

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

Кудрявцева Яна Витальевна

**НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ
У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Чистякова Марина Владимировна

ЧИТА – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. COVID-19 в контексте поражения сердечно-сосудистой системы	12
1.2. SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция.....	18
1.3. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции	24
1.4. Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции	27
1.5. Постковидный синдром в аспекте нарушений сердечно-сосудистой системы.....	32
1.6. Мозговой натрийуретический пептид в контексте COVID-19	35
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Дизайн исследования	37
2.2. Характеристика клинических групп.....	40
2.3. Характеристика контрольной группы	49
2.4. Методы исследования	50
2.4.1. Клинико-анамнестический и клинико-катамнестический методы.....	50
2.4.2. Эхокардиографическое исследование	51
2.4.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ	54
2.4.4. Оценка эндотелиальной функции	56
2.4.5. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)	59
2.4.6. Статистическая обработка полученных результатов	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	61
3.1 Результаты проведенного исследования пациентов на 1-м этапе исследования через 3 месяца после COVID-19.....	61
3.1.1 Анализ клинической картины пациентов на момент 1-го этапа исследования.....	61
3.1.2. Эхокардиографические особенности у пациентов, перенесших COVID-19.....	63
3.1.3 Особенности нарушений ритма, длительности интервала QT и вариабельности ритма сердца у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию	87
3.1.4. Изучение функции эндотелия у пациентов после COVID-19	92
3.2. Результаты проведенного исследования пациентов в динамике через 6, 12 месяцев и 3 года после COVID-19	95
3.2.1. Анализ клинической картины пациентов в динамике	95
3.2.2. Анализ кардиогемодинамических показателей в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции.....	102
3.3. Анализ диастолической дисфункции левого желудочка в динамике у пациентов после перенесенного COVID-19	124
3.3.1. Клинические факторы риска развития диастолической дисфункции левого желудочка после перенесенной новой коронавирусной инфекции	128
3.4. Анализ sistолической дисфункции левого желудочка в динамике у пациентов после перенесенного COVID-19	130

3.4.1. Клинические факторы риска развития систолической дисфункции левого желудочка после перенесенной новой коронавирусной инфекции	134
3.4.2. Прогнозирование развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	135
3.5. Анализ некоторых значимых показателей холтеровского мониторирования ЭКГ в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции	141
3.5.1. Клинические факторы риска развития желудочковых экстрасистолий после перенесенной новой коронавирусной инфекции	145
3.5.2. Прогнозирование развития неблагоприятных аритмий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию	146
3.6. Анализ эндотелиальной функции в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции	152
3.7. Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов через 3 месяца и 3 года.....	155
3.8. Клинические примеры	157
3.8.1. Клинический пример № 1	157
3.8.2. Клинический пример № 2	166
Обсуждение полученных результатов	173
Выводы	185
Практические рекомендации.....	187
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	187
Список сокращений	188
Список литературы	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

В 2019 году мир охватила пандемия COVID-19, вызывающая высокую заболеваемость и смертность – число заболевших превысило 776,5 млн человек, умерло более 7 млн [17]. В Российской Федерации с 2020 по 2025 гг. было зарегистрировано более 24 млн подтвержденных случаев COVID-19, из них более 400 тысяч смертельных исходов [17]. К причинам смерти относят дыхательную недостаточность (53%), сочетание дыхательной и сердечной недостаточности (33%) и сердечную недостаточность (7%) [190]. По данным Арутюнова Г.П. (2021), в структуре причин летального исхода в постгоспитальном периоде также преобладали сердечно-сосудистые причины (31,8%): острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения или острые сердечные недостаточности [20].

Считается, что от 20% до 40% случаев новой коронавирусной инфекции протекает с вовлечением сердечно-сосудистой системы [43, 50, 68, 74, 88, 90, 115, 136, 185, 211].

Показаны случаи острого повреждения миокарда, в том числе развитие инфаркта, кардиогенного шока, внезапной сердечной смерти, тромботических осложнений (как венозного, так и артериального русла) [70, 90, 96, 111, 117, 123, 126, 140, 145, 158, 184, 200]. Между тем, по данным многочисленных исследований известно, что нередко после COVID-19 возникают случаи формирования постковидного миокардита, эндокардита, перикардита, кардиомиопатии, сердечной недостаточности [72, 78, 80, 83, 195], а также эндотелиита и васкулита [74, 85, 89, 114, 191]. Считается, что данные изменения возникают вследствие прямого вирусного поражения, а также в результате аутоиммунных механизмов, способствующих формированию системного воспаления сосудов с развитием стенозирующего поражения коронарных артерий, либо в результате усиления атерогенеза с последующим тромбозом [74, 85, 89, 114, 191].

Совместная миссия ВОЗ и Китая [202] сообщает о том, что в группу риска тяжелого течения заболевания и смерти входят пожилые люди, лица, имеющие избыточный вес, артериальную гипертензию, диабет, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, а также курение в анамнезе, что подтверждается и другими исследованиями [25, 47, 50, 99, 101, 104, 106, 114, 115, 135, 133, 165, 178, 191, 202, 209, 221].

В американском исследовании, проведенном в 2020 году, повреждение миокарда после перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдалось у 190 пациентов из 305 исследованных (62,3%) [96]. В когортном исследовании ученых из Германии (2020) по данным магнитно-резонансной томографии было выявлено поражение сердца у 78 из 100 пациентов, переболевших COVID-19 [182].

В 2022 году опубликованы данные, описывающие наблюдение за 116 пациентами через 3 месяца и год после перенесенной новой коронавирусной инфекции; отмечено, что уже через год увеличивается частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (в большинстве случаев развивается артериальная гипертензия (у 64,7% пациентов, $p=0,039$), хроническая сердечная недостаточность (у 40,5% пациентов, $p=0,031$) [53].

Известно, что вирус напрямую и косвенно провоцирует SARS-CoV-2-ассоциированную эндотелиальную дисфункцию [5, 9, 47, 42, 57, 118, 131, 133], которая приводит к развитию эритроцитарных сладжей, увеличению выработки тромбина и снижению активности фибринолиза, развитию тромботической микроангиопатии в различных органах и тромбоза артерий и вен, в том числе с развитием тромбоэмболий [5, 9, 47, 118, 131]. Эндотелиальная дисфункция может быть связующим звеном между сердечно-сосудистыми нарушениями и высокой смертностью у больных с COVID-19. В этой связи необходимы дальнейшие исследования функции эндотелия с целью проведения своевременных мероприятий, направленных на коррекцию эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях заболевания.

По данным изученных научных публикаций показано развитие сердечных аритмий у реконвалесцентов в виде экстрасистолий, тахи- и брадикардии, трепетания и мерцания предсердий и желудочеков [70, 90, 117, 123, 140, 184, 200, 202]. Отмечаются неспецифические нарушения в миокарде, такие как диффузный подъем сегмента ST [79] и снижение сегмента ST с инверсией зубца Т в отведениях V1 и aVR, а также нарушения проводимости сердца [85, 89, 104]. Считается, что данные изменения возникают на фоне гипоксемии, метаболических нарушений, системного воспаления или миокардита. Однако, недостаточно информации о корреляциях между объемом поражения легочной ткани у реконвалесцентов после COVID-19 и изменениями со стороны сердца (с оценкой вариабельности ритма сердца, интервала QT, показателей электрической нестабильности миокарда и регистрацией сердечных аритмий). Опубликован немногочисленный ряд работ, посвященный изучению структурно-функциональных нарушений миокарда желудочек сердца, в которых метод тканевой допплер-эхокардиографии в ранней диагностике диастолической и систолической дисфункции миокарда, а также диагностике ишемии и жизнеспособности миокарда и доклинических форм поражения миокарда обозначен как высокоинформативный. Так, например, отечественные авторы (2023) показали развитие диастолической и систолической дисфункций левого желудочка у прежде здоровых пациентов после перенесенного COVID-19 с сопутствующей избыточной массой тела (55% исследованных), в сравнении с такими же лицами с нормальной массой тела (17%) [11].

«Speckle tracking» – методика, широко зарекомендовавшая себя для оценки глобальной деформации миокарда ЛЖ и используемая для выявления субклинических нарушений миокарда

на глобальном и регионарном уровнях. Считается, что данный метод является «цифровой биопсией сердца» для диагностики миокардита, кардиомиопатии. Данный показатель дает возможность диагностировать скрытую дисфункцию ЛЖ, что позволяет на субклинической стадии выявить ранние признаки развивающихся нарушений работы миокарда, в том числе после COVID-19.

Между тем, опубликованные работы по данному вопросу единичны. Так, ученые характеризовали динамику восстановления систолической и, напротив, снижение диастолической функций желудочков сердца через 3, 12 и 26 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Описано динамическое увеличение показателя глобального продольного стрейна ЛЖ, эндокардиального слоя правого желудочка и систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана [21]. Опубликованное в 2023 году греческое исследование показывает наличие long-COVID-19-синдрома через 3 и 6 месяцев после перенесенного заболевания, связанного с наличием нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка и нарушения вариабельности сердечного ритма [155]. Однако в доступной литературе практически нет сведений, касающихся изучения деформации миокарда в зависимости от степени поражения легочной ткани, в том числе, в долгосрочном периоде.

Отсутствие данных о ранней диагностике и прогнозе кардиальных осложнений после COVID-19, в том числе с оценкой их динамических изменений, определяет актуальность комплексного исследования данной категории пациентов (с оценкой структурно-функциональных показателей миокарда, нарушений ритма сердца, а также эндотелиальной функции). Полученные данные могут помочь в дальнейшем выборе методов профилактики и лечения постковидных кардиальных осложнений с учетом патогенетических особенностей процесса.

Цель исследования – установить у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, нарушения функции левого желудочка, частоту и характер сердечных аритмий в динамике, а также разработать прогностические критерии их развития.

Научная новизна

Впервые установлены особенности развития дисфункции левого желудочка у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции в динамике через 3, 6, 12 и 36 месяцев. Получены новые данные, свидетельствующие о формировании у реконвалесцентов COVID-19 диастолической дисфункции левого желудочка, по данным тканевого допплера медиального фиброзного кольца митрального клапана, снижении сегментарного и глобального продольного

систолического страйна левого желудочка, ремоделировании левого предсердия. Чаще всего данные нарушения отмечались у лиц, перенесших тяжелую форму COVID-19.

Впервые получены данные о частоте и характере нарушения регионарной скорости сегментарного систолического страйна левого желудочка у больных, перенесших COVID-19 в зависимости от тяжести течения инфекционного заболевания.

Научной новизной обладают данные о частоте и структуре нарушений ритма сердца у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Впервые показано, что у реконвалесцентов тяжелых форм COVID-19 и наличием дисфункции левого желудочка развиваются суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций: частые полиморфные и парные мономорфные желудочковые экстрасистолы. Доказано, что электрофизиологические маркеры электрической нестабильности миокарда прогрессивно ухудшались у реконвалесцентов тяжелых форм коронавирусной инфекции и наличием дисфункции левого желудочка.

Впервые на основании изучения состояния эндотелия с помощью ультразвукового сканера обнаружено нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и снижение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий у пациентов, перенесших COVID-19; более выраженные у реконвалесцентов тяжелой формой новой коронавирусной инфекции и наличием дисфункции левого желудочка.

Получены данные о наличии корреляционных взаимосвязей между электрофизиологическими показателями сердца, маркерами эндотелиальной дисфункции, и параметрами, характеризующими наличие дисфункции левого желудочка, вегетативной нервной системы и тяжестью течения COVID-19.

Показано, что после новой коронавирусной инфекции в динамике через 6, 12 и 36 месяцев происходит восстановление кардиогемодинамических параметров, при этом дисфункция левого желудочка и сердечные аритмии сохраняются в основном у больных, перенесших тяжелую форму заболевания.

Впервые на основе изученных клинико-анамнестических и инструментальных параметров разработаны критерии прогнозирования поражения левого желудочка и сердечных аритмий у больных, перенесших COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость

В результате исследования получены новые сведения о клинических особенностях течения и патогенетических механизмах развития дисфункции левого желудочка и сердечных аритмий у больных, перенесших COVID-19.

Показана необходимость обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в динамике через 3 месяца, включающего эхокардиографическое обследование с применением тканевого допплеровского исследования и оценкой показателей деформации миокарда, суточное мониторирование ЭКГ, исследование вариабельности ритма сердца, продолжительности интервала QT, эндотелиальной функции сосудов для своевременного выявления дисфункции левого желудочка и наличия сердечных аритмий. Определены временные параметры восстановления некоторых кардиогемодинамических показателей у больных после новой коронавирусной инфекции (6, 12 и 36 месяцев наблюдения).

Разработанные прогностические модели позволяют стратифицировать реконвалесцентов COVID-19 по риску развития дисфункции левого желудочка и неблагоприятных сердечных аритмий и своевременно предпринимать лечебные или профилактические меры.

Задачи

1. Установить морфофункциональные нарушения левого желудочка в динамике (через 3, 6, 12 и 36 месяцев) у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции.
2. Изучить частоту и характер нарушений ритма сердца, показатели вариабельности ритма сердца и продолжительность интервала QT у пациентов после COVID-19 в динамике (через 3, 6, 12 и 36 месяцев). Выявить возможные корреляционные взаимосвязи между наличием сердечных аритмий и электрофизиологическими и кардиогемодинамическими параметрами.
3. Исследовать эндотелиальную функцию у больных после новой коронавирусной инфекции в динамике и изучить ее показатели во взаимосвязи с нарушениями функции левого желудочка.
4. На основании полученных клинико-анамнестических и инструментальных показателей разработать модели прогнозирования дисфункции левого желудочка и сердечных аритмий у больных, перенесших COVID-19.

