 7,14% (2/28) пациентов ПА подгруппы, что было статистически незначимым ($p>0,05$). ИЖАС на периферии в первые 72 часа от начала заболевания был меньше средних нормальных величин, соответствующих возрасту, у 18,75% (6/32) пациентов подгруппы IA, у 14,28% (5/35) – подгруппы IB, у 5,71% (2/28) – ПА, у 25% (8/32) – ПВ, что свидетельствует о хорошем состоянии артериальной стенки у данных пациентов. У 28,12% (9/32) пациентов подгруппы IA, у 54,29% (19/35) – IB, у 22,86% (8/28) – ПА и у 62,5% (20/32) пациентов подгруппы ПВ индекс жесткости соответствовал нормальному для возраста значению, что характеризует сохраненную эластичность артериальной стенки.

В то же время у пациентов I и II групп чаще, чем в группе контроля, регистрировался индекс жесткости, превышающий нормальное для возраста

значение: у пациентов I группы – на 23,79 (95% ДИ 6,89-38,29) %, у пациентов II группы – на 18,67 (95% ДИ 1,76-33,76) %, что может свидетельствовать о начале структурных изменений артериальной стенки. При внутригрупповом сравнении показателя отмечено, что во ПА подгруппе чаще на 51,79 (95% ДИ 27,64-68,58%), чем во ПВ подгруппе, индекс жесткости превышал нормальное значение.

Через 2 недели от начала заболевания статистически значимых различий между группами выявлено не было. При внутригрупповом сравнении отмечено, что в IA подгруппе на 35,45 (95% ДИ 13,83-53,49) % чаще, чем в IB подгруппе, и во ПА подгруппе – на 36,61 (95% ДИ 15,15-55,24) % чаще, чем во ПВ подгруппе, регистрировался ИЖАС, превышающий нормальные значения.

Через 3 месяца от начала заболевания статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). При внутригрупповом сравнении выявлено следующее: в IA подгруппе на 26,34 (95% ДИ 4,99-45,24) % чаще, чем в IB подгруппе, регистрировался индекс жесткости артериальной стенки, превышающий нормальные значения, в то время как в IB подгруппе на 54,2 (95% ДИ 31,6-69,77) % чаще, чем в подгруппе IA, регистрировался нормальный индекс жесткости артериальной стенки. Во ПА подгруппе на 36,16 (95% ДИ 16-54,65) % чаще, чем во ПВ подгруппе, был повышенный индекс жесткости артериальной стенки, тогда как во ПВ подгруппе относительно ПА подгруппы на 58,48 (95% ДИ 34,75-73,96) % чаще регистрировался нормальный индекс жесткости артериальной стенки.

Через 12 месяцев от начала заболевания между группами статистически значимых различий не зарегистрировано ($p > 0,05$). При внутригрупповом сравнении отмечается, что в IA подгруппе на 34,64 (95% ДИ 15,97-52,05) % чаще, чем в IB подгруппе, регистрируется повышенный индекс жесткости артериальной стенки. В IB подгруппе нормальные значения индекса жесткости регистрируются у 94,28% (33/35) пациентов, в IA – у 50% (16/32) пациентов ($p < 0,001$). Во II группе отмечаются следующие различия: повышенный индекс жесткости регистрируется у 35,71% (10/28) пациентов ПА подгруппы и ни у одного из пациентов ПВ подгруппы ($p < 0,001$). Нормальный индекс жесткости артериальной стенки у

пациентов IIВ подгруппы регистрируется на 50,89 (95% ДИ 28,1 – 67,85) % чаще, чем у пациентов IIА подгруппы.

В первые 72 часа от начала заболевания у 52,24% (35/67) пациентов I группы и у 43,33% (26/60) II группы был зарегистрирован тип пульсовой кривой – А, который более характерен для лиц старше 60 лет. В группе контроля данный тип пульсовой кривой был у 14% (7/50) пациентов. Выявление данного типа пульсовой кривой на периферии у пациентов более молодого возраста свидетельствует о повышении жесткости крупных сосудов, может служить одним из признаков сердечно-сосудистой патологии и являться предиктором неблагоприятного исхода заболеваний бронхолегочной системы в результате поражения сосудов легких. При этом относительно группы контроля в I группе данный тип пульсовой кривой регистрировался на 38,24 (95% ДИ 21,31-51,74) % чаще, во II группе – на 29,33 (95% ДИ 12,4-43,74) % чаще. При внутригрупповом сравнении показателя отмечается, что в IA подгруппе на 49,55 (95% ДИ 25,96-65,91) %, чем в IIВ подгруппе, у пациентов регистрируется данный тип пульсовой кривой; во IIА подгруппе на 59,38 (95% ДИ 34,94-74,5) % чаще, чем в подгруппе IIВ, регистрируется тип пульсовой кривой А.

Через 2 недели от начала заболевания также регистрируются значимые внутригрупповые различия: в IA группе на 65,89 (95% ДИ 45,01-79,4) % чаще относительно подгруппы IIВ регистрируется тип пульсовой кривой А, во IIА подгруппе относительно IIВ подгруппы на 50,89 (95% ДИ 28,1-67,85) % чаще.

Через 3 месяца значимые внутригрупповые различия сохранялись: в IA подгруппе относительно IIВ подгруппы на 53,39 (95% ДИ 32,83-69,15) % чаще и во IIА относительно IIВ подгруппы на 50,45 (95% ДИ 28,66-67,54) % чаще.

Через 12 месяцев от начала заболевания у 50% (16/32) пациентов IA подгруппы регистрируется тип пульсовой кривой А, что на 47,14 (95% ДИ 27,04-63,68%) чаще, чем у пациентов подгруппы IIВ. Во II группе у 46,43% (13/28) пациентов подгруппы IIА регистрируется данный тип пульсовой кривой, что на 43,3 (95% ДИ 22,21-61,25) % было чаще, чем во IIВ подгруппе.

У 29,85% (20/67) пациентов I группы и 46,67% (28/60) – II группы в первые 72 часа от начала заболевания выявлен тип пульсовой кривой – С, что свидетельствует о сохраненной эластичности артериальной стенки и является характерным для людей в возрасте от 18 до 35 лет. В группе контроля данный тип пульсовой кривой регистрировался у 64% (32/50) пациентов. При внутригрупповом сравнении отмечается, что в IV подгруппе на 45,18 (95% ДИ 24,09-61,4) % чаще, чем в подгруппе IA, регистрируется данный тип пульсовой кривой, во IIВ подгруппе на 60,71 (95% ДИ 36,45-75,27) % чаще, чем в подгруппе IIА.

Через 2 недели от начала заболевания также отмечается преобладание данного типа пульсовой волны в подгруппах IV и IIВ относительно IA и IIА на 61,52 (95% ДИ 38,69-75,42) % и 58,93 (95% ДИ 34,76-74,23) % соответственно.

Через 3 месяца от начала заболевания тип пульсовой кривой С регистрируется у 85,71% (30/35) пациентов подгруппы IV, что на 57,59 (95% ДИ 34,67-72,49) % было чаще, чем у пациентов IA подгруппы. Также у 93,75% (30/32) пациентов IIВ подгруппы регистрируется данный тип пульсовой кривой, что на 58,04 (95% ДИ 34,93-73,71) % чаще, чем у пациентов IIА подгруппы. Через 12 месяцев также отмечается преобладание данного типа пульсовой кривой в подгруппах IV и IIВ относительно подгрупп IA и IIА – на 50,8 (95% ДИ 28,81-66,92) % и 50,89 (95% ДИ 28,1-67,85) % соответственно.

У 17,91% (12/67) пациентов I группы и у 10% (6/60) – II группы в первые 72 часа от начала заболевания был тип пульсовой кривой – В, что свидетельствует о начале структурных изменений в артериальной стенке. В контрольной группе данный тип пульсовой кривой отмечен у 22% (11/50) обследованных. Через 2 недели, 3 месяца и 12 месяцев от начала заболевания статистически значимых различий относительно показателей при поступлении в обеих группах выявлено не было ($p>0,05$), внутри подгрупп различия также были статистически не значимы ($p>0,05$).

При оценке индекса стресса в первые 72 часа от начала заболевания, а также при динамическом наблюдении статистически значимых различий в обеих группах выявлено не было ($p>0,05$). У подавляющего большинства пациентов весь период

наблюдения индекс стресса соответствовал нормальному значению, статистически не отличающему от группы контроля.

Согласно проведенному исследованию, в первые 72 часа от начала заболевания по данным фотоплетизмографии у 15,6% (5/32) пациентов IA подгруппы, 8,57% (3/35) – IB и у 7,14% (2/28) пациентов IIА подгруппы выявлено снижение степени насыщения кислородом артериальной крови, тогда как в группе контроля, как и во IIВ подгруппе, данный показатель находился в пределах нормы у 100% обследованных. Через 2 недели от начала лечения снижение степени насыщения крови кислородом отмечалось у 6,25% (2/32) пациентов подгруппы IA, у пациентов остальных исследуемых подгрупп степень насыщения крови кислородом была в пределах нормальных значений. Через 3 месяца и 12 месяцев у всех пациентов обеих групп данный показатель, согласно фотоплетизмографии, находился в пределах нормальных значений.

Таким образом, проведение контурного анализа фотоплетизмограммы у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, как с поражением нижних дыхательных путей, так и без него, позволяет оценить состояние артериальной стенки периферических сосудов, а повышение индекса жесткости артериальной стенки (у пациентов I группы на 23,79 (95% ДИ 6,89-38,29) %, у пациентов II группы – на 18,67 (95% ДИ 1,76-33,76) % чаще, чем в группе контроля) и наличие типа пульсовой кривой А (у 52,24% (35/67) пациентов I группы и у 43,33% (26/60) II группы) дает информацию о наличии признаков эндотелиальной дисфункции, которая, в свою очередь, согласно литературным данным [176, 244], является предиктором более тяжелого течения заболевания.

3.4 Анализ корреляционных взаимосвязей между микроциркуляторными и функциональными показателями у пациентов исследуемых групп

Для оценки межсистемных взаимодействий у пациентов исследуемых групп был проведен корреляционный анализ между микроциркуляторными и функциональными показателями.

В группе пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 с поражением нижних дыхательных путей (I группа), регистрировались сильные и средние корреляционные связи в следующих парах (рисунок 2): тип пульсовой кривой А – повышение ИЖАС ($r=0,75$, $p<0,001$); тип пульсовой кривой А – расстояние по 6-МШТ ($r=-0,78$, $p<0,001$); тип пульсовой кривой А – ПМ ($r=-0,72$, $p<0,001$); тип пульсовой кривой А – застойно-стазический тип гемодинамики ($r=0,62$, $p<0,001$); тип пульсовой кривой А – ФК 3 ($r=0,67$, $p<0,001$); ПМ – расстояние по 6-МШТ ($r=0,64$, $p<0,001$); ПМ – ФК 3 ($r=-0,5$, $p<0,001$); застойно-стазический тип гемодинамики – ОФВ1/ЖЕЛ ($r=-0,74$, $p<0,001$); застойно-стазический тип гемодинамики – ОФВ1 ($r=-0,71$, $p<0,001$); повышение ИЖАС – ОФВ1 ($r=-0,7$, $p<0,001$); повышение ИЖАС – расстояние по 6-МШТ ($r=-0,67$, $p<0,001$); повышение ИЖАС – ФК 3 ($r=0,7$, $p<0,001$).

В группе пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 без поражения нижних дыхательных путей (II группа), регистрировались сильные и средние корреляционные связи в следующих парах (рисунок 3): тип пульсовой кривой А – повышение ИЖАС ($r=0,68$, $p<0,001$); тип пульсовой кривой А – расстояние по 6-МШТ ($r=-0,69$, $p<0,001$); тип пульсовой волны А – ПМ ($r=-0,64$, $p<0,001$); тип пульсовой волны А – застойно-стазический тип гемодинамики ($r=0,46$, $p<0,001$); ПМ – расстояние по 6-МШТ ($r=0,58$, $p<0,001$); застойно-стазический тип гемодинамики – ОФВ1/ЖЕЛ ($r=-0,42$, $p<0,001$); застойно-стазический тип гемодинамики – ОФВ1 ($r=-0,46$, $p<0,001$); повышение ИЖАС – ОФВ1 ($r=-0,48$, $p<0,001$); повышение ИЖАС – расстояние по 6-МШТ ($r=-0,52$, $p<0,001$).

