

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)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Благовещенск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Приходько Ольга Борисовна

Официальные оппоненты:

Трофимов Василий Иванович – доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой, г. Санкт-Петербург

Жмеренецкий Константин Вячеславович – доктор медицинских наук, доцент, член-корреспондент РАН. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и.о. проректора по учебно-воспитательной работе и молодежной политике, г. Хабаровск

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита состоится «16» сентября 2026 года в 00 на заседании диссертационного совета 21.2.077.01 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.2.077.01, д.м.н., доцент

Мироманова

Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Новая коронавирусная инфекция сохраняет статус глобальной медико-социальной проблемы, что обусловлено высокой заболеваемостью в отдельных когортах пациентов и постоянной эволюцией патогена (Зайцев А.А., Лещенко И.В., Малявин А.Г., 2023). 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 (Измажерова Н.В., 2021; Luchian M.L., 2023).

Генетическая пластичность SARS-CoV-2 усложняет разработку терапевтических стратегий и актуализирует создание моделей для ранней верификации осложнений (Чучалин А.Г., 2023).

Важной проблемой является постковидный синдром, который характеризуется полиорганным поражением и снижением качества жизни, что диктует необходимость поиска эффективных предикторов его развития (Сидоров В.В., 2022; Мартынов М.Ю., 2021; Нгуен Х.К., Чучалин А.Г., 2023).

Актуальной задачей является разработка интегрированной оценки тяжести состояния пациентов с COVID-19 и прогнозирование течения заболевания (Золотницкая В.П., 2021; Ладожская-Гапеенко Е.Е., 2021; Минаков А.А., 2022). Несмотря на существующее многообразие шкал для определения степени тяжести и возможности прогноза течения, в частности, внебольничной пневмонии, в клинической практике возникает вероятность субъективного анализа состояния пациентов, связанная с недостаточным учетом динамики микроциркуляции в органах и тканях (Жарких Е.В., 2023; Зайцева Е.Д., Дятлова Д.А., 2023).

Пандемия COVID-19 изменила понимание роли микроциркуляторных нарушений, которые ранее связывали в основном с тяжелым течением заболеваний нижних дыхательных путей (Kal M., 2022). Основными причинами смерти при COVID-19 являются диффузное повреждение альвеол и ДВС-синдром, при этом микротромбоз выявляется у большинства умерших. Повреждение эндотелия, воспаление и тромбообразование играют ключевую роль в прогрессировании тяжелой формы COVID-19, приводя к полиорганной недостаточности (Kanoore Edul V.S., 2021). Данные о методах ранней диагностики риска микротромбоза при COVID-19 немногочисленны.

Методы фотоплетизмографии (ФПГ) и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) представляют интерес для оценки периферической микроциркуляции, позволяя анализировать активные и пассивные факторы нутритивного кровотока. Их применение при COVID-19 демонстрирует прогностическую ценность в отношении рисков осложнений на ранних стадиях, открывая перспективы для своевременной коррекции терапии. Комплексный анализ клинико-функционального состояния бронхолегочной системы и периферической микроциркуляции у пациентов с различными вариантами течения COVID-19 позволит объективно оценить особенности заболевания и прогнозировать развитие постковидного синдрома.

Степень разработанности темы. Основанием для 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 клиничко-функциональных изменений и особенностей микроциркуляции на течение заболеваний бронхолегочной системы (Крупаткин А.И., 2013; Alonso R., 2021).

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 (Крупаткин А.И. и др., 2013]. 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 (Das S., 2021).

В связи с этим, решение вопросов, связанных с изучением клиничко-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 клиничко-функциональные особенности состояния бронхолегочной системы и микроциркуляции у пациентов с различными проявлениями респираторной формы новой коронавирусной инфекции.

Задачи исследования

1. Изучить изменения клиничко-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 клиничко-функциональные особенности состояния бронхолегочной 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 клинико-функционального состояния бронхолегочной 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 исследования

Проведено проспективное исследование «случай–контроль» (2020–2024 гг.) с участием 127 пациентов с COVID-19 и 50 здоровых лиц. Используются клинико-лабораторные и функциональные методы, КТ, ЛДФ и ФПГ, статистический анализ (IBM SPSS 23.0).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с различными клиническими вариантами течения респираторной формы новой коронавирусной инфекции (пневмония, поражение только верхних дыхательных путей) имеются клинико-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.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы пульмонологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», гастроэнтерологического отделения (пульмонологический профиль) ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница».