Положения, выносимые на защиту

1. После перенесенной новой коронавирусной инфекции происходит нарушение параметров глобальной продольной деформации и диастолической функции левого желудочка, увеличение размеров левого предсердия, изменение электрофизиологических параметров сердца, а также нарушение функции эндотелия сосудов. Наиболее выраженные изменения наблюдаются через 3 месяца у реконвалесцентов тяжелых форм COVID-19.

2. В динамике через 6, 12 и 36 месяцев после новой коронавирусной инфекции основные морфофункциональные показатели левого желудочка и функции эндотелия сосудов улучшаются, уменьшается частота сердечных аритмий.
3. Клинико-анамнестические (мужской пол, возраст старше 46 лет, избыточная масса тела с ИМТ >25 кг/м²) и инструментальные (объем поражения лёгких $>50\%$ по данным компьютерной томографии) факторы являются прогностическими критериями нарушения функции левого желудочка и желудочковых аритмий у пациентов, перенесших COVID-19.

Методология и методы диссертационного исследования

Было проведено обсервационное открытое продольное проспективное исследование, сопоставление результатов обследованных пациентов через 3, 6, 12 месяцев и 3 года.

В работе на 1-м этапе были проведены: сбор анамнеза, оценка клинической картины, а также инструментальные и лабораторные исследования. Использованы следующие функциональные методики: эхокардиографическое исследование с допплерографией и тканевой допплерографией в том числе с оценкой продольной деформации миокарда global longitudinal strain с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Vivid E95» датчиком 3S (2,0-3,6 МГц) по общепринятой методике [1, 201]. Выполнялось суточное мониторирование ЭКГ с помощью комплекса «Astrocard» в течение 20±4 часов с регистрацией непрерывным способом в 12 отведениях [35], а также исследование функции эндотелия с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Vivid E95» датчиком L (9-12 МГц) по общепринятой методике [94].

Пациенты были приглашены повторно через 6, 12 месяцев и 3 года после перенесенного заболевания. У них также были собраны жалобы, проведено эхокардиографическое исследование с изучением деформации миокарда, суточное мониторирование ЭКГ и исследование функции эндотелия. На 4-м визите через 3 года тем же лицам из группы с тяжелым течением заболевания было вновь проведено исследование уровня NT-proBNP [23].

Исследования выполняли согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [161].

Использованная методология позволила установить особенности кардиогемодинамических нарушений у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, а также разработать диагностические и прогностические критерии развития поражения левых отделов сердца у данной категории больных, что может позволить в

дальнейшем разработать новые патогенетически обоснованные подходы в терапии и профилактике поражения сердца.

Личный вклад автора в написание диссертации

Автором лично разработан дизайн исследования, определены цель и задачи работы, выполнен анализ научной опубликованной литературы по данной проблеме. Проведен подбор пациентов согласно выбранным критериям, проведено клиническое и инструментальное обследование больных. Проведен статистический анализ полученных данных, написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Внедрение результатов исследования

Полученные в результате научного исследования данные используются в образовательной, научной и клинической деятельности кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в работе терапевтического отделения ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Результаты исследования были представлены на региональной научно-практической конференции молодых ученых "Медицина завтрашнего дня" 18-21 апреля 2023 года и 15 декабря 2022 года (г. Чита), XIII международном конгрессе "Кардиология на перекрестке наук" 14-16 декабря 2023 года (г. Тюмень), VIII Всероссийской научно-практической конференции 25-26 октября 2024 года (г. Иваново), III ежегодной Научной сессии ФГБОУ ВО ЧГМА 13 декабря 2024 года (г. Чита), XIII съезде терапевтов Забайкальского края 10-11 апреля 2025 года (г. Чита).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в том числе 2 статьи – в журналах из международной библиографической базы данных SCOPUS, 1 программа ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 213 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы и указателя литературы; иллюстрирована 41 таблицей и 24 рисунками. Указатель литературы включает 59 отечественных и 176 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. COVID-19 в контексте поражения сердечно-сосудистой системы

Новая коронавирусная инфекция (COrona VIrus Disease 2019, COVID-19) – зоонозное [9, 202] заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) семейства Coronaviridae, который впервые был описан в Китае в 2019 году [9].

Вирус имеет сфероподобную форму, содержит несколько структурных пептидов, таких как булавовидные шипы (S) (при электронной микроскопии выглядящие как корона, откуда вирус и получил свое название), оболочечный пептид (E), мембранный пептид (M) и нуклеокапсидный пептид (N), а также одноцепочечную РНК [9, 173, 209].

Сейчас выделено более тысячи вариантов генетических вариаций SARS-CoV-2, и только отдельные линии имеют выраженное эпидемиологическое значение [9].

Доминирование респираторных симптомов с развитием пневмонии и ОРДС объясняется тропностью вируса к тканям с наличием экспрессии АПФ 2, главным образом в альвеолярных клетках II типа, так как здесь отмечена наибольшая их экспрессия, а также на эндотелиоцитах и миоцитах [9, 56, 69, 73, 75, 131, 135, 137, 205].

Титр РНК вируса SARS-CoV-2 был выявлен в мазках из носоглотки, ротоглотки, кале, моче и крови, в аутопсии почек, печени, органов ЖКТ, в нервной системе, а также в миокарде и в перикардиальной жидкости [75, 206].

Секвенирование РНК позволило обнаружить одновременную экспрессию АПФ 2 и TMPRSS2 (англ. Transmembrane protease, serine 2 — мембрано-связанная сериновая протеаза) в альвеолярных клетках II типа, бокаловидных клетках носовых ходов, холангциатах, колоноциатах, кератиноциатах пищевода, эпителии ЖКТ [140], β-клетках поджелудочной железы [4], проксимальных канальцах и подоцитах почек [140].

На данный момент считается, что самым частым путем передачи вируса является воздушно-капельный путь, менее распространен фекально-оральный путь [9, 50]. Есть исследования, показывающие передачу от матери ребенку трансплацентарно при внутриутробном инфицировании плода, а также вирус SARS-CoV-2 был выявлен в единичных образцах грудного молока [6, 50, 54]. Выделены несколько входных ворот – эпителий верхних отделов дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника [9, 46, 50, 51, 55, 118, 203]. Заражение происходит путем проникновения вируса в клетку [9, 114]. Вирус входит в цитоплазму двумя путями: путем прямого слияния с клеточной мембраной, либо путем

эндоцитоза с дальнейшим выходом в цитоплазму [114]. Длительность инкубационного периода колеблется от 2 до 14 дней, но по некоторым данным может составлять до 24 дней [9]. Контагиозными считают и бессимптомных носителей [9, 50, 202].

Прямое цитотокическое действие SARS-CoV-2 на миокард и эндотелиальные клетки происходит благодаря прямому внедрению вируса в клетки организма и неразрывно связано с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), за счет поражения одного из звеньев ее цепи.

Косвенная роль вируса SARS-CoV-2 в формировании сердечно-сосудистых осложнений опосредуется следующими основными механизмами патологических изменений [50]:

- ✓ дисфункция РААС: связывание вируса с рецепторами АПФ2 ведет к уменьшению их концентрации на поверхности эндотелиоцитов и кардиомиоцитов. Последнее приводит к увеличению концентрации ангиотензина II и связанному с этим усилию вазоконстрикции, гипертензии, воспаления и тромбогенеза [9, 41, 47, 50];
- ✓ повреждение миокарда вследствие дисрегуляции иммунного ответа на инфекционный процесс, с развитием «цитотоксического шторма», вызванным дисбалансом ответа Т-хелперных клеток 1 и 2 типа [50], который приводит к повреждению клеток, ОРДС и развитию полиорганной недостаточности [9, 41], а последующее развитие нарушений в иммунном ответе организма (с развитием аутоиммунных реакций) включается в патогенез вегетативной дисфункции [47, 50, 115];
- ✓ дисфункция эндотелия, как следствие прямого повреждения эндотелиальных клеток и воспаления, развивается за счет увеличения продукции эндотелина-1, ангиотензина II, тромбоцитарного фактора роста, тромбоксана A2, ингибитора активатора плазминогена, фактора Виллебранда, ФНО- α , супероксидных радикалов. Это в дальнейшем приводит к усилию вазоконстрикции и еще большему микроваскулярному повреждению. Также нейтрофильная инфильтрация и дальнейшее образование НВЛ провоцируют провоспалительное действие и дальнейшее повреждение эндотелия, атеро- и тромбогенез [9, 16, 38, 41, 41, 47, 178];
- ✓ нейтрофилия, так как нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов при COVID-19 [47];
- ✓ нарушение свертывающей системы крови с тенденцией к тромбообразованию, ввиду прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления, в том числе тромбоза легочной артерии [9, 41, 47, 184];
- ✓ повреждение миокардиоцитов вследствие гипоксии при острой дыхательной недостаточности и гипоксемии [47, 50];

- ✓ аритмии, обусловленные гипоксией, возникающей при дыхательной недостаточности [9];
- ✓ дестабилизация и риск разрыва атеросклеротической бляшки вследствие вирус-индуцированного воспаления с последующей окклюзией артерии, приводящей к ишемии и развитию некроза тканей [16, 41, 50];
- ✓ дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва [50].

В норме в организме любого человека есть механизм, регулирующий водно-электролитный баланс, системное сопротивление сосудов, а также участвуют в регуляции артериального давления. Таким механизмом является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Основными звеньями механизма РААС являются следующие процессы: ангиотензиноген вырабатывается в печени и частично в почках, а ренин, образующийся в юкстагломерулярных клетках афферентных артериолов почек, расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина 1 (АТ 1) [19]. АПФ 2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE 2) – мембранный-связанная карбоксипептидаза, которая участвует в процессах РАСС. Она была найдена на цитоплазматической мемbrane альвеолярных клеток 2 типа, энteroцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток [9, 19, 56, 131, 210]. Этот фермент переводит ангиотензин I в ангиотензин 1-9. Также АПФ 2 гидролизирует ангиотензин II в ангиотензин 1-7, который, в свою очередь, оказывает сосудодилатирующее, противовоспалительное, антиоксидантное и антифибротическое действие [56, 150, 226].

АТ 2 известен своим свойством повышения артериального давления. Это происходит несколькими способами: первый – увеличение реабсорбции натрия и выведение калия за счет высвобождения альдостерона в клубочковой зоне почек, происходит увеличение осмолярности крови и увеличение объема циркулирующей крови. Второй – опосредованная констрикция артериол за счет воздействия на их рецепторы, дальнейшее повышение общего периферического сопротивления, за счет чего и повышается артериальное давление. Третий – влияние на центральную регуляцию. Так, АТ 2 в гипоталамусе стимулирует жажду, за счет чего человек больше пьет воды и увеличивает объем циркулирующей крови. Также АТ 2 активизирует выработку вазопрессина гипофизом, что ведет к повышенной реабсорбции воды в почках, что также сохраняет объем циркулирующей крови. Третьим механизмом является снижение чувствительности, а значит и реакции барорецепторов сосудов на повышение артериального давления [12, 19, 61]. Помимо сосудосуживающего действия, АТ 2 является провоспалительным фактором, за счет выработки провоспалительных цитокинов через систему АТ 1 [150, 226].

Так, клеточная трансмембранный сериновая протеаза типа 2 (TSP2, TMPRSS2) расщепляет S-протеин (англ. Spike – «шип») на две субъединицы, и одна из них S2 способствует

слиянию мембран вируса SARS-CoV-2 с АПФ2 [9, 12, 56, 114, 115, 223, 135]. Далее происходит снижение поверхностной экспрессии АПФ2, что ведет к увеличению концентрации ангиотензина II и уменьшению его перехода в ангиотензин 1-7. Это способствует развитию сосудосуживающего и провоспалительного эффектов [178], снижению активности фермента коллагеназы в сердце [5, 9, 47, 118], повреждению эндотелия и формированию дисфункции миокарда [56], развитию гипертрофии миокарда, диастолической дисфункции и фиброза миокарда [12], активации симпатической нервной системы [56]. Также повышение уровня АТ 2 увеличивает повреждение легких, нередко приводя к развитию острого респираторного дистресс-синдрома [56].

По данным группы ученых под руководством Шляхто Е.В. (2020), у пациентов с новой коронавирусной инфекцией могут возникнуть гипоксия и дыхательная дисфункция вследствие острой дыхательной недостаточности (дисбаланс между возросшими метаболическими потребностями и снижением сердечного резерва), приводящие к повреждению кардиомиоцитов за счет развития окислительного стресса, внутриклеточного ацидоза и повреждения митохондрий [50].

Необходимо также учитывать наличие риска разрыва атеросклеротической бляшки. В связи с развитием гипоксии из-за острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 происходит развитие ишемии миокарда, подобно механизмам при инфаркте миокарда [162]. Так, описаны возможные механизмы разрыва атеросклеротической бляшки [16, 50]: активными воспалительными клетками при вирус-опосредованном васкулите или путем прямого проникновения вируса в эндотелиальные клетки сосудов миокарда, что может свидетельствовать о наличии факторов, потенциально влияющих на прогрессирование атеросклероза при новой коронавирусной инфекции.