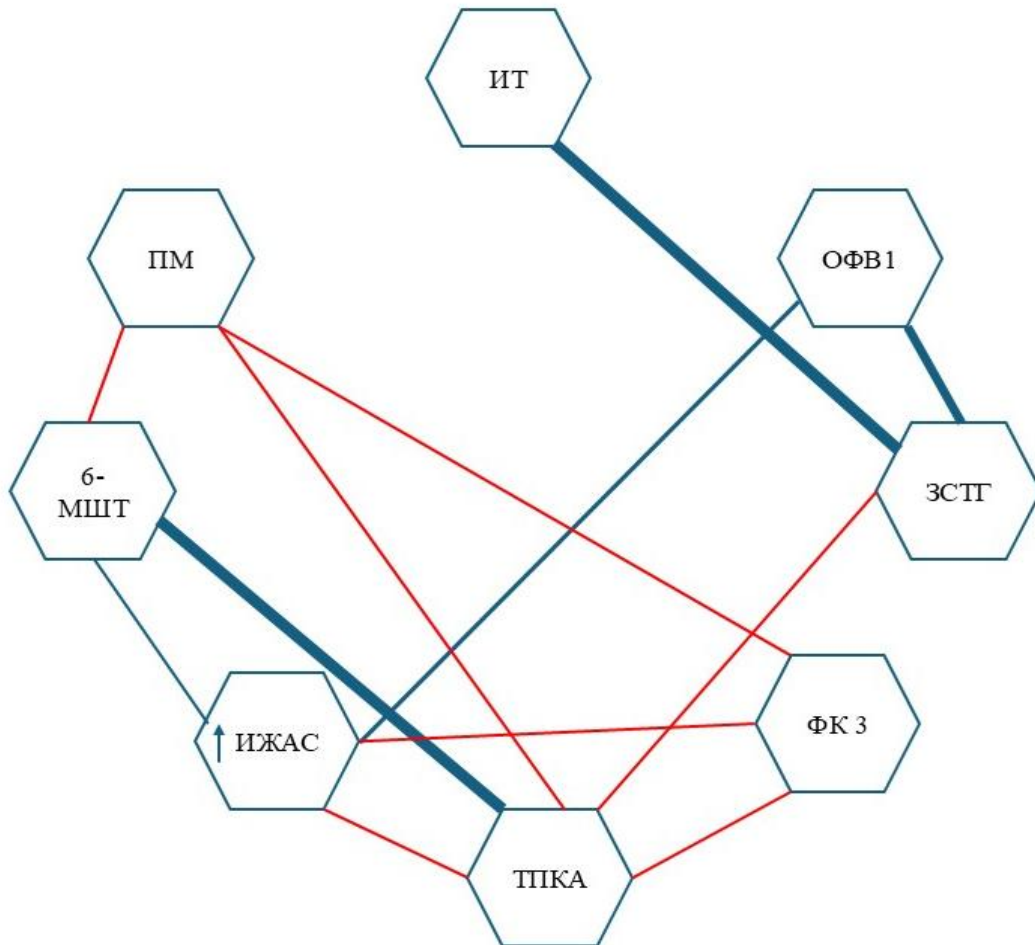


Рисунок 2. Иллюстративная визуализация корреляционных связей в исследовании данных спирографии и показателей микроциркуляции, проведенного с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии для первой группы. Толщина линий демонстрирует интенсивность корреляционной взаимосвязи. Высокие положительные корреляции (с порогом значимости $r > 0,7$) выделены красным цветом, тогда как сильные отрицательные корреляции (с порогом значимости $r < -0,7$) представлены синим. Умеренные прямые (красные) и обратные (синие) корреляции зафиксированы в диапазонах $r = 0,4 - 0,69$ и $r = (-0,4) - (-0,69)$ соответственно.

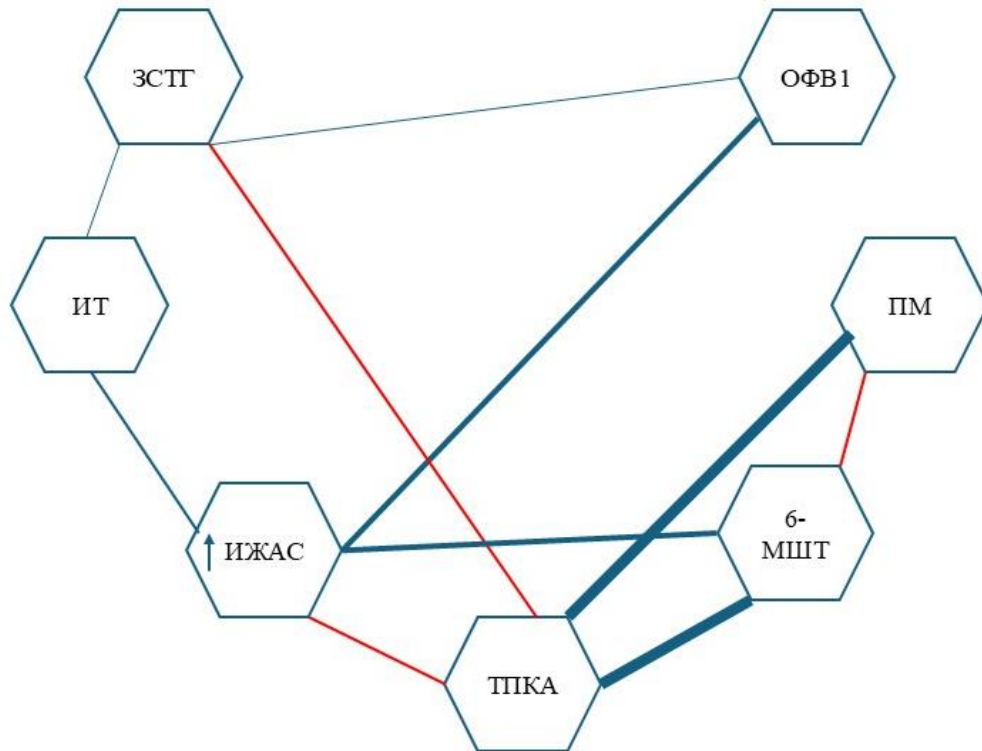


Рисунок 3. Иллюстративная визуализация корреляционных связей в исследовании данных спирографии и показателей микроциркуляции, проведенного с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии для второй группы. Толщина линий демонстрирует интенсивность корреляционной взаимосвязи. Высокие положительные корреляции (с порогом значимости $r > 0,7$) выделены красным цветом, тогда как сильные отрицательные корреляции (с порогом значимости $r < -0,7$) представлены синим. Умеренные прямые (красные) и обратные (синие) корреляции зафиксированы в диапазонах $r = 0,4 - 0,69$ и $r = (-0,4) - (-0,69)$ соответственно.

При анализе взаимосвязи параметров микроциркуляции с функциональными изменениями в бронхолегочной системе в обеих группах выявлены однонаправленные изменения. Так, определено, что при снижении ПМ регистрируется снижение ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ и уменьшение расстояния, пройденного при проведении 6-минутного шагового теста, увеличивается

количество пациентов, относящихся к функциональному классу III по переносимости физической нагрузки.

Также отмечается снижение показателей ВФЛ наряду с повышением частоты регистрации застойно-стазического типа гемодинамики. Повышение индекса жесткости артериальной стенки также коррелирует со снижением показателей вентиляционной функции легких.

Таким образом, при анализе корреляционных взаимосвязей установлено, что у пациентов обеих групп отмечались патологические реакции в микроциркуляторном звене кровообращения, однако у пациентов с поражением нижних дыхательных путей сила корреляционных связей с выраженностью снижения вентиляционной функции легких была несколько выше, чем в группе без поражения нижних дыхательных путей.

3.5 Прогнозирование развития постковидного синдрома у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2

Выявление предикторов развития постковидного синдрома у больных, инфицированных SARS-CoV-2 с внебольничной пневмонией и поражением только верхних дыхательных путей, проводилось с помощью многофакторного анализа.

На первом этапе был проведен корреляционный анализ по Спирмену для оценки связи между клинично-инструментальными показателями в первые 72 часа заболевания и фактом развития постковидного синдрома (через 3 и 12 месяцев). Установлена достоверная корреляционная связь развития постковидного синдрома с резервом капиллярного кровотока (РКК) ($r=-0,68$, $p< 0,001$), индексом Тиффно (ИТ) ($r= -0,54$, $p< 0,001$) и наличием типа пульсовой кривой А (ТПКА) ($r= 0,71$, $p< 0,001$).

Отобранные переменные были включены в модель бинарной логистической регрессии. В результате анализа подтверждено, что именно эти параметры являются независимыми предикторами развития постковидного синдрома (таблица 10).

Таблица 10 – Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития постковидного синдрома

| Показатель | В | Вальд | Степень свободы | Значимость | Exp (В) | Относительный риск [95% ДИ] | |
|------------|--------|--------|-----------------|------------|---------|-----------------------------|---------|
| | | | | | | Нижняя | Верхняя |
| ИТ, % | -0,020 | 1,275 | 1 | 0,259 | 0,980 | 0,947 | 1,015 |
| РКК, % | -0,012 | 11,074 | 1 | 0,001 | 0,988 | 0,981 | 0,995 |
| ТПКА | 0,899 | 1,806 | 1 | 0,179 | 2,456 | 0,662 | 9,125 |
| Константа | 1,768 | 1,596 | 1 | 0,206 | 5,857 | | |

Таким образом, уравнение логистической регрессии для выявления вероятности развития постковидного синдрома у пациентов с различными клиническими формами новой коронавирусной инфекции, имеет следующий вид:

$$DF = \frac{1}{1 + e^{-(1,768 - 0,012 \times РКК - 0,02 \times ИТ + 0,899 \times ТПКА)}}$$

где DF – это вероятность развития постковидного синдрома (значение от 0 до 1);

e – основание натурального логарифма (2,718);

1,768 – константа;

-0,012, -0,02, 0,899 – коэффициенты регрессии;

РКК, ИТ, ТПКА – независимые переменные.

Дальнейшие математические расчеты, выполненные с помощью ROC-анализа, подтвердили высокое качество модели и возможность использования переменных ИТ, ТПКА, РКК в качестве предикторов развития постковидного синдрома. В таблице 11 и на рисунке 4 представлены основные параметры оценки качества прогностической модели.

Таблица 11 – Оценка качества прогностической модели

| Показатели | Площадь под кривой | Стандартная ошибка | p | 95% ДИ | |
|------------|--------------------|--------------------|--------|----------------|-----------------|
| | | | | Нижняя граница | Верхняя граница |
| РКК, % | 0,759 | 0,047 | <0,001 | 0,668 | 0,851 |
| ИТ, % | 0,671 | 0,042 | <0,001 | 0,589 | 0,753 |
| ТПКА | 0,785 | 0,036 | <0,001 | 0,715 | 0,855 |

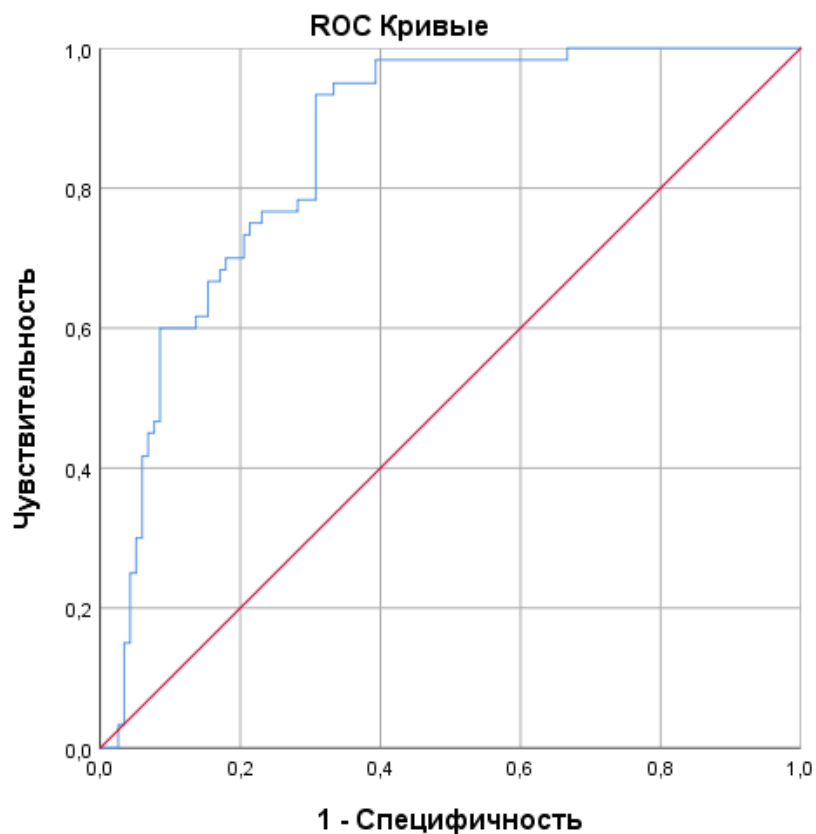


Рисунок 4. ROC-кривая математической модели прогнозирования развития постковидного синдрома, построенная методом логистической регрессии.

Для этой ROC-кривой математической модели прогнозирования качество равняется ROC-AUC=0,856 [95% ДИ 0,801 - 0,910], $p < 0,001$, т.е. очень хорошее.

Оптимальный порог отсечения (cut-off point) для прогнозирования постковидного синдрома составил 0,208. Если расчетная вероятность P превышает 0,208, больной относится к группе высокого риска. При этом значении чувствительность модели составляет 93,3%, а специфичность - 69,2%.

Для демонстрации применения разработанной математической модели прогнозирования развития постковидного синдрома с использованием методов лазерной доплеровской флоуметрии, фотоплетизмографии и спирометрии в первые 72 часа от начала заболевания, рассмотрим следующие клинические примеры.

Клинический пример №1

Пациентка М., 46 лет., обратилась к терапевту ГАУЗ АО «Городская поликлиника №4» на 3 день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38,2 °С, выраженную общую слабость, сухой надсадный кашель, миалгии и одышку при незначительной физической нагрузке. В анамнезе: хронических заболеваний бронхолегочной системы нет. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 – положительный. По данным КТ органов грудной клетки – патологии не выявлено. Диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. ОРВИ (поражение верхних дыхательных путей), средней степени тяжести.

Лазерная доплеровская флоуметрия при первичном осмотре после нормализации температуры тела: ПМ – 2,21 пф.ед., после проведения окклюзионной пробы зафиксирован застойно-стазический тип гемодинамики. РКК снижен и составил 135%.

Спирометрия: ЖЕЛ – 68%, ФЖЕЛ – 64%, ОФВ1 – 46%. ИТ – 67%.

Фотоплетизмография: Зарегистрирован тип пульсовой кривой А (ТПКА = 1), что свидетельствует о повышении жесткости крупных сосудов и наличии эндотелиальной дисфункции. Индекс жесткости артериальной стенки повышен.

Расчет прогноза по математической модели: $DF = 0,427$.

Полученное значение DF (0,427) превышает порог отсечения (0,208). Пациентка отнесена к группе высокого риска развития постковидного синдрома.

Динамическое наблюдение. На фоне проводимой терапии явления острого инфекционного процесса были купированы, однако при контрольном обследовании через 3 месяца пациентка предъявляла жалобы на сохраняющуюся одышку при умеренной нагрузке, выраженную утомляемость, снижение памяти и периодические сердцебиения. Дистанция в 6-МШТ составила 420 м (ФК II). По

данным вопросника подтверждено наличие постковидного синдрома. При осмотре через 12 месяцев предъявляет жалобы на периодическую одышку и астению. По данным ЛДФ сохраняется патологический застойно-стазический тип микроциркуляции (РКК – 160%). Спирометрия: ИТ – 74%.