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2020, 2022, 2023); Съезде врачей-пульмологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2021, 2023, 2025); XVIII Российско-китайском биомедицинском форуме Благовещенск, 2023); XIX Китайско-российском биомедицинском форуме (Харбин, 2024); 14 Международном интернет конгрессе специалистов по внутренним болезням (10-13 февраля 2025 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 статья – в зарубежном издании, получен патент на изобретение РФ.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 160 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы (165 отечественных и 99 зарубежных источников); иллюстрирована 13 таблицами и 4 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились 127 пациентов, находившихся на амбулаторном лечении в терапевтическом отделении ГАУЗ АО «Городская поликлиника № 4» (г. Благовещенск), с подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2. Диссертационное исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 8 от 23.09.2024 г.).

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; обнаружение в мазках из носоглотки антигена SARS-CoV-2 методом ПЦР; отсутствие соматической

патологии в фазе обострения; индекс массы тела 18,5-25 кг/м²; информированное согласие.

Критерии не включения: возраст вне диапазона 18-65 лет; тяжелая COVID-19 пневмония; анемия до COVID-19; наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем в анамнезе; специфические заболевания бронхолегочной системы; внелегочные очаги инфекции; курение; ИМТ <18,5 или >25 кг/м²; отказ от участия в исследовании.

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 (ОРВИ) – 60 человек (группа II), третья группа – 50 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов I группы составил 41,0 [38,0; 48,0] г., II группы – 42,0 [36,3; 48,0] г., группы контроля – 43,0 [38,8; 47,0] г. Распределение по полу и возрасту было сопоставимым между группами.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