Дисрегуляция иммунного ответа на инфекционный процесс приводит к развитию гипервоспаления, вызванного нарушением передачи сигналов интерферона, снижению количества Т-лимфоцитов и усиленной выработке провоспалительных цитокинов, особенно интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли α (TNF α). При патологическом иммунном ответе в дальнейшем развивается цитокиновый шторм, который может распространяться на другие органы и приводить к полиорганной недостаточности, в том числе с вовлечением сердечно-сосудистой системы [48, 114, 223].

При поражении новой коронавирусной инфекцией возникает нарушение равновесия врожденного и приобретенного иммунитета, дисбаланс провоспалительных, противовоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов. К таким провоспалительным цитокинам и хемокинам относятся: фактор некроза опухолей- α ,

интерферон-у, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и другие. Они направляют моноциты, макрофаги и Т-клетки (которые дополнительно вырабатывают интерферон- γ) в очаг, что способствует дальнейшему воспалительному процессу [48, 90, 114, 171, 223]. Макрофаги и лимфоциты инфильтрируют стенку сосудов различного калибра, из-за чего возникает периваскулярная и перибронхиальная лимфоидная и макрофагальная инфильтрация, а также инфильтрация межальвеолярных перегородок и стенок мелких сосудов [9]. По данным немецких ученых, эндомиокардиальная биопсия у больных с тяжелым течением заболевания выявила активное лимфоцитарное воспаление [182].

У ряда пациентов в результате развития «цитокинового шторма» развиваются острые сердечно-сосудистые осложнения [36, 77, 106, 153], а также происходит прямое и косвенное повреждения эндотелия и, как следствие, – эндотелиальная дисфункция [5, 9, 47, 42, 57, 118, 171].

Под «острым повреждением миокарда» при новой коронавирусной инфекции считают поражение сердца в «остром» периоде инфекции в непосредственной связи с ОРДС [41]. В китайском ретроспективном исследовании (2020) было выявлено 7% случаев смерти, связанных именно с молниеносным миокардитом [106].

В клинике среди жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы преобладают чувство перебоев в работе сердца, в том числе сердцебиение, боли или стеснение в груди при физической нагрузке, острые сердечные недостаточности с кардиогенным шоком, одышка, цианоз, похолодание рук и ног [74, 85, 89, 95, 99, 100, 103, 114, 93, 102]. По данным вышеупомянутого одноцентрового ретроспективного обсервационного исследования из Китая (2020), у 52 взрослых пациентов были выявлены некоторые симптомы, вызванные SARS-CoV-2, в том числе связанные с сердечно-сосудистой системой: одышка у 63,5% пациентов, боль в груди у 2% [102]. Такие симптомы, как одышка и боли в груди, могут сохраняться даже спустя 6 месяцев [93].

К основным сердечно-сосудистым осложнениям новой коронавирусной инфекции в остром периоде относятся: острое повреждение миокарда, миокардит, ишемическое поражение миокарда и инфаркт миокарда 2 типа [41, 111, 196].

Высокоспецифичным лабораторным маркером, сигнализирующим о некрозе кардиомиоцитов, является тропонин I и T, увеличение уровня которого наблюдалось по разным данным от 20% до 30% случаев [26, 41, 50, 56, 65, 74, 90, 102, 103, 104, 106, 115, 120, 128, 156, 166, 178, 182, 192, 196, 200, 227]. Китайское ретроспективное исследование (2020) показало, что из 187 пациентов с COVID-19 у 52 (27,8%) было выявлено повышение уровня ТnT. У таких пациентов наблюдались более частые злокачественные аритмии, а применение глюкокортикоидной терапии (31 (59,6%) против 14 (10,4%)) и искусственной вентиляции легких

(36 (8,7%) против 19 (21,4%)) было выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ТnT [90].

Согласно опубликованным данным из Китая авторов Li X и соавт. (2020), при выявлении высокого уровня тропонина TnI вырастает риск тяжелого течения основного заболевания, госпитализации в ОРИТ и смертности, а повышенные уровни КФК, КФК-МБ, ЛДГ и ИЛ-6 и аритмия являются частью цепочки развития тяжелого течения COVID-19, повышают риски госпитализации в ОРИТ, а смертность возрастает у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ и ИЛ-6 [84].

Согласно изученным научным публикациям, с повышенным уровнем тропонина увеличивается риск развития аритмий и развития ОРДС, а также риск смертности в 2-5 раз [183, 192, 227].

По данным группы ученых во главе с Puntmann V. (2020), на основе данных МРТ пациентов, перенесших COVID-19, тропонин Т достоверно коррелировал с картированием нативных T1 и T2. Увеличение нативного T1 свидетельствует о диффузном миокардиальном фиброзе и отеке миокарда, тогда как нативный T2 специфичен для отека. Так, у пациентов с увеличением обоих показателей был выявлен активный воспалительный процесс, тогда как у пациентов с повышением только T1 было выявлено заживание с небольшими остаточными признаками повреждения миокарда. Также ученые утверждают, что увеличение именно нативного T1 связано с риском наиболее неблагоприятного исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца и неишемическими кардиомиопатиями [182].

По данным Медицинской школы Нью-Йоркского университета от 2020 года, у 43,6% пациентов было выявлено повреждение миокарда на основании увеличения уровня сTн. Такие пациенты имели более высокую госпитальную смертность (39,1% и более частые критические состояния (61,0%)) по сравнению с пациентами без повреждения миокарда [172].

Лабораторно характерны также следующие изменения: лимфопения [103], лейкоцитоз (нейтрофилез) [38, 156], тромбоцитопения, повышение скорости показателя оседания эритроцитов, увеличение С-реактивного белка и уровня IL-6 в крови [103]. Также многочисленные исследования говорят о повышении уровня креатинкиназы (СК)-МВ [104, 183], С-реактивного белка, N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проБНР) [50, 85, 106], о повышении уровня сывороточной лактатдегидрогеназы [103, 183].

Острый коронарный синдром связывают с повышенной склонностью к тромбообразованию у пациентов, о чем свидетельствуют показатели нарушенной коагулограммы, в том числе повышенный уровень D-димера [218, 90] и фибриногена, ускорение

протромбинового времени (ТПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [74, 90, 115].

Авторы Basso C. и соавт. (2020) утверждают, что в 20% случаев инфекции SARS-CoV-2 выявляется острое повреждение миокарда с увеличением интерстициальных макрофагов в большинстве случаев и мультифокальный лимфоцитарный миокардит в небольшой части случаев [184].

Существует ряд исследований, описывающих возникновение перикардита с выпотом, тампонады сердца и необходимость последующего перикардиоцентеза. По данным Basso C. и соавт. (2020), из 21 случаев аутопсии пациентов с SARS-CoV-2 у 20% пациентов был выявлен перикардит [184]. Amoozgar B et al. (2020) представили редкий случай перикардиального выпота на фоне бессимптомной инфекции COVID-19, проявляющийся лишь болью в груди [214]. Farina A et al. сообщает о клиническом случае, произошедшем в 2020 году, в котором был выделен вирус SARS-CoV-2 в перикардиальной жидкости пациента с тампонадой сердца, что может косвенно говорить о персистенции вируса в перикарде [206]. Purohit R. (2020) сообщает о клиническом случае острого миоперикардита с перикардиальным выпотом, тампонадой сердца и последующим перикардиоцентезом у пациентки 82 лет с COVID-19, без ангинозных симптомов и без тяжелого поражения легких [66]. Автор Raymond T.T. (2020) описывает клинический случай, когда ребенку 7 лет потребовалось также проведение перикардиоцентеза ввиду развития тампонады сердца при островом перикардите на фоне COVID-19 [186]. В 2021 году врачами из США был описан случай констриктивного перикардита у пациента с COVID-19, с последующим развитием обширного перикардиального выпота и выполнением перикардиоцентеза [110].

В некоторых вышеперечисленных случаях по данным ЭхоКГ был подтвержден выпот в перикарде [66, 110, 186, 214]. В других исследованиях выпот был выявлен с помощью КТ [109]. Перикардит же может быть подтвержден также по данным МРТ [110, 182] и ЭКГ.

1.2. SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция

Эндотелий обладает не только барьерными свойствами, но и эндокринными, являясь паракринным, эндокринным и аутокринным органом, регулирует выработку метаболически активных веществ, сосудистый тонус и поддержание сосудистого гомеостаза, регулирует процессы свертывания, восстановления поврежденных участков стенки сосудов и васкулонеогенез. В своем исследовании 1980 года ученые во главе с R.F. Furchtgott описали способность артериальной стенки к саморегуляции своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия нейрогуморальных механизмов [144]. Впоследствии были введены

термины «эндотелиальная функция» и «эндотелиальная дисфункция», обозначающие способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ в норме и при патологии соответственно [44].

Турецкое исследование, опубликованное в 2022 году, описывает схожие данные: у 94 наблюдаемых пациентов была проспективно оценена эндотелиальная функция. Была показана обратная корреляция между ЭЗВД (эндотелийзависимой вазодилатации) и объемом поражения легких, госпитализацией в отделение интенсивной терапии и уровнем смертности у пациентов с COVID-19 ($p<0,001$) [146].

Также в 2021 году в США схожее исследование показало, что ЭЗВД оказалась ниже в группе с ранее выявленным SARS-CoV-2 ($2,71 \pm 1,21\%$) по сравнению с контрольной группой ($8,81 \pm 2,96\%$) ($p < 0,001$) [228].

Вирус SARS-CoV-2 провоцирует нарушение барьерной и эндокринной функций эндотелия. Повреждение эндотелия при новой коронавирусной инфекции, вызывающее SARS-CoV-2-ассоциированную эндотелиальную дисфункцию, происходит как напрямую вирусом, так и опосредованно через систему каскадных процессов цитокинового шторма и позднее – аутоиммунным процессом [5, 9, 47, 57, 105, 118, 131, 133].

Данные, полученные D. Lindner (2020) [73], Zsuzsanna Varga (2020) [131] и Oudit GY (2009) [205], свидетельствуют о наличии вирусных элементов в эндотелиальных клетках у пациентов с коронавирусной инфекцией с клиникой миокардита, что может свидетельствовать о непосредственном повреждении вирусом кардиомиоцитов. Еще в 2009 году ученые из Торонто обнаружили вирусную РНК SARS-CoV в 35% аутопсийных образцов человеческого сердца [205], а ученые из Германии в 2020 подтвердили такие данные в 61,5% образцов [73]. Однако ученым из Канады (2020) удалось выяснить, что даже при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии, при аутопсийном анализе сердца пациентов с COVID-19 было выявлено наличие SARS-CoV-2 в кардиомиоцитах [137], что подтверждает необходимость профилактики появления сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Наряду с эндотелиоцитами и кардиомиоцитами еще одними клетками-мишенями рассматриваются перициты – клетки соединительной ткани, названные клетками Руже. Их основные функции состоят в регулировании пролиферативной активности эндотелиоцитов и активации их факторов роста, они участвуют в регуляции проницаемости базальной мембраны сосудов, в том числе гематоэнцефалического барьера, регулируют диаметр сосудов и соответственно артериальное давление, входят в «иммунную систему головного мозга» поскольку способны фагоцитировать чужеродные частицы и презентировать антигены. Большое

количество рецепторов АПФ2 обнаружено на поверхности перицитов, в том числе и в миокарде, что также опосредует большой процент сердечно-сосудистых осложнений COVID-19. Считается, что наличие сопутствующей патологии (высокое артериальное давление, ожирение, сахарный диабет и др.) приводит к риску развития более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, поскольку ведет к увеличению проницаемости эндотелиального барьера и повреждению перицитов и эндотелиоцитов [169].

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как причина развития гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма, воспалительного поражения с развитием эндотелиита [41, 184], а также как звено патогенеза развития атеросклероза, его осложнений, и тромбогенеза [16, 131, 134]. Опубликованное в 2021 году исследование из Бразилии сообщает о выявленном основном факторе риска развития эндотелиальной дисфункции эндотелия из 109 исследованных пациентов с COVID-19 – избыточная масса тела (ИМТ 95% ДИ: от -0,26 до -0,11; $p < 0,001$) [122].

Тенденция к нарушению работы свертывающей системы крови была выявлена у значительной части пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, что может привести к тромбоэмбolicким осложнениям [114, 131]. Так, группа ученых под руководством Iba T и соавт. в 2020 году [107] выделила следующие механизмы тромбообразования при коронавирусной инфекции в различных сосудистых руслах, что подтвердили и другие ученые под руководством Bikdelli B и соавт. (2020) [116]: в артериальном русле была выделена роль антифосфолипидных антител, активации тромбоцитов и повышения уровня фибриногена в развитии инсультов и острого коронарного синдрома.

Факторами, способствующими нарушениям в свертывающей системе в микрососудистом русле, являются активация прокоагуляции, активация лейкоцитов, и прямое цитотокическое действие вируса на клетки эндотелия. Грозным и частым осложнением коронавирусной инфекции являются венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии, в цепи патогенеза которых выделяют повышение уровня фибриногена и фактора VIII, прямое цитотокическое действие вируса на эндотелиоциты, активную прокоагуляцию и усиление взаимодействия тромбоцита с эндотелием сосуда. Повреждение эндотелия приводит к активации тканевого фактора, который в свою очередь через внешний каскад процесса коагуляции переводит протромбин в тромбин, запуская процесс тромбообразования [115]. Есть данные об активации тромбоцитов антителами к SARS-CoV2, что ведет к развитию синдрома гиперкоагуляции [9]. Тромбоциты при взаимодействии с нейтрофилами, а также параллельная активация макрофагов ведет к выбросу провоспалительных цитокинов с развитием провоспалительного эффекта [222].