Разработанная прогностическая модель в первые дни заболевания точно предсказала развитие длительного постковидного синдрома.

Клинический пример №2

Пациент В., 34 года, осмотрен на дому врачом-терапевтом на 2 сутки от начала заболевания. Жалобы на повышение температуры до 37,8 °С, заложенность носа, отсутствие обоняния, першение в горле, слабость. Одышки нет. В анамнезе: хронических заболеваний бронхолегочной системы нет. ПЦР-тест на SARS-CoV-2 – положительный. По данным КТ органов грудной клетки патологических изменений в легочной ткани не выявлено. Диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. ОРВИ (поражение верхних дыхательных путей), легкое течение.

Лазерная доплеровская флоуметрия при первичном осмотре после нормализации температуры тела: ПМ – 3,45 пф.ед. Окклюзионная проба выявила нормоциркуляторный тип гемодинамики. РКК – 255 % (в пределах нормы).

Спирометрия: ЖЕЛ – 96%, ФЖЕЛ – 82%, ОФВ1 – 84%. ИТ – 87 %.

Фотоплетизмография. Зарегистрирован тип пульсовой кривой С (ТПКА = 0), свидетельствующий о сохраненной эластичности артериальной стенки.

Расчет прогноза по математической модели: $DF = 0,046$

Полученное значение DF (0,046) значительно ниже порога отсечения (0,208). Пациент отнесен к группе низкого риска развития постковидного синдрома.

Динамическое наблюдение: Заболевание протекало в легкой форме, клиническое выздоровление наступило к десятому дню. При заполнении вопросника через 3 месяца пациент жалоб не предъявлял, полностью вернулся к привычному ритму жизни и физическим нагрузкам. Дистанция в 6-МШТ составила 610 м (ФК 0). При контрольном обследовании через 12 месяцев состояние

удовлетворительное. Данных за постковидный синдром нет. ЛДФ: нормоциркуляторный тип кровотока (РКК – 262%). Спирометрия: ИТ – 89%.

Прогностическая модель корректно предсказала отсутствие постковидного синдрома, продемонстрировав высокую специфичность метода.

Таким образом, проведение многофакторного пошагового регрессионного анализа позволило выявить независимые предикторы развития постковидного синдрома у пациентов с различными клиническими вариантами новой коронавирусной инфекции.

Для упрощения применения данных в широкой клинической практике нами был предложен балльный способ прогнозирования. На основе предварительного иерархического кластерного анализа тяжести микроциркуляторных и функциональных нарушений, каждому отклонению был присвоен весовой балл: тип кровотока (нормоциркуляторный – 0, гиперемический – 1, застойно-стазический – 2); жизненная емкость легких ($> 70\%$ – 0 баллов, $< 70\%$ – 1 балл); одышка (нет – 0 баллов, есть – 1 балл); температура (до $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 0, $38\text{-}39\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 1, выше $39\text{ }^{\circ}\text{C}$ – 2). При сумме от 0 до 3 баллов прогнозируют низкий риск, от 4 до 6 баллов – высокий риск развития постковидного синдрома (Патент № 2817216).

Клинический пример №1

Пациент М., 44 года, обратился к терапевту ГАУЗ АО «Городская поликлиника №4» с жалобами на повышение температуры до $38,1\text{ }^{\circ}\text{C}$, озноб, сухой кашель, слабость. В анамнезе: болен в течение 2 дней, самостоятельно не лечился. Амбулаторно выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и анализ ПЦР на выявление вирусных частиц. По результатам обследования выставлен диагноз: Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, нетяжёлое течение. КТ-I. ДН0.

Лазерная доплеровская флоуметрия при первичном осмотре после нормализации температуры тела: ПМ (параметр микрогемодициркуляции) – 5,63 пф.ед., ПМоккл (параметр микрогемодициркуляции окклюзионный) – 2,56 пф.ед. Заключение: гиперемический тип кровотока.

Спирометрия: ОФВ₁ – 72 %, ФЖЕЛ – 76 %, ЖЕЛ – 83 %.

В таблице 12 представлены значения переменных для пациента М.

Таблица 12 – Переменные и их значение для пациента М.

| Переменная | Варианты переменной | Значения переменной |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Тип кровотока | Гиперемический | 1 |
| Жизненная ёмкость лёгких | 83 % | 0 |
| Температура тела | 38,1 °С | 1 |
| Одышка | Отсутствие одышки | 0 |

Общая сумма баллов: $1+0+1+0=2$ балла – низкий риск развития постковидного синдрома.

В течение 2 недель получает лечение с положительным результатом в виде купирования симптомов и нормализации КТ-картины.

Отдалённые результаты: через 12 недель.

Объективно: состояние удовлетворительное, жалоб нет.

Лазерная доплеровская флоуметрия через 12 недель: ПМ (параметр микрогемодициркуляции) – 3,62 пф.ед., ПМоккл (параметр микрогемодициркуляции окклюзионный) – 2,12 пф.ед. Заключение: Нормоциркуляторный тип кровотока.

Спирометрия: ОФВ₁ – 75 %, ФЖЕЛ – 74 %, ЖЕЛ – 85 %.

Данных за развитие постковидного синдрома нет.

Клинический пример №2

Пациент А., 38 лет, обратился к терапевту ГАУЗ АО «Городская поликлиника №4» 16 апреля 2021 года с жалобами на повышение температуры до 38,5 °С, озноб, сухой кашель, одышка при умеренной физической нагрузке, слабость. В анамнезе: болен в течение 2 дней, самостоятельно не лечился. Терапевтом вызвана бригада скорой медицинской помощи, доставлена в стационар. Диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус

идентифицирован. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, средней степени тяжести. КТ-I. ДН1.

При поступлении в стационар по данным ЭКГ – без патологии.

Лазерная доплеровская флоуметрия при первичном осмотре после нормализации температуры тела: ПМ (параметр микрогемодиализации) – 2,01 пф.ед., ПМокл (параметр микрогемодиализации окклюзионный) – 1,24 пф.ед..
Заключение: застойно-стазический тип кровотока.

Спирометрия: ОФВ₁ – 72 %, ФЖЕЛ – 76 %, ЖЕЛ – 68 %.

В таблице 13 представлены значения переменных для пациента А.

Таблица 13 – Переменные и их значение для пациента А.

| Переменная | Варианты переменной | Значения переменной |
|--------------------------|----------------------|---------------------|
| Тип кровотока | Застойно-стазический | 2 |
| Жизненная ёмкость лёгких | 68 % | 1 |
| Температура тела | 38,5 °С | 1 |
| Одышка | Наличие одышки | 1 |

Общая сумма баллов: 2+1+1+1=5 баллов – высокий риск развития постковидного синдрома.

В течение 2 недель получает лечение, в удовлетворительном состоянии выписывается на амбулаторное долечивание.

Отдалённые результаты: через 12 недель.

Объективно: состояние удовлетворительное, сохраняются жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, перебои в работе сердца, нарушение сна. По данным ЭКГ от 24.07.2021: фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма, ЧСС 100-140 уд./мин, горизонтальное положение электрической оси сердца.

Лазерная доплеровская флоуметрия через 12 недель: ПМ (параметр микрогемодициркуляции) – 2,84 пф.ед., ПМоккл (параметр микрогемодициркуляции окклюзионный) – 1,98 пф.ед. Заключение: Нормодициркуляторный тип кровотока.

Спирометрия: ОФВ₁ – 70 %, ФЖЕЛ – 72 %, ЖЕЛ – 76 %.

Данные объективного осмотра, дополнительно обследования и оценки совокупности жалоб укладываются в определение постковидного синдрома у пациента А.

Таким образом, предлагаемый способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжёлой COVID-19 – ассоциированной внебольничной пневмонией позволяет на раннем этапе развития заболевания спрогнозировать вероятность развития постковидного синдрома путём получения суммы баллов значений переменных. Способ позволяет прогнозировать вероятность развития постковидного синдрома, способствует повышению качества и точности прогнозирования течения нетяжёлой COVID-19 – ассоциированной пневмонии. Способ может быть использован в динамическом наблюдении пациентов, способствует осуществлению персонализированного подхода к дальнейшему лечению и реабилитации пациентов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Новая коронавирусная инфекция является одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с высоким уровнем заболеваемости и смертности [55, 83, 88, 91]. Клинические проявления COVID-19 разнообразны и могут включать широкий спектр состояний: от бессимптомного течения и легких или умеренных форм респираторной инфекции до тяжелой вирусной пневмонии, сопровождающейся острым респираторным дистресс-синдромом, септическим шоком и полиорганной дисфункцией, характеризующейся чрезвычайно высокой летальностью [72, 120, 135, 144, 153].

Клиническими вариантами течения новой коронавирусной инфекции являются следующие: ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без дыхательной недостаточности; ОРДС (пневмония с ОДН); сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок; ДВС-синдром, тромбозы и тромбоземболии [83].

Одной из главных социально значимых проблем, связанных с новой коронавирусной инфекцией, является развитие постковидного синдрома, значительно снижающего качество жизни пациентов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявляет, что постковидный синдром поражает пациентов, у которых была подтверждена или подозревается инфекция SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, и длится не менее 2 месяцев без какого-либо другого объяснения симптомов [83, 96].

Постковидный синдром может иметь широкий спектр симптомов, которые включают поражение нескольких органов, таких как мозг, сердце, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, мышцы и нервную систему [5, 10, 37, 50, 138, 148]. В настоящее время по меньшей мере 65 миллионов человек во всем мире страдают от постковидного синдрома [225]. После проведения тщательного обследования группа ученых обнаружила, что постковидный синдром является довольно распространенным заболеванием, поражающим около 50–70% госпитализированных пациентов, 10–30% амбулаторных пациентов и 10–12% вакцинированных [214].

Большинство научных исследований посвящено изучению частоты развития постковидного синдрома при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции [38, 86, 103, 122, 129, 211], в то время как его развитие при других клинических вариантах, в том числе без поражения нижних дыхательных путей (по типу ОРВИ), в сравнительном аспекте с нетяжелой вирусной (COVID-19) пневмонией, освещено в единичных публикациях [7, 13, 63].

Целью исследования являлось изучение клинико-функциональных особенностей состояния бронхолегочной системы и микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с поражением нижних дыхательных путей и протекающей по типу ОРВИ, выявление предикторов риска развития постковидного синдрома у данных пациентов.

В качестве задач исследования было выделено несколько направлений: 1) изучение в динамике клинико-функциональных особенностей состояния бронхолегочной системы у пациентов с различными клиническими вариантами течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19 пневмония, ОРВИ); 2) анализ частоты и выраженности проявлений симптомов постковидного синдрома в динамике с использованием вопросника для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию; 3) определение показателей микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии у пациентов с различными клиническими вариантами течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19 пневмония, ОРВИ), сопоставление их между собой и с показателями практически здоровых лиц; 4) выявление предикторов развития постковидного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Было обследовано 177 человек, находившихся на амбулаторном лечении в Городской поликлинике №4 г. Благовещенска и практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу. Исследование проводилось в период с 2020 по 2024 года.

Пациенты были разделены на следующие группы: первую группу составили пациенты с нетяжелым течением (КТ I) пневмонии вирусной (COVID-19) этиологии – 67 человек, вторую группу – пациенты с подтвержденным SARS-CoV-2 и поражением только верхних отделов дыхательных путей (60 человек), третью – практически здоровые лица, сопоставимые по возрасту и полу с основной группой – 50 человек (группа контроля). В ходе проведения исследования были выделены 4 контрольные точки обследования пациентов: при первичном осмотре (первые 72 часа от начала заболевания), через 2 недели от начала заболевания, через 3 месяца и через 12 месяцев от начала заболевания.

Всем пациентам через 3 и 12 месяцев от начала заболевания было предложено заполнить вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, рекомендованный Междисциплинарным советом экспертов [159].

При динамическом наблюдении (через 2 недели) с одинаковой частотой в обеих группах регистрировалось сохранение гипертермии, слабости и утомляемости, болей в мышцах, отсутствие обоняния и вкуса. По результатам заполнения вопросника через 3 месяца от начала заболевания у 47,76% (32/67) пациентов первой группы и 46,67% (28/60) пациентов второй группы отмечались проявления постковидного синдрома разной степени выраженности.

Следует отметить, что одышка в постковидном периоде (через 3 и 12 месяцев от начала заболевания) была характерна для пациентов независимо от варианта клинического течения: с поражением нижних дыхательных путей или без него. Увеличение числа пациентов с одышкой в группе без пневмонии через 3 месяца (в 6,5 раз) может быть обусловлено развитием эндотелиальной дисфункции и микроциркуляторных нарушений.

Как мы установили ранее, проводя сравнительный анализ течения постковидного синдрома в различных возрастных когортах [36], клинические проявления могут незначительно варьировать в зависимости от возраста, однако общая тенденция к длительному сохранению симптоматики (астения, одышка, когнитивные дисфункции) прослеживается предельно четко и сопоставима с

масштабными данными других исследователей [212, 216]. Проведенное нами исследование показало, что развитие постковидного синдрома с одинаковой частотой встречается как у пациентов с легким, так и среднетяжелым течением заболевания, что подтверждает актуальные литературные данные о независимости долгосрочных последствий от тяжести острой фазы инфекции.

В ходе исследования проводилась оценка состояния бронхолегочной системы. Как показало проведенное нами исследование [1, 3], функциональные возможности системы органов дыхания по данным спирометрии у пациентов с вирусной (COVID-19) пневмонией характеризовались достоверным уменьшением основных легочных объемов и снижением показателей бронхиальной проходимости. Сравнительный анализ выявил более выраженное снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно, МОС₂₅, МОС₅₀ и МОС₇₅ у больных с вирусной пневмонией по сравнению с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2 без поражения нижних дыхательных путей ($p < 0,001$).