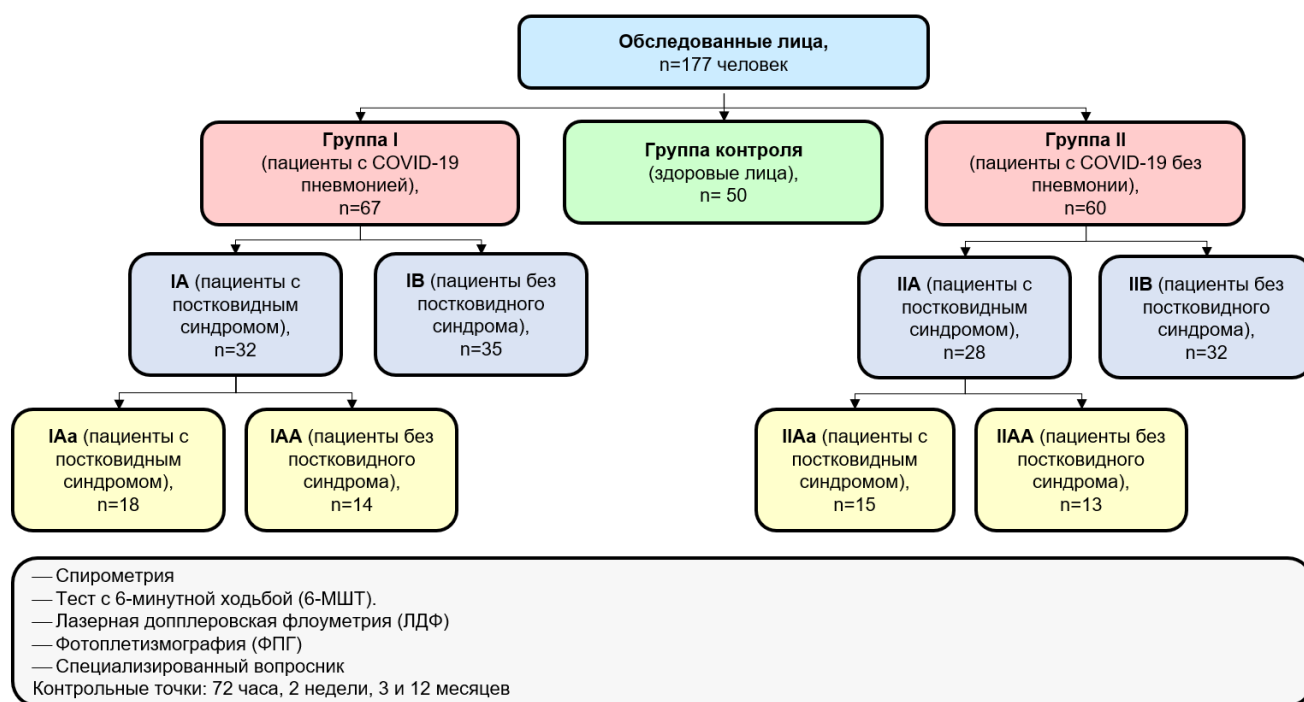


Рисунок 1. Дизайн исследования

Исследование проводилось в 4 контрольные точки: при первичном осмотре (первые 72 часа от начала заболевания), через 2 недели, через 3 месяца и через 12 месяцев от начала заболевания.

Через 3 и 12 месяцев пациенты заполняли вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (А.Г. Чучалин, 2021). По результатам вопросника пациенты I и II групп были разделены на подгруппы: IA – перенесшие COVID-19 пневмонию с постковидным синдромом (ПКС) (32 чел.); IB – перенесшие COVID-19 пневмонию без ПКС (35 чел.); IIA – перенесшие ОРВИ (COVID-19) с ПКС (28 чел.); IIB – перенесшие ОРВИ (COVID-19) без ПКС (32 чел.).

При анализе показателей микроциркуляции через 12 месяцев (по данным

ЛДФ) пациенты IA и IIА подгруппы были разделены на 2 подгруппы: IAa (18 чел.), IIАa (15 чел.) (симптомы постковидного синдрома сохраняются); IAA (14 чел.), IIАА (13 чел.) (симптомов постковидного синдрома нет).

Методы исследования включали: стандартные общеклинические методы (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование); лабораторные методы (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, ПЦР-диагностика (РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки); функциональные и рентгенологические методы (спирометрия с оценкой ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅; шестиминутный шаговый тест (6-МШТ) по методике Enright P.L. (2003 г.); компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки).

Исследование состояния микроциркуляторного русла проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на анализаторе ЛААК-02 (НПП «Лазма», Россия) с оценкой параметра микрогемодиализации (ПМ), ПМ на фоне окклюзионной пробы (ПМоккл), среднего квадратичного отклонения (σ) ПМ, резерва капиллярного кровотока (РКК), индекса флаксмоций (ИЭМ), амплитуд колебаний в эндотелиальном (Аэ) и нейрогенном (Ан) диапазонах. Окклюзионная проба проводилась путем пережатия магистральных сосудов в течение 60 секунд. Исследование методом фотоплетизмографии (ФПГ) выполнялось на диагностическом комплексе «АнгиоСкан-01 М» с оценкой частоты пульса, индекса жесткости артериальной стенки (ИЖАС), возраста сосудистой стенки, индекса стресса, сатурации (SpO₂) и типа пульсовой волны.

Статистическая обработка проводилась с использованием IBM SPSS Statistics 23.0. В связи с тем, что распределение полученных данных не соответствовало нормальному (критерий Шапиро-Уилка), вычисляли медиану и интерквартильный размах (Ме [Q1; Q3]). Сравнение количественных показателей проведено с использованием критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса, Уилкоксона. Анализ частот осуществляли посредством χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса или точным критерием Фишера). Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для выявления предикторов развития постковидного синдрома применялся пошаговый регрессионный и ROC-анализ. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительная характеристика клинических проявлений COVID-19

В первые 72 ч у большинства пациентов обеих групп преобладал непродуктивный кашель (73% и 72%; $p > 0,05$). К 14-му дню он сохранялся у 18% и 13% соответственно ($p > 0,05$). Продуктивный кашель в дебюте чаще отмечался в I группе (9% против 3% во II; $p < 0,001$), а через 2 недели регистрировался только у пациентов с пневмонией (36%; $p < 0,001$).