В некоторых исследованиях у пациентов отмечалось значительное повышение активности фактора фон Виллебранда (vWF) и фактора свёртывания VIII (FVIII) [149]. Развитие эндотелиита способствует дегрануляции и экзоцитозу телец Вейбеля, которые благодаря высвобождению фактору фон Виллебранда, приводят к рекрутированию тромбоцитов, а также агрегатам тромбоцитов через рецептор гликопротеина 1b [115].

Авторами Анаевым Э.Х. и Княжеской Н.П. в работе 2020 года была описана тенденция к увеличению уровня D-димера и продуктов распада фибрин/фибриногена, однако увеличение протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и количества тромбоцитов при манифестации заболевания выявляется относительно редко [2]. Ученые показывают, что отмечается повышение уровней D-димера и фибриногена в более 95% случаев [64, 81, 135, 131, 198].

По данным ретроспективного исследования (2020) 183 человек с подтвержденным COVID-19 в Китае, у умерших пациентов выявлены достоверно более высокие уровни D-димера и продукта деградации фибрин, более длительное протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время по сравнению с выжившими при поступлении, тогда как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови было выявлено у 71,4% умерших и 0,6% выживших пациентов [64].

Риск развития венозной тромбоэмболии при COVID-19 высок, особенно у пациентов отделения интенсивной терапии [108, 157]. Из тромбоэмбологических осложнений в изученных источниках были выявлены следующие [75, 108, 135, 229]:

- ✓ инфаркт миокарда, ишемический инсульт, осткая ишемия брыжейки и конечностей как проявления тромботических осложнений артериального русла;
- ✓ тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии как проявление тромботических осложнений венозного русла;
- ✓ тромбоз артериальных и венозных катетеров и экстракорпоральных контуров как проявление катетер-ассоциированных тромбозов.

Итальянское исследование (2020) сообщает о необходимости тромбопрофилактики в первые часы поступления в стационар. Так, в исследовании из 388 человек было выявлено большое число артериальных и венозных тромбоэмбологических осложнений в течение 24 ч после поступления [229].

Проспективное когортное немецкое исследование (2020) описывает серию из 12 вскрытий пациентов, умерших с диагнозом COVID-19, включая посмертную компьютерную томографию и гистопатологический и вирусологический анализ. Их сопутствующими

заболеваниями были ишемическая болезнь сердца (50% случаев) и астма или хроническая обструктивная болезнь легких (25% случаев). Вскрытие показало наличие тромбоза глубоких вен (58%), не диагностированного при жизни. Тромбоэмболия легочной артерии явилась непосредственной причиной смерти у 4 пациентов [75].

В исследовании из Нью-Йорка (2020) среди 3334 пациентов с COVID-19 тромботическое событие произошло у 16,0%, также выявленный высокий уровень D-димера при поступлении был независимо связан с тромботическими событиями, что согласуется с ранней коагулопатией [224].

Во французском исследовании 2020 года было выявлено, несмотря на антикоагулянтную терапию, у большого числа пациентов с ОРДС, вторичным по отношению к COVID-19, развитие тромботических осложнений, в основном тромбоэмболии легочной артерии (16,7%) [81].

В итальянском исследовании 2020 года у 22,2% исследованных пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии из-за интерстициальной пневмонии SARS-CoV-2, было отмечено наличие венозных тромботических осложнений, несмотря на профилактическую антикоагулянтную терапию низкомолекулярным гепарином [225].

Однако хроническая антикоагулянтная терапия во время инфекции может защитить от тромботических осложнений и уменьшить тяжесть заболевания. Так, по данным ретроспективного исследования из США были изучены пациенты, получавшие терапевтическую антикоагулянтную терапию в течение не менее 1 месяца до постановки диагноза COVID, и у них не было диагностировано новое симптоматическое тромботическое осложнение [98].

По данным серии вскрытий 7 пациентов с COVID-19 Нью-Йоркского академического медицинского центра (2020), были выявлены, несмотря на полную антикоагулянтную терапию и независимо от сроков течения заболевания, богатые тромбоцитами тромбы в легочном, печеночном, почечном и сердечном микроциркуляторном русле, а также обнаружены мегакариоциты [170].

В начале пандемии количество лейкоцитов было единственным известным независимым предиктором тромбоза [156]. Однако, было выяснено, что именно нейтрофилы играют одну из центральных ролей в патогенезе инфекции COVID-19. Исследователи из США в 2020 году выявили лейкоцитоз (точнее нейтрофилез) у больных COVID-19, сделав вывод о возможности развития иммунотромбоза легочной артерии *in situ* [156]. Индекс соотношения количества нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) при физиологическом стрессе увеличивается за счет увеличения нейтрофилов и уменьшения лимфоцитов.

Группа ученых в 2004 году описала свойство нейтрофилов высвобождать внутриклеточные молекулярные паттерны для связывания и уничтожения бактерий и их факторов вирулентности [176]. К таким паттернам относят гранулярные белки и хроматин, которые формируют внеклеточные волокна [176, 178]. Тромбоциты и эндотелиальные клетки рекрутируют циркулирующие лейкоциты, и активированные нейтрофилы образуют так называемые «нейтрофильные внеклеточные ловушки» (НВЛ), которые представляют собой деконденсированный хроматин, белки и окислительные ферменты во внеклеточной среде в виде сетчатой протромботической сети, механизм начинает работать как средство защиты от распространения инфекции. Однако при дисрегуляции этого процесса может неконтролируемо распространяться воспаление и тромбоз, что приводит к дальнейшему ухудшению состояния пациента [7, 139, 174, 175, 176].

Ученые утверждают, что НВЛ могут вызывать повреждения легких, тромбоз и фиброз, связанные с воспалением у пациентов COVID-19. Они выявили у пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, нейтрофильные внеклеточные ловушки в дыхательных путях и богатых нейтрофилами воспалительных участках интерстиция, а также склонные к НВЛ прaimированные нейтрофилы были найдены в артериолярных тромбах [7, 139, 174, 175, 176].

Еще в 2016 году группа ученых из Кембриджа выявила связь между НВЛ и воспалительным ангиогенезом *in vitro* и *in vivo* при нарушении сосудистого гомеостаза, легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, показав, что повреждение эндотелия тесно связано с НВЛ [177].

Исследователи из Бразилии в 2020 году выявили у пациентов в когортном исследовании из 32 пациентов высокую концентрацию НВЛ в плазме крови, аспирате трахеи и тканях при аутопсии в легких. Ученые также утверждают, что вирус способен напрямую активировать высвобождение нейтрофильных ловушек здоровыми нейтрофилами [208].

Авторами были также выявлены следующие нейтрофил-опосредованные изменения при COVID-19:

- ✓ в 2020 году ученые из США выявили высокие уровни маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек у пациентов с коронавирусной инфекцией (внеклеточная ДНК, миелопероксидазная ДНК и цитруллинированный гистон 3 в сыворотках крови) [174];
- ✓ в 2020 году в Китае [179, 180] и в Мексике [160] был выявлен высокий уровень показателя нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (НЛО), низкий уровень соотношения лимфоцитов к С-реактивному белку (LCR) у пациентов с коронавирусной инфекцией, что отражает усиленный воспалительный процесс, может указывать на неблагоприятный

прогноз, в том числе независимый фактор риска госпитальной смертности пациентов с COVID-19, особенно мужчин в возрасте старше 50 лет;

- ✓ в 2020 году в Соединенных Штатах Америки в серии вскрытий погибших пациентов от коронавирусной инфекции была выявлена нейтрофильная инфильтрация в легочных капиллярах [198, 216].

Китайское исследование от 2020 года показывает лабораторную стратификацию риска степени тяжести пациентов с COVID-19 по гематологическим показателям: гиперфибриногенемия, лимфопения, повышение D-димера и лейкопения указывают на высокий риск развития тяжелой формы COVID-19. Кроме того, динамическое изменение уровня НЛО и D-димера позволяет отличить тяжелые случаи COVID-19 от легких/умеренных [219].

1.3. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции

Эхокардиография является первым и основным диагностическим методом обследования пациентов с симптомами поражения сердечно-сосудистой системы.

Выделены несколько основных эхокардиографических нарушений у реконвалесцентов после COVID-19 по данным отечественных и иностранных источников:

- ✓ снижение ФВ ЛЖ < 50% или его дальнейшее снижение для больных с ФВ ЛЖ < 50%, нарушения общей или сегментарной сократимости [10, 15, 26, 43, 14, 126, 131, 145, 158, 182];
- ✓ увеличение объема ЛЖ [182];
- ✓ перикардиальный выпот [26, 96];
- ✓ легочная гипертензия [26, 59, 213];
- ✓ нарушения движения стенки левого желудочка [96];
- ✓ глобальная дисфункция левого желудочка [38, 53, 71, 96, 155];
- ✓ диастолическая дисфункция левого желудочка [11, 21, 53, 96, 126];
- ✓ дисфункция правого желудочка [10, 42, 96, 126, 145, 158].

Согласно материалам опубликованного исследования Широкова Н.Е. и соавт. (2023), у обследованных 200 человек с подтвержденной коронавирусной инфекцией через 3 и 12 месяцев после получения двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции при сравнении пациентов с поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки $\geq 50\%$ (1 группа) с пациентами с поражением $< 50\%$ (2 группа) было выяснено, что сократительная функция левого желудочка достоверно не отличалась между этими группами,

однако установлено снижение значения глобальной продольной деформации в большей степени у пациентов 1-й группы, чем у 2-й. Отмечена восстановительная тенденция функции правого желудочка при оценке продольной деформации: у пациентов из 1 группы повышается преимущественно в базальных сегментах стенок ПЖ, из 2 группы – в апикальных сегментах ПЖ [10].

Используя эхокардиографический метод исследования, израильские коллеги выяснили в 2020 году, что у большинства исследованных пациентов с COVID-19 систолическая функция ЛЖ сохраняется, тогда как диастолическая функция ЛЖ и функция ПЖ нарушены [212]. Так, из 100 исследованных пациентов с диагнозом COVID-19 у 39% дилатация и дисфункция ПЖ, у 16% – диастолическая дисфункция ЛЖ, у 10% – систолическая дисфункция ЛЖ. Тромбоз глубоких бедренных вен был диагностирован у 5 из 12 пациентов с недостаточностью ПЖ. При обследовании у данных больных было установлено наличие гиперэхогенных включений в толще миокарда, отмечалось нарушение диастолической функции левого желудочка и было выявлено незначительное количество свободной жидкости в перикарде.

Ретроспективный анализ среди 72 взрослых пациентов, проведенный в Нью-Йорке в 2020 году, показал, что у 34,7% пациентов фракция выброса левого желудочка была $\leq 50\%$, а у 13,9% была нарушена функция правого желудочка. У четырех пациентов были аномалии движения стенки, указывающие на стресс-индукцию кардиомиопатию. Также выявлена обратная корреляция между высокочувствительным тропонином T и фракцией выброса левого желудочка [158].

Исследование, включавшее 74 пациента из Великобритании (2020), сообщает о выявленной дилатации правого желудочка (41%) и дисфункции правого желудочка (27%). Нарушение правого желудочка было связано с повышением уровня D-димера и С-реактивного белка. Напротив, функция левого желудочка была гипердинамической или нормальной у большинства (89%) пациентов [126].

По данным исследования 2023 года медицинского факультета Йельского университета известно, что показатель продольной деформации левого желудочка может быть использован в качестве маркера субклинического повреждения миокарда и стратификации риска в этой популяции. Так, сообщается о ретроспективном исследовании 20 пациентов, у которых эхокардиографические изображения были получены при первичном обращении (в медиане 12 дней и в медиане 44 дня). У 47% пациентов при первичном обращении показатель продольной деформации левого желудочка был $< -18\%$. При этом фракция выброса левого желудочка была в пределах нормы [168].

В 2021 году в Великобритании было проведено проспективное, обсервационное, когортное исследование, куда были включены 79 пациентов, из них у 67% был исходный высокий уровень сTn (тропонина). Эхокардиографическое исследование было выполнено в среднем на 8-й день стационарного лечения и через 3 месяца после начала заболевания. Распределение пациентов по характеру выявленных изменений было следующим: исходно нормальная картина – 46%, ремоделирование правого желудочка – 41%, левого желудочка – 6%, поражение обоих желудочков сердца – 8%. Изменения правого желудочка определялись у 39% пациентов в виде дилатации и у 29% в виде дисфункции, тогда как относительно левого желудочка наоборот: у 4% дилатация и у 13% дисфункция. Через 3 месяца у 20% пациентов выявлено неблагоприятное ремоделирование ПЖ, у 6% – неблагоприятное ремоделирование ЛЖ, а у 3% – бивентрикулярное поражение [187].

Исследование из Австрии (2021) сообщает о наблюдении за 145 пациентами через 60 и 100 дней после подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции и успешно выздоровевших. Так, одышка сохранялась у 36% пациентов спустя 100 дней, была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка у 60% пациентов через 60 дней и у 55% – через 100 дней, у 4 пациентов выявили снижение ФВ ЛЖ [87].

В другом исследовании от 2021 года отмечено наличие у 1% пациентов впервые выявленной систолической дисфункции левого желудочка с повышенным уровнем NT-proBNP среди 97 пациентов через 1-4 недели после выписки из больницы по поводу COVID-19 [92].