При внутригрупповой оценке показателей нами установлено более выраженное уменьшение основных легочных объемов у пациентов с сформировавшимся постковидным синдромом (подгруппы IA, IIA – $p < 0,001$) [1]. В дебюте заболевания и при динамическом наблюдении (через 2 недели) снижение показателей функции внешнего дыхания отмечено у 74,6% обследованных с пневмонией и у 46,7% лиц с ОРВИ. Через 12 месяцев продолжали регистрироваться статистически значимые различия показателей вентиляционной функции легких у пациентов с постковидным синдромом и без него.

Оценивая показатели шестиминутного шагового теста (6-МШТ), как мы продемонстрировали ранее [3], в подгруппах пациентов с постковидным синдромом через 2 недели отмечалось уменьшение пройденной дистанции (в 1,15 раза), сопряженное со снижением ОФВ₁. Для пациентов с постковидным синдромом был характерен более длительный период сохранения функциональных нарушений, что согласуется с данными ряда авторов о длительной дезадаптации таких пациентов [95, 171].

В настоящее время признано безусловным, что дисфункции микроциркуляторного русла занимают ключевое положение в механизмах развития сосудистого воспаления при COVID-19. Как мы установили ранее, анализируя особенности лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с внебольничной пневмонией [2], вирусное поражение (SARS-CoV-2) вызывает более глубокие сдвиги в микрогемодинамике по сравнению с пневмониями бактериальной этиологии. В первые 72 часа от начала заболевания отмечалось снижение параметра микрогемоциркуляции, индекса эффективности микроциркуляции, амплитуды эндотелиальных и нейрогенных волн.

Более того, проведенное нами исследование состояния периферической микроциркуляции при постковидном синдроме [5] демонстрирует, что у подавляющего большинства пациентов с последующим развитием постковидного синдрома по результатам окклюзионной пробы регистрируется застойно-стазический тип гемодинамики, характеризующийся снижением резерва капиллярного кровотока (РКК) менее 200%. Это можно рассматривать как мощный предиктор развития постковидного синдрома, так как данный тип гемодинамики свидетельствует о выраженном застое на уровне посткапилляров и венул и критическом снижении адаптационных возможностей сосудистого русла [170, 218].

При динамической оценке показателей отмечается постепенное восстановление их до нормальных значений, однако мы четко проследили, что снижение резервных возможностей микроциркуляции жестко коррелирует с сохранением симптомов постковидного синдрома даже через 12 месяцев наблюдения.

Проведение контурного анализа фотоплетизмограммы (ФПГ) у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, позволило оценить состояние артериальной стенки периферических сосудов. Повышение индекса жесткости артериальной стенки и наличие типа пульсовой кривой А дает объективную информацию о наличии эндотелиальной дисфункции, которая, согласно нашим и литературным данным [204, 248], является предиктором тяжелого системного поражения.

При проведении корреляционного анализа установлено, что при снижении параметра микрогемодиализации регистрируется снижение $ОФВ_1$, $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и уменьшение расстояния по 6-МШТ. Повышение индекса жесткости артериальной стенки также отрицательно коррелирует с показателями вентиляционной функции легких. У пациентов с поражением нижних дыхательных путей сила этих корреляционных связей была выше, чем в группе без пневмонии.

При проведении регрессионного и ROC-анализа нами была доказана выраженная связь развития постковидного синдрома с показателями резерва капиллярного кровотока, индекса Тиффно и типом пульсовой кривой А. Как мы установили ранее, математический анализ этих данных позволяет с высокой точностью прогнозировать осложненное течение восстановительного периода [4]. Классификационная способность предложенной нами математической модели составила 100% ($AUC=0,856$).

На основании полученных клинико-функциональных и инструментальных данных, в ходе диссертационного исследования нами был разработан и запатентован «Способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией» [107]. Данный способ включает балльную оценку показателей типа кровотока методом ЛДФ, жизненной емкости легких, термометрии и наличия/отсутствия одышки при поступлении в стационар. При получении суммы от 0 до 3 баллов прогнозируют низкий риск, от 4 до 6 баллов – высокий риск развития постковидного синдрома. Данный подход оптимизирует стратификацию рисков на раннем амбулаторно-поликлиническом этапе и согласуется с современными векторами персонафицированной медицины.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены важные данные о клинико-функциональном состоянии бронхолегочной системы и особенностях микроциркуляции у пациентов с COVID-19. Анализ показал, что изменения в микроциркуляторном русле напрямую связаны с тяжестью течения заболевания и являются значимыми предикторами развития постковидного синдрома. Применение методов ЛДФ и ФПГ позволяет своевременно выявлять

нарушения микроциркуляции. Разработанная нами прогностическая модель [143] является эффективным инструментом для ранней диагностики и своевременного вмешательства, что критически важно в условиях высокой частоты постковидных осложнений в популяции.

ВЫВОДЫ

1. В начале заболевания и при динамическом наблюдении (через 2 недели) у больных обеих групп с сопоставимой частотой отмечались гипертермия, слабость, миалгии, потеря обоняния и вкуса ($p > 0,05$). Снижение показателей вентиляционной функции легких зарегистрировано у 74,6% обследованных с пневмонией и у 46,7% лиц с поражением только верхних дыхательных путей, при этом наиболее значимое снижение отмечено у больных с последующим развитием постковидного синдрома ($p < 0,001$).

2. Анализ данных первичной самооценки здоровья через 3 месяца выявил признаки постковидного синдрома независимо от формы заболевания ($p > 0,05$). В группе больных пневмонией ($n=67$) синдром развился у 32 человек (47,8%), а в группе лиц с ОРВИ ($n=60$) — у 28 человек (46,7%). Через 12 месяцев симптомы (субфебрилитет, одышка, утомляемость, нарушения памяти, перебои в работе сердца) сохранялись у 26,9% и 25% обследованных соответственно.

3. Новая коронавирусная инфекция сопровождается тяжелым поражением микроциркуляции. По данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), у 78,6% больных с пневмонией выявляется застойно-стазический тип кровотока со снижением показателя микроциркуляции (ПМ) на 45,3% и индекса эффективности микроциркуляции на 52,7% ($p < 0,001$). Установлено, что патологические реакции микрокровоотока (застойно-стазический тип, повышение жесткости артериальной стенки) прямо коррелируют со снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$) и снижением толерантности к физической нагрузке. У подавляющего большинства больных с развившимся постковидным синдромом застойно-стазический тип сохранялся весь период наблюдения и регистрировался через 12 месяцев у 16,4% лиц первой и 16,7% второй группы.

4. Сохранение постковидного синдрома через 3 месяца наблюдения ассоциировано с более медленными темпами функционального восстановления. Нарушения микроциркуляции сохранялись у 65,4% обследованных, снижение толерантности к физической нагрузке — у 58,2%, субъективное ощущение одышки

— у 83,5%, что встречалось достоверно чаще ($p < 0,001$), чем в когорте лиц без постковидного синдрома.

5. Многофакторный регрессионный и ROC-анализы доказали возможность комплексного применения методов лазерной доплеровской флоуметрии, фотоплетизмографии и спирометрии для раннего прогнозирования развития постковидного синдрома. Выявление в первые 72 часа заболевания снижения резерва капиллярного кровотока, наличия типа пульсовой кривой А и снижения индекса Тиффно является высокоточным предиктором осложненного периода реконвалесценции. Разработанная прогностическая модель обладает чувствительностью 93,3% и специфичностью 69,2% ($AUC=0,856$; 95% ДИ 0,801–0,910; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для ранней диагностики нарушений микроциркуляции у пациентов с COVID-19 рекомендуется проведение лазерной доплеровской флоуметрии. При выявлении застойно-стазического типа микроциркуляции (показатель микроциркуляции менее 4,2 перф.ед., индекс эффективности микроциркуляции менее 1,1), типа пульсовой кривой А по данным фотоплетизмографии пациенты должны быть отнесены к группе высокого риска развития постковидного синдрома.

Пациентам группы высокого риска развития постковидного синдрома рекомендуется проведение углубленного мониторинга в течение первого года после перенесенного заболевания: контроль показателей микроциркуляции методом ЛДФ каждые 3 месяца, оценка толерантности к физической нагрузке с помощью 6-МШТ каждые 3 месяца.

При сохранении нарушений микроциркуляции через 12 месяцев после перенесенного COVID-19 рекомендуется:

- консультация пульмонолога,
- расширенное исследование функции внешнего дыхания (бодиплетизмография),
- по показаниям - консультация кардиолога и проведение эхокардиографии.

Для внедрения в профильные медицинские учреждения может быть рекомендован способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией (патент на изобретение № 2817216 от 12.05.2023).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Для разработки персонифицированного подхода к оказанию медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2, снижения частоты развития постковидного синдрома у пациентов с различными формами течения заболевания, планируется дальнейшее изучение состояния микроциркуляторного русла с использованием компьютерной TV-микроскопии, высокочастотной ультразвуковой доплерографии с дальнейшей разработкой способов коррекции микроциркуляторных нарушений у пациентов с нетяжёлым течением новой коронавирусной инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------------|--|
| A_n | амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне |
| $A_э$ | амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне |
| АД | артериальное давление |
| ВИЧ | вирус иммунодефицита человека |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВП | внебольничная пневмония |
| ВФЛ | вентиляционная функция легких |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДН | дыхательная недостаточность |
| ЖЕЛ | жизненная емкость легких |
| ИЖАС | индекс жесткости артериальной стенки |
| ИМТ | индекс массы тела |
| ИТ | индекс Тиффно |
| ИЭМ | индекс флаксмоций (индекс эффективности микроциркуляции) |
| КТ | компьютерная томография |
| ЛДФ | лазерная доплеровская флоуметрия |
| MOC_{25} | максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ |
| MOC_{50} | максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ |
| MOC_{75} | максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ |
| ОРВИ | острая респираторная вирусная инфекция |
| ОРДС | острый респираторный дистресс синдром |
| ОФВ ₁ | объем форсированного выдоха за первую секунду |
| ПМ | параметр микрогемоциркуляции |
| ПМ _{оккл} | параметр микроциркуляции на фоне проведения окклюзионной пробы |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| РКК | резерв капиллярного кровотока |
| РНК | рибонуклеиновая кислота |

| | |
|------------------|---|
| СКО | среднее квадратичное отклонение |
| ТПК | тип пульсовой кривой (ТПКА, ТПКВ, ТПКС) |
| ФВД | функция внешнего дыхания |
| ФЖЕЛ | форсированная жизненная емкость легких |
| ФК | функциональный класс |
| ЧДД | частота дыхательных движений |
| ЧСС | частота сердечных сокращений |
| 6-МШТ | шестиминутный шаговый тест |
| AUC | площадь под ROC-кривой (Area Under Curve) |
| АСЕП | ангиотензинпревращающий фермент II |
| COVID-19 | коронавирусная болезнь 2019 года |
| DF | прогностическая вероятность развития ПС (Discriminant Function) |
| hACEII-R | человеческий преобразовывающий ангиотензин фермент II |
| HGB | гемоглобин |
| PAI | фактора I-ингибитора активатора плазминогена |
| PPG | фотоплетизмография |
| ROC-анализ | анализ классификаций с применением ROC-кривых |
| ROC-кривая | график, позволяющий оценить качество бинарной классификации (receiver operating characteristic) |
| SpO ₂ | насыщение кислородом (сатурация) |
| SARS | тяжелый острый респираторный синдром |
| SARS-CoV | штамм коронавируса, вызывающий SARS |
| SARS-CoV-2 | штамм коронавируса, вызывающий COVID-19 |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абулдинова, О.А. Динамика функциональных показателей системы органов дыхания у пациентов с различными формами COVID-19 / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько, А.С. Абулдинов. – DOI 10.33454/1728-1261-2025-2-20-25. // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2025. – № 2. – С. 20-25.
2. Абулдинова, О.А. Особенности показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с бактериальной и вирусной (COVID-19) внебольничной пневмонией / О.А. Абулдинова. – DOI 10.36604/1998-5029-2022-86-68-72. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 88. – С. 68-72.
3. Абулдинова, О.А. Оценка функциональных резервов бронхолегочной системы у пациентов с внебольничной пневмонией бактериальной и вирусной (COVID-19-ассоциированной) этиологии / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько. // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S7 (69). – С. 29.
4. Абулдинова, О.А. Прогноз развития постковидного синдрома у пациентов, инфицированных SARS-COV-2 / О.А. Абулдинова. // Терапия. – 2024. – Т. 10, № S6. – С. 39. – EDN CVPWQL.
5. Абулдинова, О. А. Состояние периферической микроциркуляции при постковидном синдроме / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько. – DOI 10.18565/therapy.2023.3suppl.27-28. // Терапия. – 2023. – Т. 9, № S3 (65). – С. 27-28.
6. Агеева, Т.С. Нетяжелые внебольничные пневмонии : клинико-функциональная характеристика и оптимизация диагностики / Т.С. Агеева. – DOI 10.20538/1682-0363-2009-1-7-13. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 7-13.
7. Анализ клинического течения COVID-19 среди вакцинированных против SARS-CoV-2 лиц в Хабаровском крае / Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко, Т.А. Зайцева, Т. Н. Каравянская. – DOI 10.36604/1998-5029-2022-85-19-25. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 85. – С. 19-25.
8. Андожская, Ю.С. Микроциркуляторные изменения при «постковидном синдроме» / Ю.С. Андожская. – DOI 10.37903/SMA.2022.2.15. // Смоленский медицинский альманах. – 2022. – № 2. – С. 76-78.