Субфебрилитет (37,0–37,9 °С) в первые 72 ч выявлен у 54% лиц I группы и 57% – II ($p > 0,05$). Частота фебрильной лихорадки в группах не различалась; к 14-му дню температура нормализовалась у большинства обследованных.

Одышка в дебюте значимо чаще встречалась в I группе (84% против 7%; $p < 0,001$) и сохранялась через 2 недели у 22% (во II группе – 7%; $p < 0,001$). ДН I степени при SpO₂ >95% исходно зафиксирована только в I группе (10%; $p < 0,001$).

Слабость и утомляемость в первые 72 ч отмечали 100% пациентов I группы и 87% – II ($p < 0,001$). Через 2 недели жалобы сохранялись у 84% и 68% соответственно ($p < 0,001$). Агевзия, анозмия, миалгии и озноб регистрировались с сопоставимой частотой ($p > 0,05$).

Через 3 месяца признаки ПКС выявлены у 48% пациентов I группы и 47% – II. Одышка (mMRC I–II) отмечалась у 48% и 43% соответственно; при этом в I группе ее частота снизилась в 1,75 раза, а во II – выросла в 6,5 раза ($p < 0,001$). К другим проявлениям ПКС через 3 месяца в обеих группах относились: слабость (48% и 47%), астения (42% и 40%), выпадение волос (25% и 23%), тревога (24% и 22%), снижение памяти (22% и 20%) и артериальная гипертензия (15%).

Спустя 12 месяцев ПКС сохранялся у 27% пациентов I группы и 25% – II. Доминирующими жалобами оставались одышка и слабость (по 27% и 25% соответственно), снижение памяти (12%) и тревожность (10% и 8%). По данным контрольной КТ ОГК через год признаков пневмофиброза не выявлено.

Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания и шестиминутного шагового теста

По данным спирометрии жизненная емкость легких (ЖЕЛ) через 72 ч в I группе была ниже контроля на 25% и II группы – на 26% ($p < 0,001$). Во II группе отклонений от нормы не выявлено, однако в подгруппе ПА показатель был ниже, чем во ПВ, на 1% ($p = 0,033$). Через 2 недели ЖЕЛ в I группе оставалась ниже II группы на 26% ($p < 0,001$). В динамике отмечено снижение ЖЕЛ во всех подгруппах на 2–5% ($p < 0,001$). Через 3 месяца в I группе ЖЕЛ ниже II на 4% ($p < 0,001$). В динамике зафиксирован прирост: в IA на 25%, IB – 25%, ПА – 7% ($p < 0,001$). Через 12 месяцев ЖЕЛ в I группе ниже II на 5% ($p < 0,001$).

Через 72 ч форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) в I группе снижена относительно контроля на 11% и II группы на 9% ($p < 0,001$). Через 2 недели показатель в I группе ниже II на 10%. Через 3 месяца ФЖЕЛ в I группе ниже II на 3% ($p < 0,001$). Через 12 месяцев межгрупповых различий нет, но в ПА ФЖЕЛ ниже ПВ на 3% ($p < 0,001$).

Через 72 ч объем форсированного выдоха (ОФВ₁) в I группе снижен на 41% к контролю и на 39% к II группе ($p < 0,001$). Через 2 недели в I группе ОФВ₁ ниже II на 38%. К 3-му месяцу в I группе ОФВ₁ ниже II на 12%. Зафиксирован значимый прирост в IA (+31%) и IB (+32%) ($p < 0,001$). Через 12 месяцев в I группе ОФВ₁ ниже II на 11%.

Через 72 ч индекс Тиффно (ОФВ₁/ЖЕЛ) в I группе ниже контроля на 23% и II группы на 24% ($p < 0,001$). Через 2 недели в I группе ниже II на 24%. Через 3 месяца в I группе ниже II на 9%. Через год в I группе ниже II на 8% ($p < 0,001$).