В 2022 году были опубликованы результаты исследования Всемирного альянса обществ эхокардиографии, согласно которым после повторного эхокардиографического исследования 198 человек в среднем через 129 дней после выписки по поводу лечения COVID-19 было отмечено: при первоначальном обследовании дисфункции ЛЖ и ПЖ при сравнении в динамике учёные отмечают улучшения показателей: так, при наличии ФВ ЛЖ $>70\%$ при первом обследовании наблюдалось снижение показателя при повторном осмотре ($74,3\% \pm 3,1\%$ против $64,4\% \pm 8,1\%$, $P < 0,001$); при наличии ФВ ЛЖ $< 50\%$ – увеличение показателя ($42,5\% \pm 5,9\%$ против $49,3\% \pm 13,4\%$, $P = 0,02$); у пациентов с изначально нормальной ФВЛЖ изменений не было выявлено. При наличии исходно нормального уровня продольной деформации ЛЖ $<-18\%$ отмечалось снижение показателя ($-21,6\% \pm 2,6\%$ против $-20,3\% \pm 4,0\%$, $P = 0,006$), тогда как при исходно нарушенным показателем отмечалось улучшение ($-14,5\% \pm 2,9\%$ против $-16,7\% \pm 5,2\%$, $p < 0,001$). Отмечалось улучшение показателей исходно патологической глобальной продольной деформацией ПЖ ($>-20\%$) ($-15,2\% \pm 3,4\%$ против $-17,4\% \pm 4,9\%$, $P = 0,004$), а также улучшение исходно патологического показателя базального диаметра ПЖ ($>4,5$ см) ($4,9 \pm 0,7$ см против $4,6 \pm 0,6$ см, $P = 0,019$) [231].

Все вышеизложенные данные могут являться подтверждением восстановления миокарда после острого повреждения.

1.4. Нарушения ритма сердца при новой коронавирусной инфекции

Развитие аритмий является еще одним из осложнений новой коронавирусной инфекции. Учеными были выделены потенциальные проаритмические механизмы при коронавирусной инфекции и основные выявленные при них нарушения ритма.

Описаны следующие основные виды нарушений ритма сердца, выявленные у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в различных опубликованных исследованиях [14, 70, 81, 90, 117, 123, 127, 129, 140, 155, 184, 200]:

- ✓ нарушения функции синусового узла (синусовая тахикардия и брадикардия);
- ✓ блокады (нарушения проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокада ножек пучка Гиса));
- ✓ трепетание и мерцание (фибрилляция) предсердий и желудочков;
- ✓ эктопические импульсы и ритмы (наджелудочковая тахикардия, полиморфная желудочковая тахикардия (Torsade de Pointes) (пироэтная тахикардия), устойчивая желудочковая тахикардия, нестабильная желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, желудочковые преждевременные комплексы, предсердные преждевременные комплексы);
- ✓ беспульсовая электрическая активность, а также диффузный подъем сегмента ST [79] и снижение сегмента ST с инверсией зубца Т в отведениях V1 и aVR [85, 89, 104].

Так, со стороны сердца предполагается развитие острого повреждения миокарда с дальнейшим развитием фиброза и формированием рубцов [50, 70, 81, 123, 200]. К основным механизмам относят:

- ✓ прямое цитотоксическое действие на кардиомиоциты, нарушающее плазматическую мембрану и электрическую проводимость;
- ✓ косвенное повреждение миокарда из-за нарушения иммунного ответа организма, с развитием «цитокинового шторма»;
- ✓ воспалительные изменения – миокардит, перикардит.

К основным аритмиям, отмеченным Duckheim M и соавт. (2021), относятся [123]:

- ✓ синусовая брадикардия и атриовентрикулярная блокада;
- ✓ фибрилляция предсердий;
- ✓ фибрилляция желудочков и желудочковая тахикардия;

- ✓ беспульсовая электрическая активность.

Авторы из Италии (2020) сообщают, что у пациентов с миокардитом полиморфные и нерегулярные желудочковые аритмии чаще встречаются во время активной воспалительной фазы, тогда как мономорфные и регулярные желудочковые аритмии связаны с излеченным миокардитом [230].

Признаки перикардита на ЭКГ у пациентов с COVID-19 могут наблюдаться и при развитом миокардите: подъем сегмента ST и депрессия PR [200].

Развитие миокардита путем прямого цитотоксического действия вируса на миокардиоциты может нарушать электрическую проводимость и повышать риск развития нарушений ритма сердца, а также вызывать системное воспаление с поражением кардиомиоцитов и развитием миокардита, которое ведет к повышению активности Т-лимфоцитов и высвобождению цитокинов [200].

Некоторые авторы заключают, что возникновение сердечных аритмий в острых воспалительных фазах миокардита COVID-19 связано с нарушением щелевых контактов, электрофизиологическим ремоделированием с последующим аномальным обращением кальция и подавлением калиевых каналов, что приводит к длительной деполяризации [123].

В период реабилитации при формировании рубцов на миокарде могут возникать рецидивирующие аритмии [123].

Со стороны дыхательной системы [50, 70, 81, 123, 200,] отмечают возникновение ОРДС с развитием гипоксии, приводящие к повреждению кардиомиоцитов, подобно поражению при инфаркте миокарда. Анаэробный гликолиз вызывает изменение внутриклеточного pH и дисфункцию щелевых соединений. Из-за снижения внутриклеточного pH повышается уровень цитозольного кальция, что вызывает раннюю и позднюю деполяризацию. Кроме того, гипоксия увеличивает концентрацию внеклеточного калия, что приводит к снижению порога деполяризации и к снижению порога проаритмогенной деполяризации. К основным отмеченным Duckheim M и соавт. (2021) аритмиям относят [123] синусовую тахикардию, фибрилляцию предсердий и желудочковые аритмии.

Со стороны сосудистой системы описывают ишемию миокарда, возникновение тромбоза и ДВС-синдромной тромбоэмболии легочной артерии [50, 70, 81, 123, 200]. Ишемия миокарда рассматривается как следствие развития эндотелиальной дисфункции и наличия атеросклероза, что ведет к дальнейшему образованию очаговых нарушений электрической активности и проводимости. Деформация миокарда может возникать при перегрузке давлением правых отделов сердца при развитии ТЭЛА, ОРДС, сепсиса и левосторонней сердечной

недостаточности. Таким образом легочная гипертензия может вызвать предсердные тахиаритмии [28, 42, 45, 123].

Со стороны иммунной системы отмечен аномальный иммунный ответ [50, 70, 81, 123, 200], с развитием «цитокинового шторма» с последующим повреждением миоцитов иммунными клетками. Также есть информация об ингибировании IL-6 изофермента CYP450, что ведет к повышенной биодоступности проаритмических препаратов, удлиняющих интервал QT.

Развитие электролитных нарушений вследствие почечной недостаточности, диареи и лихорадки также ведет к развитию нарушений ритма [50, 70, 81, 123, 200].

Также описан дисбаланс вегетативной нервной системы с гиперактивацией симпатической нервной системы и повреждением блуждающего нерва, вызванное вирусом [50, 70, 81, 123, 200].

Однако, не только сама инфекция способна вызвать нарушения ритма сердца, но и ее лекарственная терапия. Так, к ятрогенным причинам [50, 70, 112, 123, 200] относят лечение противовирусными препаратами, удлиняющими интервал QT, а также антибиотикотерапию (например, прием хлорохина и гидроксихлорохина, азитромицина, лопинавира и ритонавира). К основным отмеченным Duckheim M и соавт. (2021) аритмиям, потенциальной этиологией которых является прием таких препаратов, относят [123] удлинение интервала QT или Torsade de Pointes, фибрилляцию желудочков и атриовентрикулярную блокаду.

В остром периоде проаритмическими механизмами развития нарушений ритма сердца Siripanthong B и соавт. (2020) были выделены [200]: прямое цитотокическое повреждение кардиомиоцитов, воспаление перикарда с развитием массивного отека и ишемии. К отдаленным – фиброз миокарда, сформированные рубцы и действие провоспалительных проаритмогенных цитокинов.

Согласно данным исследований разных авторов, самой часто встречающейся аритмией у пациентов с COVID-19 была синусовая тахикардия [91, 127, 129]. Вторыми по частоте являются фибрилляция и трепетание предсердий [129, 127], и наличие этих двух аритмий является предиктором тяжелого течения COVID-19 [127, 129]. Так, авторы выявили следующие показатели: фибрилляция и трепетание предсердий у 23-33% пациентов встречается в качестве рецидивов на фоне тяжелого течения инфекционного заболевания, тогда как в качестве впервые дебютировавших нарушений ритма – у 10% исследованных пациентов [113].

Также была выявлена прямая взаимосвязь уровня тропонина в крови и частоты возникновения желудочковых аритмий (желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) у пациентов с коронавирусной инфекцией, из чего авторы сделали вывод о доминирующем

механизме развития этого вида аритмии вследствие прямого цитотоксического действия вируса [111].

Поскольку применение проаритмических препаратов гидроксихлорохина, азитромицина и лопинавира/ритонавира, больше не рекомендуется для лечения пациентов с COVID-19, развитие приобретенного удлинения интервала QT и, как следствие, желудочковой тахикардии, пулантовой тахикардии значительно снизилось. Так, по данным Duckheim M и соавт. (2021), пирамитная тахикардия Torsade de Pointes сократилась после отмены противовирусных проаритмогенных препаратов, удлиняющих интервал QT [123].

Пациенты также отмечали учащенное сердцебиение [50, 56, 99]. По информации некоторых авторов – из 138 госпитализированных пациентов в 16,7% исследованных случаев коронавирусной инфекции возникла аритмия, при этом у пациентов, находящихся в условиях реанимации, отмечается наличие аритмий в 44,4% случае против 6,9% без ОИТ [99].

У пациентов с высоким уровнем тропонина Т вероятность развития злокачественных аритмий выше (12%), чем у пациентов с нормальным уровнем (5%) [56]. В опубликованном исследовании из Китая сообщалось о прямой корреляции более высокой частоты возникновения аритмий, в том числе злокачественных, у пациентов с более высоким уровнем ТнТ. Так, во время госпитализации у пациентов с повышенным уровнем ТнТ развивались более частые злокачественные аритмии в 11,5% случаев, включая желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ТнТ в 5,2% [90]. Поэтому, можно говорить о связи повреждения миокарда с сердечной дисфункцией и развитием аритмий.

В другом китайском исследовании, опубликованном в 2020 году, было зарегистрировано 44 случая возникновения аритмии из 170 исследованных пациентов с выявленным повреждением сердца (25,9%), в том числе у 6 из них с летальным исходом с желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков [120].

В исследовании Li X и соавт. (2020) анализ, включавший 23 исследования с участием 4631 человека, показал, что пациенты с COVID-19 с повышенным уровнем тропонина подвержены высокому риску тяжелого течения заболевания, госпитализации в отделение интенсивной терапии и высокому проценту смертности. Повышенные уровни КФК, КФК-МБ, ЛДГ и ИЛ-6 и возникающая аритмия связаны с развитием тяжелого течения заболевания и необходимостью госпитализации в ОИТ, а смертность значительно выше у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ и ИЛ-6 [84].

Согласно ретроспективному исследованию из США (2020), из 756 пациентов у части были выявлены преждевременные сокращения предсердий (отношение шансов [ОШ] 2,57, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,23-5,36, Р = 01,2), блокада правой ножки пучка Гиса или внутрижелудочковая блокада (ОШ 61,95, 1% ДИ 32,5-18,002, Р = 3,49), ишемическая инверсия зубца Т (ОШ 95,1, 56% ДИ 7,80-002,2, Р = 31,95), и неспецифическая реполяризация (ОШ 1,27, 4% ДИ 21,006-5,0, Р = 7,0) [128].

По результатам онлайн-опроса, проводимого в США в 2020 году среди более 1100 специалистов в области электрофизиологии (врачей, ученых и смежных специалистов) по всему миру, фибрилляция предсердий была наиболее часто встречающейся тахиаритмии, тогда как тяжелая синусовая брадикардия и полная блокада сердца были наиболее распространенными брадиаритмиями. Были выявлены побочные явления приема гидроксихлорохина/хлорохина и азитромицина, такие как удлиненный интервал QT (60 из 489 респондентов (12,3%)), а также Torsade de Pointes (20 из 489 (4,1%)) [112].

Некоторые недавние исследования показали снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов в постковидном периоде по показателю SDNN [40, 147, 148]. Утверждается, что коронавирусная инфекция сопровождается нарушением парасимпатической регуляции ВСР, в том числе и в постковидном периоде. Этот вегетативный дисбаланс может указывать на повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений среди выживших после тяжелой инфекции COVID-19.

Так, группа авторов Adler T и соавт. (2021) описали исследование ВСР в состоянии покоя и реакцию артериального давления (АД) на ортостатический стресс (3 минуты активного стояния) у 18 пациентов в исследованной группе и 7 человек из контрольной группы. Было выявлено снижение показателя у пациентов в исследованной группе через 3 и 6 месяцев после выписки по поводу инфекции COVID-19 по сравнению с контрольной группой. Показатель ВСР не коррелировал со спирометрической форсированной жизненной емкостью легких ($p = 0,5$) или с фракцией выброса левого желудочка ($p = 0,6$). Изменение САД в положении стоя было одинаковым между пациентами из исследованной и контрольной группой (5 ± 10 против -3 ± 8 мм рт.ст., $p = 08,2$). У пациентов из исследованной группы наблюдалось развитие ортостатической гипертензии [148].