9. Аржаных, Я.В. Оценка уровня эндогенной интоксикации у больных крупозной внебольничной пневмонией / Я.В. Аржаных, В.О. Золотухин, А.В. Макеева. // Молодежный инновационный вестник. – 2019. – Т. 8, № 2. – С. 263-265.
10. Астенический синдром после Covid-19 / И.А. Золотовская, П.Р. Шацкая, И.Л. Давыдкин, О.А. Шавловская. – DOI 10.17116/jnevro202112104125. // Неврология и физиология. – 2022. – Т. 52, № 2. – С. 191-195.
11. Асфандиярова, Н.С. Постковидный синдром / Н.С. Асфандиярова. – DOI 10.30629/0023-2149-2021-99-7-8-429-435. // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 7–8. – С. 429–435.
12. Бакина, А.А. Демографические и клинико-лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 / А.А. Бакина, В.И. Павленко, Ю.Ю. Щегорцова. // Амурский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 8-14.
13. Бакина, А. А. Постковидный синдром – что мы знаем о нем? / А.А. Бакина, В.И. Павленко, Ю.Ю. Щегорцова. – DOI 10.24412/2311-5068-2023-11-1-5. // Амурский медицинский журнал. – 2023. – Т. 11, № 1 (34). – С. 5-15.
14. Бархатов, И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния микроциркуляции крови человека / И.В. Бархатов. – DOI 10.17816/КМЖ1458. // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 63-69.
15. Васильев, А.П. Методологические аспекты и интерпретация результатов изолированного исследования микроциркуляции кожи у больных артериальной гипертонией методом лазерной доплеровской флоуметрии / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова. – DOI 10.24884/1682-6655-2015-14-1-41-45. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 41-45.
16. Васильева, А.В. Постковидный синдром : в фокусе психоневрологические нарушения / А.В. Васильева. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-21-88-94. // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 21. – С. 88–94.
17. Вахненко, Ю.В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома / Ю.В. Вахненко, И.Е. Доровских, А.П. Домке. – DOI 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 56-64.

18. Вирусные пневмонии : новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, Е.В. Крюков [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-16-60-77. // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 60-77.
19. Влияние иммунизации противогриппозной вакциной на течение и исходы внебольничной пневмонии / С.В. Нарышкина, Л.В. Круглякова, Л.И. Бугаева, Л.Г. Нахамчен. – DOI 10.12737/article_5b189c191116a5.25087824. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 40-45.
20. Влияние физической реабилитации в постковидном периоде на переносимость физической нагрузки : результаты открытого контролируемого исследования / С.Ю. Чикина, А.В. Кулешов, Н.В. Никитина, Н.Н. Мещерякова. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-5-728-736. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 5. – С. 728–736.
21. Внебольничная пневмония : федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению / С.Н. Авдеев, А.В. Дехнич, А.А. Зайцев [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 3. – С. 295-355.
22. Внебольничная пневмония : эпидемиология, этиология и клинкоморфологические параллели / А.П. Надеев, М.А. Козяев, А.А. Абышев [и др.]. – DOI 10.31549/2542-1174-2019-4-20-29. // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2019. – № 4. – С. 20–29.
23. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276. // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 3. – С. 261-276.
24. Внебольничные пневмонии у детей на современном этапе / В.К. Козлов, Г.П. Евсеева, О.А. Лебедько [и др.]. – DOI 10.12737/article_5c1261553e3636.04058413. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – С. 17-25.
25. Воблова, Т.В. Оценка распространенности «постковидного синдрома» среди студентов 1-5 курсов ФИС, специальность «Стоматология», ФГБОУ ВО

АГМУ / Т.В. Воблова, А. Н. Д. Ал Мадхлум. // *Scientist*. – 2022. – № 22 (4). – С. 27-32.

26. Волошин, Н.И. Особенности этиологии внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста в организованных коллективах / Н.И. Волошин. // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. – 2019. – Т. 3, № S1. – С. 52-55.

27. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию : Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации / А.Г. Чучалин, А.С. Аметов, Г.П. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-5-599-612. // *Пульмонология*. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 599–612.

28. Временные методические рекомендации : Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 от 27.05.2025 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ (дата обращения: 28.03.2026).

29. Глазков, А.А. Лазерная доплеровская флоуметрия в персонализированной оценке нарушений кожной микроциркуляции : специальность 03.03.01 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Глазков Алексей Андреевич. – Москва : [б. и.], 2020. – 24 с.

30. Глазкова, П.А. Метод лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микрогемодинамики у больных с сердечно-сосудистой патологией : специальность 3.1.20 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Глазкова Полина Александровна. – Москва : [б. и.], 2021. – 25 с.

31. Гуляев, П.В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / П.В. Гуляев, С.В. Реснянская, И.В. Островская. – DOI 10.24412/2312-2935-2022-2-107-128. // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2022. – № 2. – С. 107-128.

32. Дворецкий, Л.И. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Вчера, сегодня и завтра. (Круглый стол : терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог) / Л. И. Дворецкий, С. В. Яковлев, М. А. Карнаушкина. – DOI 10.26442/20751753.2019.3.190210. // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 9–14.
33. Двухсторонняя внебольничная пневмония (сравнительные клинико-эпидемиологические и топоческие характеристики) / В.А. Добрых, А.М. Макаревич, А.М. Алиев [и др.]. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 17-21.
34. Дерюшкин, В.Г. Назначение антимикробных препаратов для амбулаторного лечения внебольничной пневмонии : результаты опроса / В.Г. Дерюшкин, О.А. Гацура, С.В. Гацура. – DOI 10.26787/nydha-2618-8783-2020-5-2. // Вестник «Биомедицина и социология». – 2020. – Т. 5, № 2. – С. 79-87.
35. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа / В.П. Колосов, Л.Г. Манаков, Ю.М. Перельман, Е.В. Полянская. – DOI 10.36604/1998-5029-2021-81-8-18. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 81. – С. 8-18.
36. Динамика клинических и эхокардиографических параметров в течение года после пневмонии COVID-19 у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ожирения / Е.И. Ярославская, Н.Е. Широков, Д.В. Криночкин [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3672. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 9. – С. 36-72.
37. Динамика проявлений постковидного синдрома и показателей бульбарной капилляроскопии у пациентки, перенесшей в легкой форме COVID-19, на фоне проводимой фармакотерапии / В.В. Архипов, Т.С. Хейло, Е.Г. Гладышева [и др.]. – DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-1-78-90. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10, № 1. – С. 78–90.
38. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19 / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, Е.В.

Крюков [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 580-587.

39. Динамика функциональных изменений системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких, через 1 год после выписки из стационара / А.В. Черняк, М.Х. Мустафина, Ж.К. Науменко [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-5-611-621. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 611–621.

40. Добрых, В.А. Повторная пневмония (предикторы рецидива) / В.А. Добрых. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 122-127.

41. Евсютина, Ю.В. Внебольничная пневмония, кратко о главном. Что важно знать практикующему врачу. По материалам Конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов / Ю.В. Евсютина. // Лечащий врач. – 2019. – № 11. – С. 56-59.

42. Ежлова, Е.Б. Внебольничные пневмонии : (классификация, патогенез, этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика на современном этапе) : аналитический обзор / Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, Т.Н. Биличенко. – Москва : [б. и.], 2013. – 65 с.

43. Елисеев, А.О. Оценивание степени тяжести пациентов с внебольничной пневмонией с помощью шкалы CRB-65 / А. О. Елисеев, Э. В. Насибуллина. // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № S1. – С. 38-42.

44. Ермакова, О.А. Особенности внебольничной пневмонии у взрослых / О. А. Ермакова. // Молодой ученый. – 2019. – Т. 5, № 243. – С. 49-52.

45. Ермохина, Л.В. Предикторы летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : специальность 3.1.12 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ермохина Любовь Вячеславовна. – Москва : [б. и.], 2022. – 24 с.

46. Жарких, Е.В. Метод и портативное устройство лазерной доплеровской флоуметрии для диагностики расстройств периферического кровотока при различных патологических состояниях : специальность 2.2.12 :

автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Жарких Елена Валерьевна. – Орел : [б. и.], 2023. – 22 с.

47. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 г. Часть III / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва : [б. и.], 2020. – 160 с.

48. Зайцев, А.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) : методические рекомендации / А.А. Зайцев, И.В. Лещенко, А.Г. Малявин. – Москва : ГВКГ имени Н.Н. Бурденко, 2023. – 44 с. – ISBN 978-5-6047194-0-4.

49. Зайцева, Е.Д. Особенности течения «постковидного синдрома» в зависимости от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции / Е.Д. Зайцева, Д.А. Дятлова. – DOI 10.37903/SMA.2023.4.56. // Смоленский медицинский альманах. – 2023. – № 4. – С. 185-187.

50. Золотовская, И.А. Основные характеристики параметров микроциркуляции у пациентов, перенесших COVID-19 / И.А. Золотовская, П.Р. Шацкая, И.Л. Давыдкин. – DOI 10.17116/profmed20202307156. // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 7. – С. 56–62.

51. Иванов, В.В. Современные аспекты этиологической диагностики, клиники и лечения тяжелой внебольничной пневмонии у военнослужащих / В. В. Иванов, Б. А. Чумак, М. А. Харитонов. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 42-51.

52. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19 / В.П. Золотницкая, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 588–597.

53. Изучение некоторых факторов риска неблагоприятного исхода при внебольничной пневмонии в условиях городского стационара / Е.И. Ачапкина, А.Ф. Вагапова, М.В. Галкина, Н.М. Селезнева. // Огарев-Online. – 2018. – Т. 4, № 109. – С. 9.

54. Катчиева, П.Х. Клинико-эпидемиологическая и микробиологическая картина внебольничных пневмоний в Карачаево-Черкесской республике / П.Х.

Катчиева, М.Б. Узденов, С.М. Котелевец. // Современная наука и инновации. – 2017. – Т. 1, № 17. – С. 176-182.

55. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста / А.Х. Нурпейсова, Л.К. Алимова, Ж.Б. Понежева [и др.]. – DOI 10.51793/OS.2021.24.3.009. // Лечащий Врач. – 2021. – № 3 (24). – С. 45-50.

56. Клинико-лабораторные характеристики COVID-19 у госпитализированных больных с артериальной гипертензией / А.А. Абильбаева, А.С. Тарабаева, Г.М. Идрисова [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2023-29-2-150-163. // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 2. – С. 150–163.

57. Клинико-рентгенологические особенности организуемой пневмонии (обзор литературы, собственные клинические наблюдения) / А.В. Леншин, Ю.М. Перельман, А.В. Ильин [и др.]. – DOI 10.12737/article_5d0acffd04e873.55759690. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 72. – С. 85-102.

58. Клинико-эпидемиологические особенности внебольничной пневмонии в период эпидемии респираторных вирусных инфекций / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Э.Р. Прокопьева [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-4-490-498. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 4. – С. 490–498.

59. Клиническая характеристика пациентов среднего возраста в постковидном периоде, обращающихся за амбулаторной помощью / В.Н. Ларина, А.А. Рыжих, Е.Н. Шерегова [и др.]. – DOI 10.24412/2071-5315-2022-12802. // Лечебное дело. – 2022. – № 2. – С. 21-28.

60. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике нетяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. – Москва : [б. и.], 2014. – 65 с.

61. Клинические рекомендации. Вирусные пневмонии. – [Б. м.] : [б. и.], 2024. – 80 с.

62. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. – [Б. м.] : [б. и.], 2021. – 133 с.

63. Клинический протокол диагностики и лечения состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых. – Республика Казахстан : [б. и.], 2021. – 52 с.

64. Клиническое значение определения С-реактивного белка в диагностике внебольничной пневмонии / А.А. Бобылев, С.А. Рачина, С.Н. Авдеев, Н.Н. Дехнич. // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 2. – С. 32-42.

65. Козлов, И.О. Метод и устройство для диагностики патологических изменений системы микроциркуляции крови на основе анализа спектров доплеровского уширения лазерного излучения : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Козлов Игорь Олегович. – Орел : [б. и.], 2022. – 22 с.

66. Комплексная персонализированная реабилитация пациентов с постковидным синдромом / Н.С. Юбицкая, А.В. Юренко, Н.Г. Косьяненко, Е.Е. Минеева. – DOI 10.34215/1609-1175-2023-4-32-36. // Оригинальные исследования. – 2023. – № 4. – С. 32-36.

67. Кравец, Е.С. Морфофункциональное состояние эндобронхиальной микрогемодикуляции у больных бронхиальной астмой при лечении глюкокортикоидами : специальность 14.00.43 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кравец Евгения Сергеевна. – Благовещенск : [б. и.], 2006. – 26 с.

68. Круглякова, Л.В. Амбулаторная пульмонология в современных отечественных рекомендациях и исследованиях / Л.В. Круглякова, Л.И. Бугаева. – DOI 10.36604/1998-5029-2019-73-98-111. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 73. – С. 98-111.

69. Круглякова, Л.В. Современные аспекты внебольничной пневмонии / Л.В. Круглякова, С.В. Нарышкина, А.Н. Одиреев. – DOI 10.12737/article_5c89acc410e1f3.79881136. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 120-134.

70. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем : колебания, информация, нелинейность.

Руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва : КД ЛИБРОКОМ, 2013. – 496 с.

71. Кулик, Е.Г. Оценка риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.Г. Кулик, В.И. Павленко, С.В. Нарышкина. – DOI 10.24412/2311-5068-2021-1-11-17. // Амурский медицинский журнал. – 2022. – № 2. – С. 25-28.

72. Кучер, А.В. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 / А.В. Кучер, С.В. Ходус, О.Б. Приходько. – DOI 10.36604/1998-5029-2022-84-63-69. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – № 84. – С. 63-69.

73. Кытикова, О.Ю. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний / О.Ю. Кытикова, Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк. – DOI 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – № 64. – С. 94-100.

74. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови / В.И. Козлов, Г.А. Азизов, О.А. Гурова, Ф.Б. Литвин. – Москва : [б. и.], 2012. – 32 с.

75. Ландышев, Ю.С. Эндобронхиальная микроциркуляция при заболеваниях внутренних органов / Ю.С. Ландышев, В.В. Войцеховский. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 6-12.

76. Лещенко, И.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию / И.В. Лещенко, Т.В. Глушкова. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 653–662.

77. Лещенко, И.В. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога : широкомасштабное исследование / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-4-539-547. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 539-547.

78. Лещенко, И.В. Результаты наблюдательного исследования лечения пациентов с продуктивным кашлем в постковидном периоде / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова. // РМЖ. – 2023. – № 1. – С. 6-11.