В острый период все показатели проходимости (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅) в I группе снижены относительно контроля на 19–21% ($p < 0,001$). Через 2 недели сохраняется отставание I группы от II на 17–22%. Через 3 месяца МОС₂₅ в I группе ниже II на 24%, МОС₅₀ – на 5%. Через год МОС₂₅ и МОС₇₅ в I группе ниже II на 5%. У пациентов с ПКС (IA, ПА) показатели стабильно ниже, чем без ПКС ($p < 0,001$).

Шестиминутный шаговый тест (6-МШТ). Через 72 ч дистанция в I группе – 363 м (ФК II), во II – 562 м (ФК 0). Через 2 недели пациенты IA прошли в 1,5 раза меньше (251 м, ФК III), чем IB (388 м) ($p < 0,001$). Через 3 месяца в I группе – 559 м (ФК I), во II – 575 м (ФК 0). Через 12 месяцев дистанция в I группе – 590 м, во II –

578 м. Пациенты с ПКС (IA, ПА) соответствовали ФК I, без ПКС – ФК 0 ($p < 0,001$).

Таким образом, в острый период снижение функциональных резервов регистрировалось в обеих группах, но было более значимым у пациентов с риском ПКС ($p < 0,001$). Через 2 недели снижение толерантности к нагрузке в подгруппах с ПКС коррелировало с ухудшением ОФВ₁. Спустя год число пациентов с сохраняющимися нарушениями (ФК I) в подгруппах с ПКС было достоверно выше (в 1,15-1,29 раза), чем среди реконвалесцентов без ПКС.

Сравнительная характеристика показателей периферической микроциркуляции

Анализ периферической микроциркуляции проводился в первые 72 часа, через 2 недели, 3 и 12 месяцев от начала заболевания. Показатели ЛДФ в исследуемых группах были следующими: в первые 72 часа показатель микроциркуляции (ПМ) в группе I был ниже контроля на 0,97 пф.ед. ($p < 0,001$) и группы II – на 0,25 пф.ед. ($p = 0,001$). Через 3 месяца межгрупповые различия нивелировались, но сохранялись внутригрупповые ($p = 0,001$). Амплитуда нейрогенных (Ан) и эндотелиальных (Аэ) колебаний в первые 72 часа была снижена в обеих группах относительно контроля ($p < 0,001$), через 12 месяцев Ан в группе I оставался ниже группы II на 0,46 у.е. ($p < 0,001$). Индекс флаксмоций (ИЭМ) в первые 72 часа в группе I был ниже группы II на 0,28 у.е. ($p = 0,002$) и контроля – на 0,72 у.е. ($p < 0,001$), через 12 месяцев в подгруппах IAa и ПАa ИЭМ оставался сниженным на 0,64–1,0 у.е. ($p < 0,001$) относительно подгрупп без симптомов. После окклюзионной пробы ПМоккл в первые 72 часа в группе I был ниже группы II на 0,1 пф.ед. ($p = 0,003$) и контроля – на 0,35 пф.ед. ($p < 0,001$). Через 3 и 12 месяцев различия между группами усилились (0,86 и 0,96 пф.ед., $p < 0,001$). Резерв капиллярного кровотока (РКК) в первые 72 часа в группе I был ниже контроля на 69% ($p < 0,001$). Через 12 месяцев у пациентов IAa и ПАa РКК оставался сниженным на 35–61% ($p \leq 0,041$) относительно подгрупп без постковидного синдрома. Сравнительная характеристика показателей ЛДФ при внутригрупповой оценке представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии в исследуемых подгруппах

Исследуемые параметры		Подгруппы				Тестовая статистика, df=3
		IA, n=32	IB, n=35	IIA, n=28	II B, n=32	
ПМ, 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
	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
Динамические изменения		$\chi^2=84,11,$ 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
	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

ИЭМ, у.е.	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
Динамические изменения		$\chi^2=85,83,$ 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
ПМоккл, 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
Динамические изменения		$\chi^2=53,25,$ 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
Ан, 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
Динамические изменения		$\chi^2=86,21,$ 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
Аэ, 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
Динамические изменения		$\chi^2=78,08,$ 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
РКК, %	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
Динамические изменения		$\chi^2=13,63,$ 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