Авторы из Индии (2022) также описывают понижение показателя ВСР (RMSSD) у пациентов после COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($P = 0,01$) с обратным коррелированием между ВСР и маркерами воспаления [147].

1.5. Постковидный синдром в аспекте нарушений сердечно-сосудистой системы

Наряду с острыми проявлениями новой коронавирусной инфекции, с течением времени стало ясно, что все большее количество людей различного возраста и пола сообщают о сохранении некоторых симптомов.

По данным ВОЗ [155], постковидный синдром (от англ. post-COVID-19 syndrome) определяется как состояние после COVID-19, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (в анамнезе положительный результат анализа ПЦР РНК SARS-CoV-2 или в настоящий момент обнаружение IgG/ суммарных IgM и IgG к SARS-CoV-2), как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом.

Поскольку данное заболевание возникло лишь в 2019 году, в настоящее время продолжается активное изучение последствий перенесенной инфекции.

Недавно в Международный классификатор болезней 10-го пересмотра был внесен код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное», включающее также «постковидное состояние» [31].

Согласно данным ВОЗ, у 10–20% пациентов с подтвержденным COVID-19 сохраняются некоторые симптомы и после выздоровления [234].

Синдром проявляется различной симптоматикой. Так, к основным жалобам относят [3, 24, 24, 93, 138, 141, 143, 159]:

- ✓ астенический синдром: слабость, быстрая утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки;
- ✓ респираторный синдром: одышка, постоянный кашель;
- ✓ общевоспалительный синдром: лихорадка;
- ✓ синдром сердечно-сосудистых нарушений: тяжесть и боль в груди, нарушение ритма сердца, неконтролируемость артериального давления, сердцебиение;
- ✓ синдром психоневрологических нарушений: головная боль, головокружение, ослабление концентрации и внимания, снижение памяти, бессонница, аносмия, двоение в глазах, дисгевзия, периферическая нейропатия, когнитивные нарушения (нарушения памяти, неспособность сосредоточиться или проблемы со сном), изменения со стороны психики (чувство тревоги, раздражительность, социальная дезадаптация, депрессия, делирий);

- ✓ синдром нарушения лор-органов: звон в ушах и другие расстройства слуха, першение в горле, потеря вкуса и обоняния;
- ✓ синдром желудочно-кишечных расстройств: нарушение стула (диарея и запор), анорексия, тошнота, боль в области живота;
- ✓ нарушения менструального цикла;
- ✓ синдром нарушений опорно-двигательного аппарата: артрапатия, миалгия;
- ✓ дерматологический синдром: кожные высыпания, алопеция, впервые возникшие аллергии.

Как было отмечено ранее, сердце нередко поражается после перенесенной коронавирусной инфекции, однако практически нет исследований, показывающих, как долго сохраняются данные нарушения. Поэтому так важно наблюдать в динамике таких пациентов.

Так, в 2022 году было опубликовано масштабное ретроспективное исследование, проведенное в Великобритании, после 12 недель у негоспитализированных взрослых пациентов из 486 149 взрослых с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и 1 944 580 взрослых без зарегистрированных признаков инфекции SARS-CoV-2. Согласно исследованию, к «постковидному» синдрому были отнесены 33 симптома в соответствии с определением клинического случая Всемирной организации здравоохранения. Самыми часто встречающимися симптомами были: одышка в покое (aHR 2,20, ДИ 1,57–3,08), плевральная боль в груди (1,86 [1,41–2,46]), лихорадка (1,75 [1,54–1,98]), аносмия (6,49 [5,02–8,39]), усталость (1,92 [1,81–2,03]), хриплый голос (1,78 [1,44–2,20]), выпадение волос (3,99 [3,63–4,39]), чихание (2,77 [1,40–5,50]), затруднение эякуляции (2,63 [1,61–4,28]) и снижение либидо (2,36 [1,61–3,47]). Также были выделены факторы риска длительного персистирования симптомов после перенесенного COVID-19: курение, ожирение, женский пол, а также ряд сопутствующих заболеваний. Исследователи также описывают корреляцию высокого риска развития постковидного синдрома с увеличением возраста пациентов [215].

В исследовании Carfi A и соавт. (2020) описано наличие сохраняющихся симптомов коронавирусной инфекции спустя примерно 2 месяца после появления первого симптома COVID-19: усталость (53,1%), одышка (43,4%), боли в суставах (27,3%) и боли в груди (21,7%) [93], что было подтверждено и исследователями из Франции в 2021 году [143].

В уже вышеупомянутом исследовании [182] группы ученых из Германии во главе с Puntmann V.O. (2020) был выявлен миокардит у 60% реконвалесцентов независимо от предшествующих состояний, тяжести течения заболевания и времени, прошедшего с момента постановки первоначального диагноза. У таких пациентов была выявлена более низкая фракция выброса левого желудочка, более высокие объемы левого желудочка и повышенные нативные

T1 и T2 на МРТ. Также биопсия эндомиокарда у пациентов с тяжелыми признаками выявила активное лимфоцитарное воспаление [182].

Исследование из Китая, опубликованное в 2021 году, показало наличие у 1733 исследованных спустя 6 месяцев сохранение таких симптомов, как усталость и мышечная слабость у 63% опрошенных, бессонница у 26%, также тревога или депрессия были зарегистрированы у 23% [151].

Представлены также данные о том, что мономорфная желудочковая тахикардия и регулярные желудочковые аритмии чаще встречались у пациентов с перенесенным, чем острым миокардитом [200].

В отечественном исследовании, опубликованном в 2021 году, сообщается о наличии двух вариантов постковидного эндокардита: длительный небактериальный тромбоэндокардит и инфекционный эндокардит. Утверждается, что аутоиммунные механизмы участвуют в патогенезе развития, что подтверждается наличием лимфоцитарного гигантоклеточного миокардита и высоких титров антисердечных антител [188].

В 2022 году опубликовано проспективное когортное исследование, проведенное через 28-60 дней после выписки 159 пациентов по поводу коронавирусной инфекции и 29 человек в контрольной группе. Авторы сообщают о сохранении признаков сердечно-сосудистых и почечных поражений и активации путей гемостаза. Высокий риск развития миокардита был выявлен у 13% исследованных пациентов. У большинства сохранились признаки депрессии, тревожности, снижена толерантность к физическим нагрузкам, а также 15% пациентов умерли или были госпитализированы повторно [60].

Отечественное исследование (2022) сообщает о наблюдении 14 пациентов с подтвержденным биопсией пост-COVID-миокардитом в течение 5,5 месяцев. Сообщается о длительном персистировании эндомиокардита до 18 месяцев, с выявлением вируса при биопсии в кардиомиоцитах, эндотелии и макрофагах в сочетании с высокой иммунной активностью. Сообщается о развитии новых симптомов поражения сердечно-сосудистой системы через 1-5 месяцев после перенесенной инфекции: аритмии, застойная сердечная недостаточность 3-4 класса Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с тяжелым поражением правого желудочка. По данным ЭхоКГ средняя фракция выброса левого желудочка составила 28% (24,5; 37,8). В 85,7% случаев диагностирован активный лимфоцитарный миокардит, у 14,3% – эозинофильный миокардит, у 21% – инфекционный и асептический эндокардит, с признаками тромбоза [97].

Авторы Hall J, Myall K и соавт. (2021) сообщают о сохранении стойких симптомов через 4-6 недель после выписки у 34% стационарных пациентов из 200 наблюдаемых из

Великобритании: 40% сообщили о кардиореспираторной одышке, у 4 пациентов была выявлена ТЭЛА, у 8 – сердечные осложнения [152].

1.6. Мозговой натрийуретический пептид в контексте COVID-19

Сердце, являясь помимо прочего гормон-продуцирующим органом, в ответ на повышение давления в полостях и перерастяжение желудочков вырабатывает пептидный гормон (NT-proBNP), который является мощным вазодилататором. При поступлении сигнала от головного мозга в кардиомиоцитах происходит распад pre-proBNP на сигнальный пептид, а также proBNP, который, выходя в кровь, распадается на N-концевой фрагмент натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) (инертен) и С-концевой фрагмент (BNP) (физиологически активен).

В норме BNP обладает кардиопротективным действием: вазодилатация, снижение выработки ренина и альдостерона, за счет чего уменьшается нагрузка на миокард и улучшается коронарный кровоток. Однако, он также является одним из специфических маркеров сердечной недостаточности (прогностическая способность до 90%) [72, 78, 80, 83, 195]. Так, всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого пропептида натрийуретического гормона (B-типа) (NT-proBNP) в крови согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» от 2024 года [23].

По данным некоторых исследований утверждается, что при наличии новой коронавирусной инфекции у пациентов с тяжелым течением заболевания оценка NT-proBNP может быть использована как независимый предиктор высокого риска смертности [72, 80, 195]. Исследование из Китая сообщает о прямой корреляции уровня NT-proBNP в плазме и степенью тяжести пневмонии COVID-19 по данным КТ ($p < 0,001$) [72].

По результатам проведенного в Ираке исследования выяснено, что уровень BNP и NT-proBNP значительно выше при одновременном наличии СН и НКИ, в сравнении с лицами, имеющими признаки СН, без НКИ [220].

Публикация из Нью-Йорка сообщает, что уровень NT-proBNP ассоциирован с высокой смертностью больных с COVID-19 независимо от наличия у них СН [67]. В сочетании с исследованием глобального продольного страйна левого желудочка исследование NT-proBNP позволяет более точно подтвердить наличие сердечной недостаточности, поскольку он достоверно коррелирует с уровнем NT-proBNP у данных пациентов [1].

Таким образом, в постковидном периоде со стороны сердечно-сосудистой системы можно наблюдать сохранение и развитие новых осложнений, персистирующих достаточно длительное время. Анализ современных научных источников показал, что внелегочные осложнения коронавирусной инфекции становятся все более очевидными. В обозримом будущем COVID-19 и его длительно персистирующие осложнения продолжат представлять угрозу для здоровья людей. Поэтому остается немало вопросов относительно отдаленных последствий коронавирусных осложнений. Сопутствующие заболевания не только повышают риск развития тяжелого течения инфекции, но и сам вирус может усугубить течение сопутствующего заболевания. Многие детали патогенеза остаются неясными, но на сегодняшний день считается, что поражение сердечно-сосудистой системы является следствием прямого и непрямого воздействия вируса с дальнейшим развитием нарушений структуры и функции сердца и эндотелия, развитием тромботических осложнений. Данный маркер может быть использован и при новой коронавирусной инфекции для оценки наличия осложнения в виде сердечной недостаточности.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование проведено в период с 2020 по 2024 год. Объектом исследования были выбраны пациенты, перенесшие COVID-19 и находившиеся на лечении в ГУЗ ЗКК «Госпиталь для ветеранов войн», ГУЗ «Городская клиническая больница № 1», ГУЗ КМЦ «Поликлиническое подразделение № 1» и ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы в 2020 г.

Исследование соответствовало стандартам GCP и принципам Хельсинкской декларации, конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996), Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 124 от 10 ноября 2022 года). Перед проведением исследования у всех пациентов было взято добровольное информированное согласие в письменной форме.

В целях оценки возможности включения пациентов в исследование было выделено несколько критериев.

Критерии включения:

- ✓ пациенты, пролеченные по поводу новой коронавирусной инфекции, вирусный генез которой был лабораторно подтвержден (носоглоточный ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 положительный);
- ✓ переболевшие новой коронавирусной инфекцией до заболевания были практически здоровы, не имели хронических заболеваний, в т.ч. сердечно-сосудистой системы;
- ✓ пациенты от 18 до 50 лет включительно;
- ✓ желание пациента участвовать в наблюдении;
- ✓ подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- ✓ возраст старше 50 лет, младше 18 лет;
- ✓ системные заболевания соединительной ткани;
- ✓ наличие ВИЧ-инфекции;
- ✓ заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии);
- ✓ заболевания эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет);

- ✓ заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма);
- ✓ заболевания мочевыделительной системы (гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность), пациенты на заместительной почечной терапии;
- ✓ синдром зависимости от алкоголя, наркомания;
- ✓ онкологические заболевания любой локализации;
- ✓ беременность.

Критерии исключения из исследования:

- ✓ отказ пациента;
- ✓ несоблюдение больными регламента посещения назначенных исследований;
- ✓ внезапное тяжелое сопутствующее заболевание, возникшее в течение исследования.

По своей структуре это открытое продольное проспективное исследование. Для решения поставленных задач в исследовании приняли участие 96 пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, и 22 здоровых человека, вошедших в контрольную группу. Вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (носоглоточный ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 положительный). Все переболевшие новой коронавирусной инфекцией до болезни были практически здоровыми, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали. Всех разделили на группы по степени поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Во время исследования было запланировано несколько визитов после получения двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции, медиана продолжительности наблюдения пациентов 12 [12; 36] месяцев (рисунок 1):

- ✓ через 3 месяца после заболевания – визит 1;
- ✓ через 6 месяцев – визит 2;
- ✓ через 12 месяцев – визит 3;
- ✓ через 36 месяцев – визит 4.