79. Мартынов, М.Ю. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения / М.Ю. Мартынов, А.Н. Боголепова, А.Н. Ясаманова. – DOI 10.17116/jnevro202112106193. // Невролог Ж.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 93-99.

80. Махмудов, Д.Ш. Пути улучшения исходов внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии / Д.Ш. Махмудов, М.Ю. Егорова. // Теория и практика современной науки. – 2019. – Т. 2, № 44. – С. 432-436.

81. Меньшикова, И.Г. Диагностика нарушений функционального состояния диафрагмы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, перенесших COVID-19 / И.Г. Меньшикова, Е.В. Магальяс, И.В. Скляр. – DOI 10.36604/1998-5029-2023-89-44-50. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – № 89. – С. 44-50.

82. Методика восстановления фотоплетизмограммы в диапазоне эндотелиальных и нейрогенных колебаний по результатам измерений температуры пальцев рук / А.А. Сагайдачный, А.В. Скрипаль, А.В. Фомин, Д.А. Усанов. – DOI 10.24884/1682-6655-2013-12-3-22-28. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 22-28.

83. Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) / Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России. – Москва : [б. и.], 2021. – 84 с.

84. Михайлова, А.С. Постковидный синдром : патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции / А.С. Михайлова, А.С.

Белевский. – DOI 10.24412/2409-6636-2021-12415. // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 3-10.

85. Молчанова, Е.Е. Особенности течения новой коронавирусной инфекции у студентов медицинского вуза по данным добровольного анкетирования / Е.Е. Молчанова, С.В. Резникова. – DOI 10.24412/2311-5068-2023-11-2-24. // Амурский медицинский журнал. – 2023. – Т. 11, № 2 (35). – С. 24–29.

86. Нарушение микроциркуляции и клеточного метаболизма у пациентов с постковидным синдромом / В.В. Сидоров, А.А. Лобанов, И.А. Гришечкина [и др.]. – DOI 10.24412/1609-2163-2022-2-64-68. // Вестник новых медицинских технологий. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 64-68.

87. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19 / Е.Е. Ладожская-Гапеенко, К.Н. Храпов, Ю.С. Полушин [и др.]. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 7-19.

88. Нгуен, Х.К. Постковидный синдром и патология капиллярного ложа по данным видеокапилляроскопии / Х.К. Нгуен, А.Г. Чучалин. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-6-760-771. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 6. – С. 760–771.

89. Неинвазивная оценка кожной микроциркуляции крови у пациентов с COVID-19. Три клинических наблюдения / П.А. Глазкова, Д.А. Куликов, Д.А. Рогаткин [и др.]. – DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-037. // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48, № S1. – С. 27–31.

90. Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении / А.А. Минаков, В.В. Салухов, М.А. Харитонов [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140. // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 18. – С. 131-140.

91. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

92. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : государственный доклад. – Москва :

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

93. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году : государственный доклад. – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

94. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология» : приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 916н. // КонсультантПлюс : справочно-правовая система.

95. Овчинникова, О.А. Использование дыхательной пробы при анализе микроциркуляции и механизмов ее регуляции методом ЛДФ в норме и при гипоксии / О.А. Овчинникова. – DOI 10.19163/1994-9480-2021-3(79)-108-111. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 3 (79). – С. 108-111.

96. Опыт применения технологий искусственного интеллекта у больных с постковидным синдромом / Л.В. Чичановская, О.Н. Бахарева, П.А. Воробьев [и др.]. // Верхневолжский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 3-5.

97. Организационная модель оказания медицинской помощи при постковидном синдроме / И.Б. Шикина, С.И. Шляфер, Л.А. Сопрун [и др.]. – DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-787-803. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 4. – С. 787-803.

98. Особенности гемодинамики и клинического течения заболевания у больных тяжелой внебольничной пневмонией / С.Н. Авдейкин, И.Н. Тюрин, В.С. Сурыхин [и др.]. // Московская медицина. – 2019. – Т. 2, № 30. – С. 60.

99. Особенности гемодинамики при внебольничной пневмонии на фоне ХОБЛ / О. Титова, Н. Кузубова, А. Александров [и др.]. – DOI 10.29296/25877305-2018-12-12. // Врач. – 2018. – Т. 29, № 12. – С. 51-54.

100. Особенности течения внебольничной пневмонии во время эпидемии гриппа А (H1N1) в г. Благовещенске / И.Г. Меньшикова, Н.В. Лоскутова, М.В. Мальчиц [и др.]. // Здоровье и образование в XXI веке. – 2011. – № 3. – С. 358.

101. Оценка взаимосвязи силы дыхательных мышц и показателей цитокинового статуса у больных внебольничной пневмонией / А.А. Дей, Б.И. Гельцер, М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-311-319. // Пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 311-319.

102. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько, В.В. Войцеховский [и др.]. – DOI 10.36604/1998-5029-2020-76-41-45. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – № 76. – С. 41-45.

103. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких / Г.Б. Абдуллаева, С.Н. Авдеев, Е.В. Фоминых [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-4-461-471. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 4. – С. 461–471.

104. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний / Е.А. Кошкарина, О.В. Ковалишена, Н.В. Саперкин [и др.]. – DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-4-21-29. // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 21-29.

105. Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем / О.В. Каменская, И.Ю. Логинова, А.С. Клинова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 6. – С. 710–717.

106. Ошибки ведения больных с внебольничной пневмонией / А.А. Зайцев, А.М. Макаревич, М.Б. Паценко, А.А. Серговенцев. – DOI 10.52424/00269050_2022_343_12_24. // Военно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 343, № 12. – С. 24–38.

107. Павленко, В.И. Хроническая обструктивная болезнь легких как коморбидное состояние при Covid-19 / В.И. Павленко, Е.Г. Кулик, С.В. Нарышкина. – DOI 10.24412/2311-5068-2021-1-11-17. // Амурский медицинский журнал. – 2021. – № 1. – С. 11–17.

108. Петрова, Н.Н. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома : особенности и терапия / Н.Н. Петрова. – DOI 10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2022. – № 56. – С. 16-24.

109. Пилиева, Н.Г. Лазерная доплеровская флоуметрия в диагностике микроциркуляторных нарушений при внебольничных пневмониях и их коррекция / Н.Г. Пилиева, Н.М. Бурдули. – DOI 10.12737/19745. // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – № 2. – С. 2-14.

110. Пневмония : региональный опыт организации профилактических программ / А.Г. Чучалин, Г.Г. Онищенко, В.П. Колосов [и др.]. – DOI 10.17116/terarkh201688887-92. // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 8. – С. 87-92.

111. Позднякова, О.Ю. Постковидный синдром в работе врача первичного звена здравоохранения / О.Ю. Позднякова. – Ставрополь : [б. и.], 2021. – 29 с. – ISBN 978-5-6045613-7-9.

112. Поражения легких при постковидном синдроме : заключение Совета Экспертов от 26.04.22 / Г.Л. Игнатова, А.Ю. Петухова, Л.Н. Новикова [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-5-774-781. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 5. – С. 774–781.

113. Постковидное поражение легких с дыхательной недостаточностью : есть ли терапевтические инструменты? / А.В. Аверьянов, Т.И. Дивакова, О.И. Балионис [и др.]. – DOI 10.24412/2409-6636-2021-12416. // Практическая пульмонология. – 2021. – № 3. – С. 11-14.

114. Постковидное состояние у взрослых и детей / Д.В. Баймухамбетова, А.О. Горина, М.А. Румянцев [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570. // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 5. – С. 562–570.

115. Постковидный синдром (обзор литературы) / У.П. Набиева, К.Ш. Рузибоев, Т.А. Агзамова [и др.]. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2023. – № 3. – С. 107-115.

116. Постковидный синдром : результаты углубленной диспансеризации / В.И. Шевцова, И.С. Добрынина, Ю.А. Котова [и др.]. // Тверской медицинский журнал. – 2023. – № 6.

117. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии / Е.В. Волчкова, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 2. – С. 225–232.

118. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) / А.А. Зайцев, С.А. Чернов, Е.В. Крюков [и др.]. // Лечащий врач. – 2020. – № 6. – С. 74-79.

119. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии COVID-19 с точки зрения общей теории патологических систем (общих патологических процессов) / Е. Гусев, А. Сарапульцев, Д. Ху, В. Черешнев. // Международная научная конференция. – 2021. – Т. 22, № 14. – С. 75-82.

120. Прогнозирование тромботических и геморрагических событий у больных, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / А.А. Коршунова, А.Н. Куликов, В.И. Трофимов [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2022.6.41-53. // Терапия. – 2022. – № 6. – С. 41-53.

121. Рачина, С.А. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей / С.А. Рачина, А.И. Синопальников. // Основы внутренней медицины / под редакцией В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалавы, И.В. Маева [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ООО «МИА», 2020. – Т. 1. – С. 145-169.

122. Рачина, С.А. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых / С.А. Рачина, Н.В. Иванчик, Р.С. Козлов. // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 40-47.

123. Региональные особенности течения пневмоний на современном этапе / Ф.А. Кучмезова, М.Я. Шабатукова, Р.М. Арамисова [и др.]. – DOI 10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-33-37. // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 1-2. – С. 33-37.

124. Редькина, И.Н. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений / И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146. // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 18. – С. 141-146.

125. Респираторная медицина : руководство / под редакцией А.Г. Чучалина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ООО «Издательство «Литтерра», 2017. – Т. 2. – 541 с. – ISBN 978-5-4235-0263-8.

126. Респираторные нарушения при постковидном синдроме / И.В. Лещенко, Н.А. Эсаулова, Т.В. Глушкова, С.Н. Скорняков. – DOI 10.26442/00403660.2023.03.202072. // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 3. – С. 203-209.

127. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19 / И.А. Синякин, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина [и др.]. – DOI 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – № 82. – С. 107–115.

128. Роль фибробронхоскопии в комплексной оценке состояния слизистой оболочки бронхов у больных хронической обструктивной болезнью легких / С.А. Даниленко, Т.Н. Чапленко, О.В. Кулаковская, Е.В. Даниленко. // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 9-17.

129. Рубис, Л.В. Характеристика возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и значение дезинфекционных мероприятий в предупреждении их распространения / Л.В. Рубис. – DOI 10.22627/2072-8107-2018-17-1-34-40. // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 34-40.

130. Самородская, Н.А. Особенности микроциркуляторных нарушений у больных в условиях коморбидности гипертонической болезни и ревматоидного артрита / Н.А. Самородская, Л.Н. Елисеева. – DOI 10.18705/1607-419X-2023-29-6-613-627. // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, № 6. – С. 613–627.

131. Самсонова, М.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 / М.В. Самсонова, А.Л. Черняев, Ж.Р. Омарова. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532. // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 519–532.

132. Саргсян, М.В. Некоторые аспекты нарушения адаптации молодого организма при внебольничных пневмониях / М.В. Саргсян. // Медицинские новости. – 2019. – Т. 4, № 295. – С. 80-82.

133. Сергеева, В.А. Клинические проявления постковидного синдрома у мужчин и женщин / В.А. Сергеева, Т.Е. Липатова. – DOI 10.47407/kr2022.3.5.00158. // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – № 5. – С. 16–22.

134. Сергеева, И.В. Клинико-лабораторная характеристика больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа / И.В. Сергеева, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин. – DOI 10.20333/2500136-2017-5-47-53. // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – Т. 5, № 107.

135. Серезина, Е.К. Патологические основы и диагностика повреждения сердечно-сосудистой системы, вызванного коронавирусной инфекцией / Е.К. Серезина, А.Г. Обрезан. – DOI 10.18087/cardio.2022.3.n1468. // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 3. – С. 82-88.

136. Синопальников, А.И. COVID-19 и внебольничная пневмония / А.И. Синопальников. – DOI 10.26442/20751753.2021.3.200816. // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23, № 3. – С. 269-274.

137. Системные сосудистые проявления постковидного синдрома / Л.В. Чичановская, О.Н. Бахарева, Д.В. Ганзя [и др.]. // Верхневолжский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 3-6.

138. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых : обзор литературы / С.Н. Авдеев, Б.З. Белоцерковский, А.В. Дехнич [и др.]. – DOI 10.21320/1818-474X-2021-3-27-46. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2021. – № 3. – С. 27-46.

139. Создание прогностической модели для оценки степени тяжести внебольничной пневмонии / Ю.А. Рогожкина, Т.А. Мищенко, Л.М. Малишевский [и др.]. – DOI 10.12737/article_5c898b1674b5d2.31350435. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 45-50.

140. Состояние микрокровоотока у больных хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от возраста и тяжести заболевания / Э.В. Якушева,

Т.А. Уклистая, О.С. Полунина [и др.]. // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 129-132.

141. Спирометрия : методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов / М.Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 3. – С. 307–340.

142. Способ прогнозирования развития осложнений у больных внебольничной пневмонией : патент № 2476887 Российская Федерация : МПК G01N 33/53 / Е.Ю. Кочегарова, В.П. Колосов, С.В. Нарышкина ; Учреждение Российской академии медицинских наук Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН. – № 2011111875/15 ; заявл. 29.03.2011 ; опубл. 27.02.2013.

143. Способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией : патент № 2817216 С1 Российская Федерация : № 2023112154 : заявл. 12.05.2023 : опубл. 11.04.2024 / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько, Н.Д. Гоборов. – URL: <https://new.fips.ru/> (дата обращения: 11.10.2025). // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт].

144. Сравнение информативности 6-минутного шагового теста и теста «Сесть и встать» у больных фиброзирующими интерстициальными заболеваниями легких / С.Ю. Чикина, К.С. Атаман, Н.В. Трушенко, С.Н. Авдеев. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-2-208-215. // Пульмонология. – 2022. – Т. 32, № 2. – С. 208–215.

145. Стрелкова, Д.А. К вопросу дифференциальной диагностики внебольничной пневмонии и поражения легких при респираторных вирусных инфекциях, включая COVID-19 / Д.А. Стрелкова, А.А. Иргискин, С.А. Рачина. – DOI 10.36488/стас.2023.3.297-303. // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 5. – С. 670–678.