Примечание: ПМ – параметр микрогемодиализации; ПМоккл – параметр микрогемодиализации на фоне окклюзионной пробы; ИЭМ – индекс эффективности микрогемодиализации; Ан – амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне; Аэ – амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне; РКК – резерв капиллярного кровотока; Н – критерий Краскела-Уоллиса

У 78,6% пациентов с COVID-19 пневмонией выявлен застойно-стазический тип микроциркуляции со снижением ПМ на 45,3% и ИЭМ на 52,7% ($p < 0,001$). Этот тип зарегистрирован у 68,75–71,43% пациентов с последующим постковидным синдромом и сохранялся через 12 месяцев у 16,42–16,67%, что указывает на снижение резервных возможностей микроциркуляторного русла и может рассматриваться как предиктор развития постковидного синдрома.

По данным ФПГ в первые 72 часа тахикардия регистрировалась чаще в I (84,38% в IA, 85,71% в IB) и II (82,14% в ПА, 81,25% в ПВ) группах по сравнению с контролем. ИЖАС был повышен у 53,13% пациентов IA, 31,43% – IB, 51,43% – ПА и 12,5% – ПВ. Тип пульсовой кривой А (свидетельствующий о повышении жесткости сосудов) регистрировался у 78,13% пациентов IA подгруппы, 28,57% – IB, 75% – ПА и 15,63% – ПВ. Через 12 месяцев тип пульсовой кривой А сохранялся у 50% пациентов IA и 46,43% ПА, что было значительно чаще, чем в подгруппах без ПКС (IB – 2,86%, ПВ – 3,13%).

Анализ корреляционных взаимосвязей между микроциркуляторными и функциональными показателями

В I группе выявлены следующие сильные и средние корреляции: тип пульсовой кривой А (ТПКА) – повышение ИЖАС ($r=0,75$); ТПКА – расстояние по 6-МШТ ($r=-0,78$); ТПКА – ПМ ($r=-0,72$); ТПКА – ЗСТГ ($r=0,62$); ТПКА – ФК 3 ($r=0,67$); ПМ – расстояние по 6-МШТ ($r=0,64$); ЗСТГ – ОФВ1/ЖЕЛ ($r=-0,74$); ЗСТГ – ОФВ1 ($r=-0,71$); повышение ИЖАС – ОФВ1 ($r=-0,7$) (рисунок 2).

Во II группе корреляции были слабее, но однонаправленные: ТПКА – повышение ИЖАС ($r=0,68$); ТПКА – расстояние по 6-МШТ ($r=-0,69$); ТПКА – ПМ ($r=-0,64$); ПМ – расстояние по 6-МШТ ($r=0,58$) (рисунок 3).

Снижение ПМ коррелировало со снижением ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ и дистанции 6-МШТ. Повышение частоты ЗСТГ и ИЖАС коррелировало со снижением показателей ФВД.

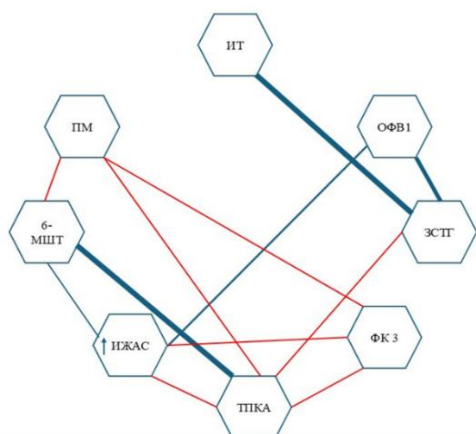


Рисунок 2. Корреляции между показателями ФВД и микроциркуляции (группа I)

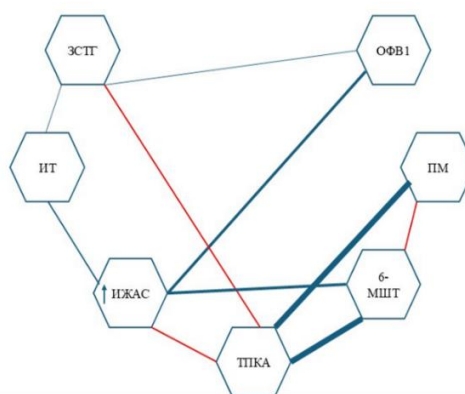


Рисунок 3. Корреляции между показателями ФВД и микроциркуляции (группа II)