На 1-й визит через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции были приглашены все 3 клинические и контрольная группы. У всех было взято добровольное информированное согласие, собран анамнез заболевания и жизни, жалобы на момент осмотра, проведено антропометрическое и физикальное обследование, оценка артериального давления, сатурации кислорода в крови; было проведено подробное эхокардиографическое исследование, в том числе с изучением параметров деформации миокарда, проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, изучение функции эндотелия, а также оценка уровня NT-ProBNP у 10 пациентов группы КТ 3-4. Во время 2-го и 3-го визитов был проведен аналогичный набор

исследований для клинических групп. На 4-й визит вновь приглашены пациенты клинических групп для проведения аналогичного набора исследований, а также проведен повторный забор крови для оценки уровня NT-ProBNP у пациентов группы КТ 3-4. Необходимо отметить, что на 2-м и последующих визитах количество обследуемых сократилось в связи с их отказом от дальнейшего наблюдения.

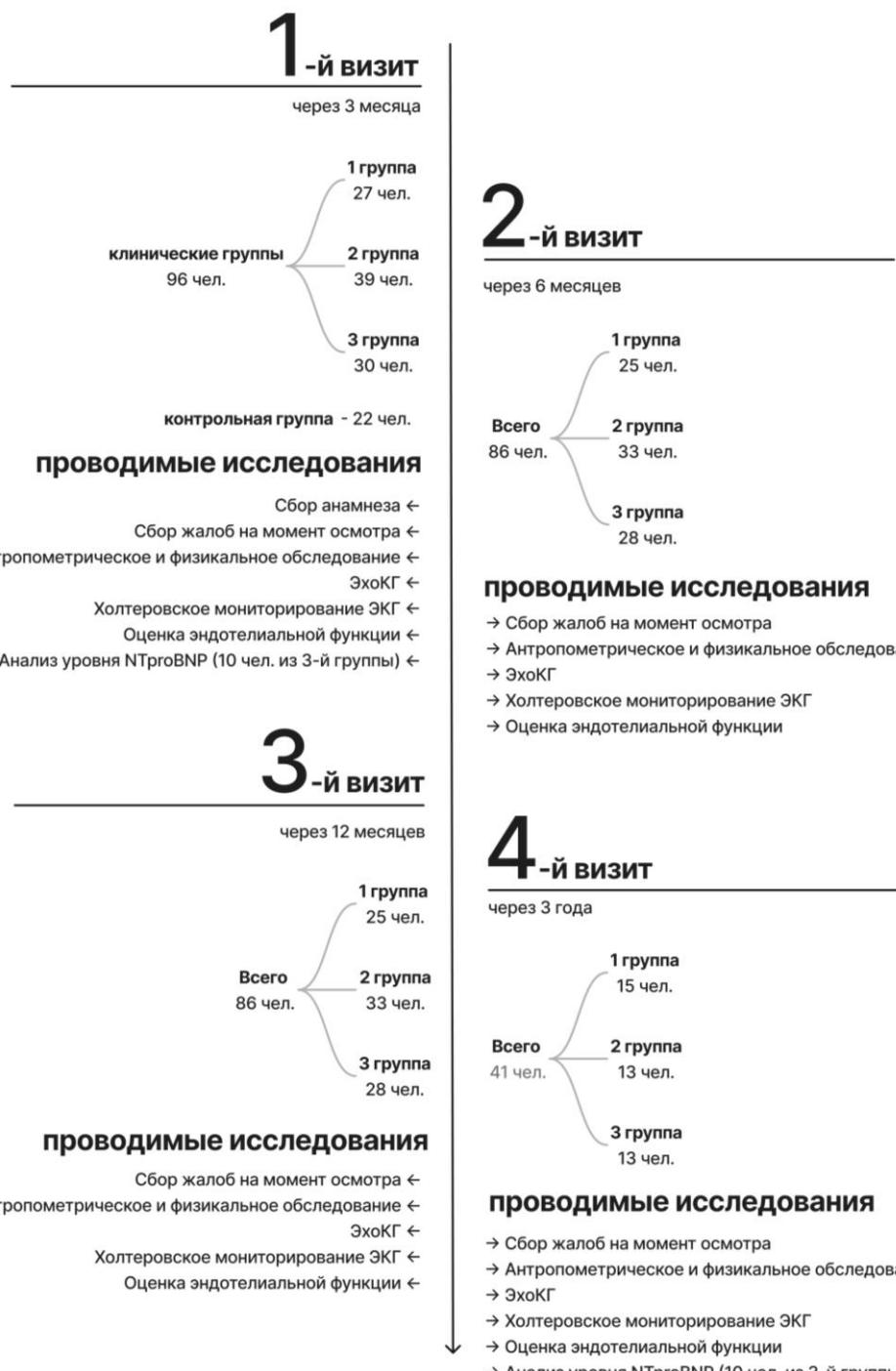


Рисунок 1 – Схематическое изображение этапов проведения исследования

2.2. Характеристика клинических групп

Для участия в исследовании было привлечено 96 человек, перенесших новую коронавирусную инфекцию, которые подверглись углубленному обследованию в течение трех лет. В зависимости от степени поражения легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки всех разделили на 3 группы (рисунок 2):

1 группу составили 27 пациентов без поражения легких (КТ 0), из них 10 мужчин и 17 женщин, средний возраст пациентов составил 37,0 [33,5; 42,5] лет;

Во 2 группу вошли 39 человек с нетяжелым (<50%) поражением легочной ткани: количество человек с поражением до 25% (КТ 1) составило 21 человек, а с поражением 25-50% (КТ 2) – 18 человек. Из них 27 женщин и 12 мужчин, средний возраст составил 38,0 [34,5; 44,0] лет;

3 группа – 30 человек с тяжелым (>50%) поражением легочной ткани: количество человек с поражением 51-75% (КТ 3) составили 18 человек, а с поражением >75% (КТ 4) – 12 человек. Из них 19 женщин и 11 мужчин, средний возраст которых составил 41,5 [37,0; 46,0] год.

Оптимальность объема выборки была определена как достаточная [39].



Рисунок 2 – Соотношение человек в исследуемых группах на 1 визите

При анализе половозрастного состава всей когорты участников клинических групп (n=96) было отмечено, что большинство пациентов оказались женского пола (65,6%). Возрастная категория от 18 до 35 лет встретилась чаще всего (58,3%) (таблица 1).

Таблица 1

Половозрастное соотношение исследованных лиц из клинических групп

Гендерные категории	Возрастные категории		
	18-35 лет	36-45	46-50 лет
Мужчины (n=33, %)	18/33 (54,5%)	6/33 (18,2%)	9/33 (27,3%)
Женщины (n=63, %)	38/63 (60,3%)	10/63 (15,9%)	15/63 (23,8%)
Всего человек (n=96, %)	56/96 (58,3%)	16/96 (16,7%)	24/96 (25%)

Гендерное распределение исследованных групп также статистически не различалось ($p>0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Гендерное распределение внутри исследованных групп

Пол пациента	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика
Женский, n (%)	14/22 (63,6%)	17/27 (62,9%)	27/39 (69,2%)	19/30 (63,3%)	$\chi^2=0,41$, df=3, $p=0,9$
Мужской, n (%)	8/22 (36,4%)	10/27 (37,1%)	12/39 (30,8%)	11/30 (36,7%)	

Были изучены основные физикальные, антропометрические и анамнестические данные пациентов в зависимости от степени поражения легочной ткани по данным КТ, показатели достоверно не различались между собой (таблица 3). Впервые возникшая артериальная гипертензия была выявлена у двух человек из 2-й группы и у трех человек из 3-й ($p=0,2$).

Таблица 3

Основные физикальные, антропометрические и анамнестические данные исследуемых групп на момент 1-го визита (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика
Возраст, годы	36,5 [27,0; 41,7]	37,0 [33,5; 42,5]	38,0 [34,5; 44,0]	41,5 [37,0; 46,0]	H=6,6, df=3, $p=0,09$

Продолжение таблицы 3

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика
ИМТ, кг/м ²	24,1 [23,2; 24,7]	23,2 [20,0; 24,5]	24,5 [23,5; 25,2]	24,0 [21,5; 25,1]	H=7,7, df=3, p=0,053
Избыточная масса тела, ИМТ ≥ 25,0 кг/м ²	5/22 (22,7%)	8/27 (29,6%)	11/39 (28,2%)	12/30 (40%)	χ ² =2,0, df=3, p=0,6
Курение, n (%)	1/22 (4,5%)	1/27 (3,7%)	3/39 (7,7%)	1/30 (3,3%)	χ ² =0,9, df=3, p=0,8
Артериальная гипертензия (САД ≥140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥90 мм рт. ст.)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	2/39 (5%)	3/30 (10%)	χ ² =4,7, df=3, p=0,2
Кол-во пациентов с SpO ₂ <96%, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)	NaN

Примечание: ИМТ, кг/м² – индекс массы тела; Курение – стаж курения пациента не менее 5-ти лет и не менее чем по 20 сигарет в день; САД, мм рт.ст. – sistолическое артериальное давление; ДАД, мм рт.ст. – диастолическое артериальное давление; SpO₂, % – сатурация кислорода в крови.

Все пациенты до перенесенного COVID-19 считали себя практически здоровыми и за медицинской помощью практически не обращались.

Данные по впервые перенесенной новой коронавирусной инфекции были проанализированы из предоставленных пациентами выписных эпикризов и амбулаторных карт. При анализе этих данных (таблица 4) можно отметить тенденцию к увеличению средней температуры тела пациентов, снижению сатурации кислорода крови с увеличением степени тяжести перенесенного заболевания ($p<0,001$). Во время заболевания все пациенты 3-й группы и большинство 1-й и 2-й групп жаловались на наличие кашля, боли в горле, общую слабость и тахикардию ($p<0,001$). Одышка ($\text{ЧДД} > 22$ в минуту) при умеренных физических нагрузках была у всех пациентов 3-й группы ($p<0,001$) и большинства пациентов 2-й группы ($p<0,001$), а у 25 человек из 3-й группы ЧДД превысила 30 в минуту ($p<0,001$). Одышка в покое беспокоила 16,7% пациентов из 3-й группы. Респираторная поддержка потребовалась всем пациентам из 3-й группы ($p<0,001$): треть пациентов нуждались в высокопоточной кислородотерапии и две трети – в неинвазивной вентиляции легких. Тогда как только треть пациентов из 2-й группы нуждалась в высокопоточной кислородотерапии ($p<0,05$). 20% пациентов с КТ 3-4 были переведены в ОРИТ с наличием 2 баллов по шкале qSOFA за счет одышки ($p<0,05$).

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов на момент лечения COVID-19 в стационаре
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Характеристики		Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=2	Попарное сравнение
		1	2	3		
Объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (%)		0 [0; 0]	20 [18; 33]	70 [60; 80]	H=85,9, p<0,001	U1-2=0,0, p<0,001; U1-3=0,0, p<0,001; U2-3=0,0, p<0,001;
Температура тела, °C	Наибольшая зарегистрированная температура тела, (t° C)	37,6 [36,8; 38,0]	38,0 [38,0; 38,0]	39,0 [39,0; 39,2]	H=57,5, p<0,001	U1-2=348,0, p<0,001; U1-3=20,0, p<0,001; U2-3=51,0, p<0,001;
	t < 37,1 °C, n (%)	10/27 (37,0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)	χ²=28,5, p<0,001	F₁₋₂=0,00004, p<0,05; F₁₋₃=0,0002, p<0,05
	t = 37,1-38,0 °C, n (%)	12/27 (44,4%)	9/39 (23,0%)	2/30 (0,7%)	χ²=11,2, p=0,004	χ² ₁₋₂ =2,5, p=0,12; χ² ₁₋₃ =9,0, p=0,003; F ₂₋₃ =0,1, p>0,05
	t > 38,0 °C, n (%)	5/27 (18,6%)	30/39 (76,9%)	28/30 (93,3%)	χ²=38,9, p<0,001	χ² ₁₋₂ =21,9, p<0,001; χ² ₁₋₃ = 32,6, p<0,001; F ₂₋₃ =0,1, p>0,05
Наличие кашля и боли в горле, n (%)		23/27 (85,2%)	35/39 (89,7%)	30/30 (100%)	χ²=4,4, p=0,1	F₁₋₂=0,7, p>0,05; F₁₋₃=0,04, p<0,05; F ₂₋₃ =0,1, p>0,05
Общая слабость, n (%)		27/27 (100%)	39/39 (100%)	30/30 (100%)		NaN
Одышка при умеренных физических нагрузках, n (%)	ЧДД > 22/мин	2/27 (7,4%)	23/39 (58,9%)	30/30 (100%)	χ²=49,9, p<0,001	χ² ₁₋₂ =18,0, p<0,001; χ² ₁₋₃ =49,5, p<0,001; χ² ₂₋₃ =13,8; p<0,001
	ЧДД > 30/мин	0/27 (0%)	0/39 (0%)	25/30 (83,3%)	χ²=74,4, p<0,001	χ² ₁₋₃ = 40,1, p<0,001; χ² ₂₋₃ = 50,1, p<0,001
Одышка в покое (ЧДД > 22/мин), n (%)		0/27 (0%)	0/39 (0%)	5/30 (16,7%)	χ²=11,6, p=0,004	F₁₋₃=0,05, p>0,05; F₂₋₃=0,01, p<0,05
Тахикардия (ЧСС >90 уд./мин), n (%)		15/27 (55,6%)	32/39 (82,1%)	30/30 (100%)	χ²=17,8, p<0,001	χ² ₁₋₂ = 4,2, p=0,04; χ² ₁₋₃ = 14,3, p<0,001; F ₂₋₃ =0,02, p<0,05
Респираторная поддержка	ВПО, n (%)	0/27 (0%)	13/39 (33,3%)	9/30 (30%)	χ²=11,3, p=0,004	χ² ₁₋₂ = 9,2, p=0,003; F ₁₋₃ =0,002, p<0,05; χ² ₂₋₃ =0,001, p=0,9
	НИВЛ, n (%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	21/30 (70%)	χ²=59,1, p<0,001	χ² ₁₋₃ = 26,9, p<0,001; χ² ₂₋₃ = 36,0, p<0,001
	ИВЛ, n (%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN
	Всего, n (%)	0/27 (0%)	13/39 (33,3%)	30/30 (100%)	χ²=60,9, p<0,001	χ² ₁₋₂ = 9,2, p=0,003; χ² ₁₋₃ = 57,0, p<0,001; χ² ₂₋₃ = 32,1, p<0,001