146. Тромбоз сосудов легких у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией : роль функции эндотелия, гемостаза, фибринолиза и

воспаления на разных этапах лечения / М.А. Крихтина, К.О. Белослудцева, Л.А. Ботвиникова, Н.М. Матикина. // *Wiad Lek.* – 2019. – Т. 72, № 8. – С. 1463-1465.

147. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России / С.Н. Авдеев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский [и др.]. – DOI 10.17116/anaesthesiology20220116. // *Анестезиология и реаниматология.* – 2022. – № 1. – С. 6–35.

148. Факторы риска развития постковидного синдрома / Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, О.В. Дашкевич [и др.]. – DOI 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671. // *Клиницист.* – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 19–26.

149. Федорович, А.А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А.А. Федорович. – DOI 10.24884/1682-6655-2017-16-4-11-26. // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11-26.

150. Фесенко, О.В. Кашель в постковидный период : клинические наблюдения / О.В. Фесенко. – DOI 10.18093/0869-0189-2021-31-3-375-382. // *Пульмонология.* – 2021. – Т. 31, № 3. – С. 375–382.

151. Фесенко, О.В. Современные системы оценки внебольничной пневмонии тяжелого течения : перспективы и ограничения / О.В. Фесенко, А.И. Синопальников. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 204-213.

152. Функциональная и рентгенологическая оценка респираторной системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких (годовое наблюдение) / Т.В. Глушкова, И.В. Лещенко, А.В. Савельев, С.Н. Скорняков. // *РМЖ.* – 2023. – № 1. – С. 2-5.

153. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких / А.В. Черняк, Н.А. Карчевская, О.И. Савушкина [и др.]. – DOI 10.18093/0869-0189-2022-32-4-558-567. // *Пульмонология.* – 2022. – Т. 32, № 4. – С. 558–567.

154. Функциональные показатели системы дыхания и качество жизни пациентов, перенесших COVID-19 / О.И. Савушкина, М.М. Малашенко, М.И.

Чушкин [и др.]. – DOI 10.36604/1998-5029-2023-90-8-18. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – № 90. – С. 8-18.

155. Хамитов, Р.Ф. Внебольничные пневмонии : лабораторно-инструментальные предикторы летальных исходов / Р.Ф. Хамитов, А.А. Малова, И.В. Григорьева. // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 81-84.

156. Ходош, Э.М. Внебольничная пневмония : возможности и проблемы этиологической диагностики / Э.М. Ходош, П.И. Потейко, О.А. Ефремова. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – Т. 22, № 141. – С. 5-11.

157. Честнова, Т.В. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы) / Т.В. Честнова, А.С. Подшибякина. – DOI 10.24412/1609-2163-2021-3-58-63. // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 58-63.

158. Чигищев, А.П. Особенности диагностики и оптимизация ведения пациентов с пневмонией / А.П. Чигищев. // XXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сборник трудов. – Москва : [б. и.], 2015. – С. 168-169.

159. Чубукова, О.А. Особенности эпидемиологии внебольничных пневмоний с сочетанной этиологией / О.А. Чубукова, В.В. Шкарин. // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 4, № 49. – С. 149-154.

160. Чучалин, А.Г. Диагностика респираторных заболеваний : история заболевания и физикальное обследование / А. Г. Чучалин. // Респираторная медицина : руководство / под редакцией А. Г. Чучалина. – Москва : ПульмоМедиа, 2024. – Т. 1. – С. 350-375. – ISBN 978-5-6048754-9-0 (Т. 1).

161. Чучалин, А.Г. Пульмонология : национальное руководство / А.Г. Чучалин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 768 с. – ISBN 978-5-9704-5323-0.

162. Шаймуратов, Р.И. Структурный анализ причин летальных исходов пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией в стационары Татарстана : специальность 14.05.25 : автореферат диссертации на соискание

ученой степени кандидата медицинских наук / Шаймуратов Рустем Ильдарович. – Санкт-Петербург : [б. и.], 2018. – 24 с.

163. Шепелин, А.П. Этиологическая диагностика внебольничных пневмоний / А.П. Шепелин, А.Р. Мелкумян, Л.В. Домотенко. // Справочник заведующего КДЛ. – 2020. – № 8. – С. 33-45.

164. Этиологические и иммунологические особенности инфекций нижних дыхательных путей / Г.А. Мавзютова, О.З. Кузовкина, Г.А. Галиева [и др.]. – DOI 10.24411/2304-9081-2019-13019. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. – № 3. – С. 10.

165. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых : результаты первого российского многоцентрового исследования / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2020.01.000491. // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 36-42.

166. A Retrospective Analysis of Probability of Target Attainment in Community-Acquired Pneumonia : Ceftaroline Fosamil Versus Comparators / A. Cristinacce, J. G. Wright, G. G. Stone [et al.]. – DOI 10.1007/s40121-019-0243-4. // Infect Dis Ther. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 185-198.

167. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19 : Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome / G. Jennings, A. Monaghan, F. Xue [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10245913. // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10, № 24. – P. 5913.

168. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge / X. Mo, W. Jian, Z. Su [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01217-2020. // Eur Respir J. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 2001217.

169. Accuracy of Biomarkers for the Diagnosis of Adult Community-acquired Pneumonia : A Meta-analysis / M. H. Ebell, M. Bentivegna, X. Cai [et al.]. – DOI 10.1111/acem.13889. // Academic Emergency Medicine. – 2020. – Vol. 27, № 3. – P. 195-206.

170. Adjunctive Therapies for Community-Acquired Pneumonia / A. Ceccato, M. Ferrer, E. Barbeta [et al.]. – DOI 10.1016/j.ccm.2018.07.008. // Clin Chest Med. – 2018. – Vol. 39, № 4. – P. 753-764.

171. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States : Incidence, Epidemiology, and Mortality / J. A. Ramirez, T. L. Wiemken, P. Peyrani [et al.]. – DOI 10.1093/cid/cix647. // Clin Infect Dis. – 2017. – Vol. 65, № 11. – P. 1806-1812.

172. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2 / M. O'Driscoll, G. Ribeiro Dos Santos, L. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2918-0. // Nature. – 2021. – Vol. 590, № 7844. – P. 140-145.

173. An Impairment in Resting and Exertional Breathing Pattern May Occur in Long-COVID Patients with Normal Spirometry and Unexplained Dyspnoea / A. Frizzelli, F. Di Spigno, L. Moderato [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11247388. // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 24. – P. 7388.

174. Automatic COVID-19 severity assessment from HRV / C. Aliani, E. Rossi, M. Luchini [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-28681-2. // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 1713.

175. Blood biomarkers differentiating viral versus bacterial pneumonia aetiology : a literature review / J. Thomas, A. Pociute, R. Kevalas [et al.]. – DOI 10.1186/s13052-020-0770-3. // Ital. J. Pediatr. – 2020. – Vol. 46, № 1. – P. 4.

176. Cardiovascular disease and COVID-19 : a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) / E. Cenko, L. Badimon, R. Bugiardini [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvab298. // Cardiovasc Res. – 2021. – Vol. 17, № 14. – P. 2705-2729.

177. Chen, W. Anatomical and Pathological Observation and Analysis of SARS and COVID-19 : Microthrombosis Is the Main Cause of Death / W. Chen, J. Y. Pan. – DOI 10.1186/s12575-021-00142-y. // Biol Proced Online. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 4.

178. Cillóniz, C. Management of pneumonia in critically ill patients / C. Cillóniz, A. Torres, M. S. Niederman. – DOI 10.1136/bmj-2021-065871. // BMJ. – 2021. – № 375. – P. e065871.

179. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China / G. Zhang, C. Hu, L. Luo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcv.2020.104364. // J. Clin. Virol. – 2020. – № 127. – P. 104364.

180. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497–506.

181. Community-acquired pneumonia as an emergency condition / C. Cilloniz, C. Dominedo, C. Garcia-Vidal, A. Torres. – DOI 10.1097/MCC.0000000000000550. // Curr Opin Crit Care. – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 531-539.

182. Comparative analysis of the course of POST-COVID-19 syndrome in individuals of different age groups / O. Abuldinova, T. Luchnikova, O. Prikhodko [et al.]. // Respirology. – 2021. – Vol. 26, № S3. – P. 180.

183. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome : role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses / W. J. Song, C. K. M. Hui, J. H. Hull [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(21)00125-9. // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 533-544.

184. Coronary microvascular dysfunction is common in patients hospitalized with COVID-19 infection / M. Çalışkan, Ö. F. Baycan, F. B. Çelik [et al.]. – DOI 10.1111/micc.12757. // Microcirculation. – 2022. – Vol. 29, № 5. – P. e12757.

185. COVID-19 detection using a model of photoplethysmography (PPG) signals / E. Rossi, C. Aliani, P. Francia [et al.]. – DOI 10.1016/j.medengphy.2022.103904. // Med Eng Phys. – 2022. – № 109. – P. 103904.

186. COVID-19 hemodynamic and thrombotic effect on the eye microcirculation after hospitalization : A quantitative case-control study / A. G. Koutsiaris, K. Riri, S. Boutlas [et al.]. – DOI 10.3233/CH-221554. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2022. – Vol. 82, № 4. – P. 379-390.

187. COVID-19 Infection and Circulating Microparticles-Reviewing Evidence as Microthrombogenic Risk Factor for Cerebral Small Vessel Disease / S. Hashim, K. K. Wong, S. Abdul Halim [et al.]. – DOI 10.1007/s12035-021-02457-z. // *Mol Neurobiol.* – 2021. – Vol. 58, № 8. – P. 4188-4215.

188. COVID-19 Is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia / Y. Zhou, S. Guo, Y. He [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2020.00322. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 322.

189. Covid-19 sequelae in working age patients : A systematic review / G. d'Ettore, E. Gentilini Cacciola, L. Santinelli [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.27399. // *J Med Virol.* – 2022. – Vol. 94, № 3. – P. 858-868.

190. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром / А. А. Иванников, А. Н. Эсауленко, М. К. Васильченко [и др.]. – DOI 10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258. // *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 248-258.

191. Das, S. Microcirculatory changes and thrombotic complications in COVID-19 / S. Das. – DOI 10.12968/bjcn.2021.26.10.474. // *Br J Community Nurs.* – 2021. – Vol. 26, № 10. – P. 474-480.

192. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America / J. P. Metlay, G. W. Waterer, A. C. Long [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201908-1581ST. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200, № 7. – P. e45–e67.

193. Diagnostic accuracy of a TRAIL, IP-10 and CRP combination for discriminating bacterial and viral etiologies at the Emergency Department / E. Eden, I. Srugo, T. Gottlieb [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2016.05.002. // *J. Infect.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 177–180.

194. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD / K. E. Konopka, T. Nguyen, J. M. Jentzen [et al.]. – DOI 10.1111/his.14180. // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 77, № 4. – P. 570–578.

195. Dillon, G. A. Nitric oxide-mediated cutaneous microvascular function is not altered in young adults following mild-to-moderate SARS CoV-2 infection / G. A. Dillon, S. T. Wolf, L. M. Alexander. – DOI 10.1152/ajpheart.00602.2021. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2022. – Vol. 322, № 2. – P. H319-H327.

196. do Espírito Santo, D. A. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19 / D. A. do Espírito Santo, A. C. B. Lemos, C. H. Miranda. – DOI 10.1007/s11239-020-02245-x. // *J Thromb Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 790-794.

197. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19 / T. V. Lerum, T. M. Aaløkken, E. Brønstad [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.03448-2020. // *Eur Respir J*. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 2003448.

198. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.

199. Endothelialitis plays a central role in the pathophysiology of severe COVID-19 and its cardiovascular complications / C. J. M. Vrints, K. A. Krychtiuk, E. M. Van Craenenbroeck [et al.]. – DOI 10.1080/00015385.2020.1846921. // *Acta Cardiol*. – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 109-124.

200. Eshwara, V. K. Community-acquired bacterial pneumonia in adults : An update / V. K. Eshwara, C. Mukhopadhyay, J. Rello. – DOI 10.4103/ijmr.IJMR_1678_19. // *Indian J Med Res*. – 2020. – Vol. 151, № 4. – P. 287-302.

201. Etiology, Treatments, and Outcomes of Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia in a Large U.S. Sample / S. Haessler, N. Guo, A. Deshpande [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000005498. // *Crit Care Med*. – 2022. – Vol. 50, № 7. – P. 1063-1071.

202. Factors associated with hospitalization for community-acquired pneumonia in home health care patients in Taiwan / C. J. Lin, Y. C. Chang, M. T. Tsou [et al.]. – DOI 10.1007/s40520-019-01169-8. // *Aging Clin. Exp. Res*. – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 149-155.

203. Febbo, J. Viral Pneumonias / J. Febbo, J. Revels, L. Ketai. – DOI 10.1016/j.rcl.2022.01.010. // Radiol Clin North Am. – 2022. – Vol. 60, № 3. – P. 383-397.

204. Gąsecka, A. Impaired microcirculation function in COVID-19 and implications for potential therapies / A. Gąsecka, K. J. Filipiak, M. J. Jaguszewski. – DOI 10.5603/CJ.2020.0154. // Cardiol J. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 485-488.

205. Guan, W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. Guan, Z. Ni, Y. Hu. – DOI 10.1056/NEJMoa2002032. // The New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708-1720.

206. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression / I. Huang, M. A. Lim, R. Pranata. – DOI 10.1016/j.dsx.2020.04.018. // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 395-403.

207. Impact of lung ultrasound during the SARS-CoV-2 pandemic : distinction between viral and bacterial pneumonia / Y. Tung-Chen, A. Giraldo Hernández, A. Mora Vargas [et al.]. – DOI 10.1016/j.reumae.2021.09.006. // Reumatol. Clin. – 2022. – Vol. 18, № 9. – P. 546-550.

208. Impact of serum C-reactive protein measurements in the first 2 days on the 30-day mortality in hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia : a cohort study / W. Nseir, R. Farah, J. Mograbi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2012.09.012. // J Crit Care. – 2013. – Vol. 28, № 3. – P. 291-295.