Прогноз развития постковидного синдрома у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2

В результате проведения регрессионного анализа выявлено, что наиболее тесно с прогнозом развития постковидного синдрома у пациентов с различными клиническими формами новой коронавирусной инфекцией, оказались индекс Тиффно (ИТ), резерв капиллярного кровотока (РКК), тип пульсовой кривой А (ТПКА) – в первые 72 часа от начала заболевания. ROC-анализ подтвердил прогностическую ценность: качество равняется ROC-AUC=0,856 [95% ДИ 0,801 – 0,910], $p < 0,001$, т.е. очень хорошее.

Оптимальный порог отсечения для прогнозирования постковидного синдрома составил 0,208. При этом значении чувствительность модели составляет 93,3%, а специфичность – 69,2% (рисунок 4).

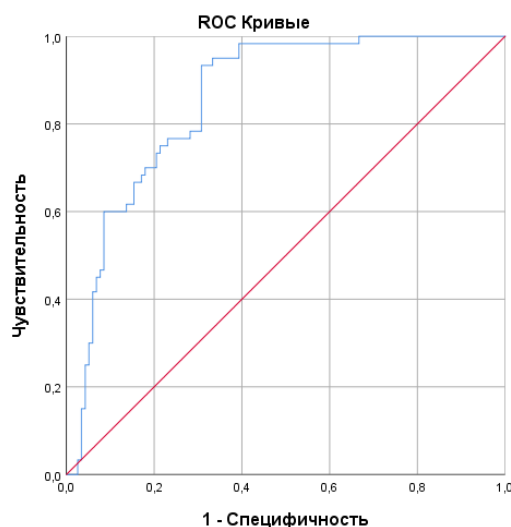


Рисунок 4. ROC-кривая математической модели прогнозирования развития постковидного синдрома

Разработан способ прогнозирования развития ПКС у пациентов с нетяжелой COVID-19 пневмонией (патент № 2817216), основанный на оценке типа кровотока по ЛДФ, ЖЕЛ, температуры и наличия одышки при первичном осмотре. Сумма баллов от 4 до 6 указывала на высокий риск ПКС.

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 (ОФВ1) 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) 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 COVID-19: контроль показателей микроциркуляции методом ЛДФ каждые 3 месяца, оценка толерантности к физической нагрузке с помощью 6-МШТ каждые 3 месяца.

При сохранении нарушений микроциркуляции по данным ЛДФ 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).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в иностранных изданиях:

1. Comparative analysis of the course of POST-COVID-19 syndrome in individuals of different age groups / T. Luchnikova, O. Abuldinova, O. Prikhodko [et al.]. – DOI 10.1111/resp.14150_266 // *Respirology*. – 2021. – Vol. 26, suppl. 3. – P. 180.

Публикации в научных рецензируемых журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России:

2. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у здоровых лиц молодого возраста / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько, В.В. Войцеховский, Н.Д. Гоборов. – DOI 10.36604/1998-5029-2020-76-41-45 // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2020. – Вып. 76. – С. 41-45.

3. 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. – Вып. 86. – С. 68-72.

4. 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 // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2025. – № 2. – С. 20-25.

Публикации в прочих изданиях:

5. Абулдинова О.А. Особенности течения вирусно-бактериальной пневмонии на современном этапе / О.А. Абулдинова, О.Б. Приходько // *Аллергология и иммунология*. – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 50-51.

6. Абулдинова О.А. Оценка контурного анализа фотоплетизмограммы у пациентов с внебольничной пневмонией / О.А. Абулдинова ; научный руководитель: О.Б. Приходько // *Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / под редакцией А.В. Колсанова, Г.П. Котельникова*. – Самара : СамЛюксПринт, 2021. – С. 38-40. – ISBN 978-5-91830-134-0.

7. Abuldinova O.A. Laser Doppler Flowmetry in the diagnosis of community-acquired pneumonia / O.A. Abuldinova // *The 17th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science : The conference proceedings, 1–2 октября 2022 г., КНР, г. Харбин*. – Haerbin, China, 2022. – P. 848-849.