209. Implications of microvascular dysfunction and nitric oxide mediated inflammation in severe COVID-19 infection / V. P. Jani, C. J. Munoz, K. Govender [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjms.2022.04.015. // Am J Med Sci. – 2022. – Vol. 364, № 3. – P. 251-256.

210. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia : A Population-Based Study / A. Bjarnason, J. Westin, M. Lindh [et al.]. – DOI 10.1093/ofid/ofy010. // Open Forum Infect Dis. – 2018. – Vol. 5, № 2. – P. ofy010.

211. Increased household transmission and immune escape of the SARS-CoV-2 Omicron compared to Delta variants / N. Jalali, H. K. Brustad, A. Frigessi [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-022-33233-9. // *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13. – P. 5706.

212. Infection and co-infection patterns of community-acquired pneumonia in patients of different ages in China from 2009 to 2020 : a national surveillance study / Y. N. Liu, Y. F. Zhang, Q. Xu [et al.] ; Chinese Center for Disease Control and Prevention Etiology Surveillance Study Team of Acute Respiratory Infections. – DOI 10.1016/S2666-5247(23)00031-9. // *Lancet Microbe.* – 2023. – Vol. 4, № 5. – P. e330-e339.

213. Karaarslan, F. Long COVID : rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months / F. Karaarslan, D. Guneri. – DOI 10.1007/s10067-021-05942-x. // *Clin Rheumatol.* – 2021. – P. 1-8.

214. Kasal, D. A. COVID-19 and Microvascular Disease : Pathophysiology of SARS-CoV-2 Infection With Focus on the Renin-Angiotensin System / D. A. Kasal, A. De Lorenzo, E. Tibirićá. – DOI 10.1016/j.hlc.2020.08.010. // *Heart Lung Circ.* – 2020. – Vol. 29, № 11. – P. 1596-1602.

215. Kolek, V. Komunitní pneumonie - základy diagnostiky a léčby [Community pneumonia - fundamentals of diagnosing and treatment] / V. Kolek. // *Vnitr Lek.* – 2017. – Vol. 63, № 7. – P. 514-517.

216. Lanks, C. W. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia / C. W. Lanks, A. I. Musani, D. W. Hsia. – DOI 10.1016/j.mcna.2018.12.008. // *Med Clin North Am.* – 2019. – Vol. 103, № 3. – P. 487-501.

217. Long-COVID and Post-COVID Health Complications : An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W. R. de Assis Soares [et al.]. – DOI 10.3390/v13040700. // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 700.

218. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China / R. Chen, L. Sang, M. Jiang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.003. // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 89–100.

219. Long-term dyspnea, regional ventilation distribution and peripheral lung function in COVID-19 survivors : a 1 year follow up study / G. Scaramuzzo, L. Ronzoni, G. Campo [et al.]. – DOI 10.1186/s12890-022-02214-5. // BMC Pulm. Med. – 2022. – Vol. 22. – P. 408.

220. Lorenz, J. Ambulant erworbene Pneumonie. Update 2016 der S3-Leitlinie [Community-acquired pneumonia] / J. Lorenz, S. Ewig. – DOI 10.1007/s10405-004-0019-7. // Dtsch Med Wochenschr. – 2016. – Vol. 141, № 7. – P. 486-489.

221. Maltezou, H. C. Post-COVID Syndrome : An Insight on Its Pathogenesis / H. C. Maltezou, A. Pavli, A. Tsakris. – DOI 10.3390/vaccines9050497. // Vaccines (Basel). – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 497.

222. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults : updated Swedish guidelines 2017 / S. Athlin, C. Lidman, A. Lundqvist [et al.]. – DOI 10.1080/23744235.2017.1399316. // Infect Dis (Lond). – 2018. – Vol. 50, № 4. – P. 247-272.

223. Mandell, L. A. Community-acquired pneumonia : An overview / L. A. Mandell. – DOI 10.1080/00325481.2015.1074030. // Postgrad Med. – 2015. – Vol. 127, № 6. – P. 607-615.

224. Meyer, R. D. Community-acquired pneumonia / R. D. Meyer, R. G. Finch. – DOI 10.1016/s0195-6701(05)80007-6. // J Hosp Infect. – 1992. – № 51. – P. 9.

225. Microcirculation alterations in severe COVID-19 pneumonia / V. S. Kanoore Edul, J. F. Caminos Eguillor, G. Ferrara [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcrc.2020.10.002. // J Crit Care. – 2021. – Vol. 61. – P. 73-75.

226. Microvascular Thrombosis as a Critical Factor in Severe COVID-19 / P. P. Wadowski, B. Panzer, A. Józkwicz [et al.]. – DOI 10.3390/ijms24032492. // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 2492.

227. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes que requirieron hospitalización [Community acquired pneumonia in patients requiring hospitalization] / R. Alonso, M. Santillán Barletta, C. L. Rodríguez [et al.]. // Medicina (B Aires). – 2021. – Vol. 81, № 1. – P. 37-46.

228. Novel point-of-care biomarker combination tests to differentiate acute bacterial from viral respiratory tract infections to guide antibiotic prescribing : a systematic review / H. C. Carlton, J. Savović, S. Dawson [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2021.05.018. // Clin. Microbiol. Infect. – 2021. – Vol. 27, № 8. – P. 1096–1108.

229. Number of deaths caused by pneumonia in Russia from 2016 to 2021. // Statista : [сайт]. – URL: <https://www.statista.com/statistics/1103859/pneumonia-caused-deaths-in-russia/> (дата обращения: 11.10.2025).

230. Østergaard, L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19 : Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation / L. Østergaard. – DOI 10.14814/phy2.14726. // Physiol Rep. – 2021. – Vol. 9, № 3. – P. e14726.

231. Parums, D. V. Editorial : Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care / D. V. Parums. – DOI 10.12659/MSM.933446. // Med Sci Monit. – 2021. – № 27. – P. 933446.

232. Pathophysiology of Post-COVID syndromes : a new perspective / G. E. Batiha, H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, N. N. Welson. – DOI 10.1186/s12985-022-01891-2. // Virol J. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 158.

233. Paul, M. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia : systematic review and meta-analysis / M. Paul, Y. Dickstein, A. Raz-Pasteur. – DOI 10.1016/j.cmi.2016.05.023. // Clinical Microbiology and Infection. – 2016. – Vol. 2, № 12. – P. 960-967.

234. Pavia, A. T. What is the Role of Respiratory Viruses in Community-Acquired Pneumonia? What is the Best Therapy for Influenza and Other Viral Causes of Community-Acquired Pneumonia? / A. T. Pavia. – DOI 10.1016/j.idc.2012.11.007. // Infect Dis Clin N Am. – 2013. – № 27. – P. 157-175.

235. Pavli, A. Post-COVID Syndrome : Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals / A. Pavli, M. Theodoridou, H. C. Maltezou. – DOI 10.1016/j.arcmed.2021.03.010. // Arch Med Res. – 2021. – Vol. 52, № 6. – P. 575-581.

236. Persistent capillary rarefication in long COVID syndrome / I. Osiaevi, A. Schulze, G. Evers [et al.]. – DOI 10.1007/s10456-022-09850-9. // *Angiogenesis*. – 2023. – Vol. 26, № 1. – P. 53-61.

237. Persson, C. Bronchial Mucosal Microcirculation in SARS-CoV-2 Infection : Role in Innate Humoral Defense? / C. Persson. – DOI 10.1164/rccm.202202-0412LE. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2022. – Vol. 206, № 2. – P. 228-229.

238. Post-COVID syndrome : A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19 / B. Kayaaslan, F. Eser, A. K. Kalem [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.27198. // *J Med Virol*. – 2021. – Vol. 93, № 12. – P. 6566-6574.

239. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review / J. M. Anaya, M. Rojas, M. L. Salinas [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102947. // *Autoimmun Rev*. – 2021. – Vol. 20, № 11. – P. 102947.

240. Post-COVID-19 Syndrome : Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue / S. Schlick, M. Lucio, G. Wallukat [et al.]. – DOI 10.3390/ijms232213683. // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23, № 22. – P. 13683.

241. Post-COVID-19 Syndrome : The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data / F. Salamanna, F. Veronesi, L. Martini [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2021.653516. // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – № 8. – P. 653516.

242. Prediction of severe community-acquired pneumonia : a systematic review and meta-analysis / C. Marti, N. Garin, O. Grosgurin [et al.]. – DOI 10.1186/cc11447. // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 141.

243. Prina, E. Community-acquired pneumonia / E. Prina, O. T. Ranzani, A. Torres. – DOI 10.1016/S0140-6736(15)60733-4. // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 9998. – P. 1097–1108.

244. Progranulin signaling in sepsis, community-acquired bacterial pneumonia and COVID-19 : a comparative, observational study / F. Brandes, M. Borrmann, D. Buschmann [et al.]. – DOI 10.1186/s40635-021-00406-7. // *Intensive Care Med. Exp*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 43.

245. Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19 : A prospective cohort study / D. Eksombatchai, T. Wongsinin, T. Phongnarudech [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0257040. // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 9. – P. e0257040.

246. Renz-Polster, H. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz : Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom [Post-COVID syndrome with fatigue and exercise intolerance: myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome] / H. Renz-Polster, C. Scheibenbogen. – DOI 10.1007/s00108-022-01369-x. // Inn Med (Heidelb). – 2022. – Vol. 63, № 8. – P. 830-839.

247. Retinal Microvascular Changes in COVID-19 Bilateral Pneumonia Based on Optical Coherence Tomography Angiography / M. Kal, M. Winiarczyk, E. Cieśła [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11133621. // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 3621.

248. Severe community-acquired pneumonia : current management and future therapeutic alternatives / J. Garnacho-Montero, I. Barrero-García, M. Gómez-Prieto [et al.]. – DOI 10.1080/14787210.2018.1512403. // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2018. – Vol. 16, № 9. – P. 667-677.

249. Sharma, P. Post COVID fatigue : Can we really ignore it? / P. Sharma, S. Bharti, I. Garg. – DOI 10.1016/j.ijtb.2021.06.012. // Indian J Tuberc. – 2022. – Vol. 69, № 2. – P. 238-241.

250. Six underlying health conditions strongly influence mortality based on pneumonia severity in an ageing population of Japan : a prospective cohort study / S. Hamaguchi, M. Suzuki, K. Sasaki [et al.]. – DOI 10.1186/s12890-018-0648-y. // BMC Pulm. Med. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 88.

251. Skin microcirculation reactivity to local thermal hyperaemia in patients with COVID-19 - A pilot observational study / A. A. Glazkov, D. S. Ulbashev, G. G. Borshchev [et al.]. – DOI 10.3233/CH-221431. // Clin Hemorheol Microcirc. – 2023. – Vol. 83, № 1. – P. 19-29.

252. Sligl, W. I. Severe community-acquired pneumonia / W. I. Sligl, T. J. Marrie. – DOI 10.1016/j.ccc.2013.03.009. // Crit. Care Clin. – 2013. – Vol. 29, № 3. – P. 563-601.

253. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms / A. J. Lopes, P. F. Litrento, B. C. Provenzano [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0260679. // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0260679.

254. Song, J. H. Community-Acquired Pneumonia in the Asia-Pacific Region / J. H. Song, K. Huh, D. R. Chung. – DOI 10.1055/s-0036-1592075. // Semin Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol. 37, № 6. – P. 839-854.

255. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients : Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis / L. Sabioni, A. De Lorenzo, C. Lamas [et al.]. – DOI 10.1016/j.mvr.2020.104119. // Microvasc Res. – 2021. – № 134. – P. 104119.

256. The Bronchial Circulation in COVID-19 Pneumonia / M. Ackermann, P. Tafforeau, W. L. Wagner [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202103-0594IM. // Am J Respir Crit Care Med. – 2022. – Vol. 205, № 1. – P. 121-125.

257. The main causes of death in patients with COVID-19 / P. Oboza, N. Ogarek, M. Olszanecka-Glinianowicz, P. Kocelak. – DOI 10.26355/eurrev_202303_31589. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2023. – Vol. 27, № 5. – P. 2165-2172.

258. The radically unequal distribution of Covid-19 vaccinations : a predictable yet avoidable symptom of the fundamental causes of inequality / H. T. Rydland, J. Friedman, S. Stringhini [et al.]. – DOI 10.1057/s41599-022-01073-z. // Humanit Soc Sci Commun. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 16.

259. The State of Microcirculatory Hemodynamics in Patients with Moderate and Severe COVID-19 / B. I. Kuznik, Y. N. Smolyakov, Y. K. Shapovalov [et al.]. – DOI 10.1007/s10517-021-05248-7. // Bull Exp Biol Med. – 2021. – Vol. 171, № 4. – P. 453-457.

260. Tirelli, U. Post COVID syndrome : a new challenge for medicine / U. Tirelli, R. Taibi, S. Chirumbolo. – DOI 10.26355/eurrev_202106_26154. // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2021. – Vol. 25, № 12. – P. 4422-4425.

261. Tobin, M. J. Basing Respiratory Management of Coronavirus on Physiological Principles / M. J. Tobin. – DOI 10.1164/rccm.202004-1076ED. // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – Vol. 201, № 11. – P. 1319-1320.

262. Unmasking Pandemic Echoes : An In-Depth Review of Long COVID's Unabated Cardiovascular Consequences beyond 2020 / M. L. Luchian, J. Higny, M. Benoit [et al.]. – DOI 10.3390/diagnostics13213368. // Diagnostics (Basel). – 2023. – Vol. 13, № 21. – P. 3368.

263. Wirth, K. J. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections : Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach / K. J. Wirth, C. Scheibenbogen. – DOI 10.3390/medicina58030419. // Medicina (Kaunas). – 2022. – Vol. 58, № 3. – P. 419.

264. Yamazaki, H. A new noninvasive method for measurement of dynamic lung compliance from fluctuations on photoplethysmography in respiration / H. Yamazaki, K. Fujimoto. – DOI 10.1152/jappphysiol.00295.2020. // J Appl Physiol (1985). – 2021. – Vol. 130, № 1. – P. 215-225.