8. 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.

9. Абулдинова О.А. Изменение периферической микроциркуляции как предиктор развития постковидного синдрома / О.А. Абулдинова // *Молодые ученые*

– науке : материалы научной конференции, посвящённой Десятилетию науки и технологий и 300-летию Российской академии наук, 8 февраля 2023 г., г. Благовещенск / под общей редакцией В.П. Колосова. – Благовещенск : ДНЦ ФПД, 2023. – С. 4-8. – ISBN 978-5-905864-26-1.

10. 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.

11. Абулдинова О.А. Особенности течения внебольничной бактериальной и вирусной (COVID-19) пневмонии / О.А. Абулдинова // Материалы X Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (с международным участием), г. Благовещенск, 31 мая – 01 июня 2023 г. / под общей редакцией В.П. Колосова. – Благовещенск : ДНЦ ФПД, 2023. – С. 38-43. – ISBN 978-5-905864-27-8.

12. Абулдинова О.А. Прогноз развития постковидного синдрома у пациентов, инфицированных SARS-COV-2 / О.А. Абулдинова // Терапия. – 2024. – Т. 10, № S6. – С. 39.

13. Абулдинова О.А. Сравнительная характеристика периферической микроциркуляции по данным фотоплетизмографии у студентов, перенесших COVID-19, и здоровых лиц / О.А. Абулдинова, А.С. Абулдинов, О.Б. Приходько. – DOI 10.24412/2311-5068-2024-12-1-17 // Амурский медицинский журнал. – 2024. – Т. 12, № 1 (36). – С. 17-21.

14. Абулдинова О.А. Патологический тип микроциркуляции как предиктор развития постковидного синдрома / О.А. Абулдинова // Наука и практика в медицине : сборник материалов VI Всероссийского образовательного форума, г. Благовещенск, 24–26 апреля 2024 г. / под редакцией Т.В. Заболотских [и др.]. – Благовещенск : ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, 2024. – С. 44-46. – ISBN 978-5-6048633-1-2.

15. Abuldinova O.A. Prognosis of postcovid syndrome in patients with mild COVID-19 pneumonia / O.A. Abuldinova, O.B. Prikhodko, N.D. Goborov // Innovative methods of diagnostic and treatments in traditional Russian and Chinese medicine : materials of the 19th Russian-Chinese Biomedical Forum, Harbin, 20–21 сентября 2024 г. – Haerbin, China, 2024. – P. 6-8.

Патенты на изобретения Российской Федерации:

16. Патент № 2817216 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/026, А61В 5/091, А61В 5/01. Способ прогнозирования развития постковидного синдрома у пациентов с нетяжелой (КТ-I) COVID-19-ассоциированной пневмонией : № 2023112154 : заявл. 12.05.2023 : опубл. 11.04.2024 / Абулдинова О.А., Приходько О.Б., Гоборов Н.Д. ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 8 с.

Список основных сокращений

6-МШТ	шестиминутный шаговый тест
Ан	амплитуда колебаний в нейрогенном диапазоне
Аэ	амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДН	дыхательная недостаточность
ЗСТГ	застойно-стазический тип гемодинамики
ИЖАС	индекс жесткости артериальной стенки
ИППП	инфекции, передаваемые половым путём
ИЭМ	индекс эффективности микроциркуляции
КТ	компьютерная томография
ЛДФ	лазерная доплеровская флоуметрия
МОС ₂₅	максимальная объемная скорость на уровне 25% ФЖЕЛ
МОС ₅₀	максимальная объемная скорость на уровне 50% ФЖЕЛ
МОС ₇₅	максимальная объемная скорость на уровне 75% ФЖЕЛ
ОФВ ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПКС	постковидный синдром
ПМ	параметр микрогемоциркуляции
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РКК	резерв капиллярного кровотока
ТПКА	тип пульсовой кривой А
ФВД	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ФК	функциональный класс
ФПГ	фотоплетизмография
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019 года
SARS-CoV-2	коронавирус (возбудитель COVID-19)
SpO ₂	насыщение кислородом гемоглобина периферической крови