Продолжение таблицы 4

Характеристики		Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=2	Попарное сравнение
		1	2	3		
SpO2 (%), n (%)	Значение, %	97,0 [97,0; 98,0]	97,0 [96,0; 98,0]	90,5 [87,3; 92,0]	H=56,4, p<0,001	
	>95%	27/27 (100%)	30/39 (76,9%)	0/30 (0%)	$\chi^2=67,3,$ p<0,001	$F_{1-2}=0,008, p<0,05;$ $\chi^2_{1-3}= 57,0, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}= 40,8, p<0,001$
	94-95%	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=2,1,$ p=0,4	$F_{1-2}=0,3, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,5, p>0,05;$ $F_{2-3}=1,0, p>0,05$
≤ 93%	≤ 93%	0/27 (0%)	6/39 (15,4%)	28/30 (93,3%)	$\chi^2=65,6,$ p<0,001	$F_{1-2}=0,07, p>0,05;$ $\chi^2_{1-3}= 49,5, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}= 41,2, p<0,001$
	Нестабильная гемодинамика (САД менее 90 мм рт.ст. или ДАД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час), n (%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=14,1,$ p<0,001	$F_{1-3}=0,03, p<0,05;$ $F_{2-3}=0,005, p<0,05$
Наличие ОРДС, септического шока и/или полиорганной недостаточности, n (%)		0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)	NaN	
qSOFA ≥ 2 балла, n (%)		0/27 (0%)	0/39 (0%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=14,1,$ p<0,001	$F_{1-3}=0,03, p<0,05;$ $F_{2-3}=0,005, p<0,05$
Продолжительность госпитального этапа ≥ 20 дней		0/27 (0%)	8/39 (20,5%)	25/30 (83,3%)	$\chi^2=49,3,$ p<0,001	$F_{1-2}=0,03, p<0,05;$ $\chi^2_{1-3}= 35,3, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}= 26,8, p<0,001$

Примечание: КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; t °C – температура, измеряемая в градусах Цельсия; SpO2, % – сатурация кислорода в крови; САД, мм рт.ст. – sistолическое артериальное давление; ДАД, мм рт.ст. – диастолическое артериальное давление; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ЧДД – частота дыхательных движений в минуту; ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту; продолжительность госпитального этапа > 20 дней – продолжительность лечения в стационаре по поводу COVID-19 составила более 20 дней; ВПО – высокопоточная оксигенация; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ИВЛ – инвазивная вентиляция легких.

Также были оценены лабораторные данные пациентов 2 и 3 групп во время их лечения (взяты наиболее показательные данные в течение всего периода лечения); данные больных 1-й группы представлены в недостаточном объеме для оценки, а потому не были описаны в таблице 5. При анализе таблицы отмечается повышение уровня индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, что согласуется с данными литературы [9, 16, 41, 41, 47, 178]. Также отмечено увеличение уровня АЛТ и АСТ ($p<0,001$), креатинина ($p=0,035$) и общего белка ($p=0,009$). Показатели коагулограммы статистически значимо не различались между двумя группами, между тем у большей части пациентов они оказались выше нормативных значений: так, АЧТВ был увеличен у 55,6% пациентов 2-й группы и у 60% пациентов 3-й группы; МНО превысило нормативные значения у 22,2% и 60% пациентов соответственно; фибриноген D – 55,6% и 80% пациентов соответственно; ПТВ – 22,2% и 20% соответственно. Данные об уровне Д-димера имелись лишь у 9 лиц из 3-й группы, у них показатель был повышен.

Таблица 5

Основные лабораторные показатели пациентов на момент лечения
в стационаре (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Лабораторный показатель (нормативное значение)		Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
Общий анализ крови				
Эритроциты (RBC) (3,90 – 5,50 $\times 10^{12}/\text{л}$)	Значение, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,6 [4,2; 4,9]	4,3 [4,2; 4,7]	$U=432,0, p=0,4$
	RBC <3,9 или $>5,5$, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%)	NaN
Гемоглобин (HGB) (120,0 – 170,0 г/л)	Значение, г/л	137,0 [120,0; 145,0]	125,5 [122,0; 136,0]	$U=445,5, p=0,5$
	HGB <120,0 или $>170,0$, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%)	NaN
Тромбоциты (PLT), (150,0 – 350,0 \times $10^9/\text{л}$)	Значение, $\times 10^9/\text{л}$	251,0 [202,8; 281,8]	333,5 [182,0; 350,0]	$U=306,0, p=0,7$
	PLT<150,0 или $>350,0$, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%)	NaN
Лейкоциты (WBC), (4,0 – 9,0 $\times 10^9/\text{л}$)	Значение, $\times 10^9/\text{л}$	6,6 [3,8; 11,0]	7,4 [4,9; 10,0]	$U=351,0, p=0,4$
	WBC> 9,0, n(%)	9/27 (33,3%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=0,06, p=0,8$
Нейтрофилы (NEUT%) относительное число (48,0 – 78,0 %)	Значение, %	52,4 [44,9; 73,1]	78,8 [62,0; 80,0]	$U=216,0, p=0,012$
	NEUT% >78,0, n (%)	6/27 (22,2%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=8,3, p=0,004$

Продолжение таблицы 5

Лабораторный показатель (нормативное значение)		Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
Нейтрофилы (NEUT#) (абсолютное число) (2,04 – 5,80 x 10 ⁹ /л)	Значение, x 10 ⁹ /л	3,9 [2,2; 5,96]	4,5 [3,7; 9,0]	U=261,0, p=0,08
	NEUT#>5,8, n (%)	6/27 (22,2%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=8,3, p=0,004$
Лимфоциты (LYMP%) (относительное число) (19,0 – 45,0 %)	Значение, %	26,2 [15,9; 42,6]	16,9 [11,8; 21,5]	U=234,0, p=0,028
	LYMP% <19,0, n (%)	9/27 (33,3%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=7,7, p=0,006$
Лимфоциты (LYMP#) (абсолютное число) (1,2 – 3,8x 10 ⁹ /л)	Значение, x 10 ⁹ /л	1,7 [0,97; 2,1]	1,3 [0,9; 1,5]	U=274,5, p=0,14
	LYMP#<1,2, n (%)	9/27 (33,3%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=0,06, p=0,8$
ИСНЛ (относительное число) (ИСНЛ%) (1-3 усл.ед.)	Значение, усл.ед.	2,3 [1,1; 4,7]	4,7 [2,9; 6,8]	U=234,0, p=0,028
	ИСНЛ%> 5, n (%)	6/27 (22,2%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=1,3, p=0,2$
ИСНЛ (абсолютное число) (ИСНЛ#) (1-3 усл.ед.)	Значение, усл.ед.	2,5 [0,9; 8,2]	5,3 [2,9; 7,5]	U=288,0, p=0,2
	ИСНЛ#> 5, n (%)	6/27 (22,2%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=1,3, p=0,2$
Моноциты (MONO%) (относительное число) (3,0 – 12,0 %)	Значение, %	9,2 [8,4; 12,6]	5,9 [3,9; 6,9]	U=139,5, p<0,0001
	MONO%>12,0, n (%)	3/27 (11,1%)	3/30 (10,0%)	F=1,0, p>0,05
Моноциты (MONO#) (абсолютное число) (0,09 – 0,70 x 10 ⁹ /л)	Значение, x 10 ⁹ /л	0,6 [0,5; 0,7]	0,4 [0,2; 0,5]	U=198,0, p=0,005
	MONO#> 0,7, n (%)	3/27 (11,1%)	3/30 (10,0%)	F=1,0, p>0,05
Эозинофилы (EO%) (относительное число) (0,0 – 5,0 %)	Значение, %	0,5 [0,1; 1,6]	0,0 [0,0; 0,2]	U=189,0, p=0,002
	EO%>5, n (%)	6/27 (22,2%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=8,3, p=0,004$
Эозинофилы (EO#) (абсолютное число) (0,02 – 0,30 x 10 ⁹ /л)	Значение, x 10 ⁹ /л	0,03 [0,01; 0,08]	0,0 [0,0; 0,05]	U=261,0, p=0,07
	EO#<0,02, n (%)	12/27 (44,4%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=1,4, p=0,2$
Базофилы (BASO%) (относительное число) (0,0 – 1,0 %)	Значение, %	0,3 [0,2; 0,5]	0,2 [0,2; 0,3]	U=283,5, p=0,2
	BASO%>1,0, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%)	NaN
Базофилы (BASO#) (абсолютное число) (0,00 – 0,06x 10 ⁹ /л)	Значение, x 10 ⁹ /л	0,02 [0,01; 0,03]	0,02 [0,01; 0,02]	U=337,5, p=0,7
	BASO#>0,06, n (%)	3/27 (11,1%)	0/30 (0%)	F=0,1, p>0,05

Продолжение таблицы 5

Лабораторный показатель (нормативное значение)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
Биохимический анализ крови			
Аспартатаминотрансфераза(ACT) (0,0 – 42,0 ЕД/л)	Значение, ЕД/л	34,6 [21,0; 46,0]	75,0 [47,0; 148,0] U=162,0, p<0,0001
	ACT >42, n (%)	9/27 (33,3%)	24/30 (80,0%) $\chi^2=12,7$, p<0,001
Аланинаминотрансфераза(АЛТ) (0,0 – 40,0 ЕД/л)	Значение, ЕД/л	50,0 [18,0; 51,2]	114,0 [71,0; 200,0] U=117,0, p<0,0001
	АЛТ >40, n (%)	15/27 (55,6%)	24/30 (80,0%) $\chi^2=2,9$, p=0,09
Креатинин (53,0 – 115,0 мкМ/л)	Значение, мкМ/л	72,9 [65,5; 83,0]	89,5 [72,0; 107,8] U=243,0, p=0,035
	Креатинин >115,0, n (%)	0/27 (0%)	3/30 (10,0%) F=0,2, p>0,05
Глюкоза (4,2 – 6,0 мМ/л)	Значение, мкМ/л	4,0 [3,8; 4,5]	5,2 [4,5; 5,4] U=81,0, p<0,0001
	Глюкоза <4,2 или >6,0, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%) NaN
Общий белок (65,0 – 85,0 г/л)	Значение, г/л	70,0 [68,0; 73,0]	66,0 [61,0; 68] U=76,5, p=0,009
	Общий белок >85,0, n (%)	3/27 (11,1%)	6/30 (20,0%) F=0,5, p>0,05
Мочевина (1,7 – 8,3 мМ/л)	Значение, мМ/л	3,4 [2,9; 4,3]	4,3 [3,3; 5,5] U=252,0, p=0,059
	мочевина <1,7 или >8,3, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%) NaN
С-реактивный белок (СРБ) (качественный, полукачественный), (0,0 – 6,0 мг/л)	Значение, мг/л	12,0 [6,0; 27,0]	17,0 [7,0; 30,0] U=369,5, p=0,6
	СРБ >6,0, n (%)	18/27 (66,7%)	22/30 (73,3%) $\chi^2=0,07$, p=0,8
Общий билирубин (3,4 – 20,5 мкМ/л)	Значение, мкМ/л	7,9 [3,9; 10,2]	5,4 [5,2; 6,2] U=261,0, p=0,6
	Общий билирубин <3,4 или >20,5, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%) NaN
Прямой билирубин (0,0 – 5,1 мкМ/л)	Значение, мкМ/л	1,5 [1,3; 2,0]	1,8 [1,6; 2,0] U=202,5, p=0,3
	прямой билирубин >5,1, n (%)	0/27 (0%)	0/30 (0%) NaN
Коагулограмма			
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (26,4 – 37,5 сек)	Значение, сек	38,5 [33,0; 41,3]	39,7 [30,2; 52,4] U=292,5, p=0,2
	АЧТВ >37,5, n (%)	15/27 (55,6%)	18/30 (60,0%) $\chi^2=0,1$, p=0,7
Международное нормализованное отношение (МНО) (0,90 – 1,15 ед. ОП)	Значение, ед. ОП	1,09 [1,05; 1,30]	1,22 [1,11; 1,30] U=180,0, p=0,14
	МНО >1,15, n (%)	6/27 (22,2%)	18/30 (60,0%) $\chi^2=8,3$, p=0,004

Продолжение таблицы 5

Лабораторный показатель (нормативное значение)		Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
Фибриноген D (1,80 – 3,5г/л)	Значение, г/л	5,5 [5,5; 5,7]	5,4 [3,6; 9,1]	$U=180,0, p=1,0$
	Фибриноген D $>3,5$, n (%)	15/27 (55,6%)	24/30 (80,0%)	
Протромбиновое время (ПТВ) (10,7 – 13,1сек)	Значение, сек	12,4 [11,9; 14,3]	11,9 [11,0; 14,4]	$U=166,5, p=0,5$
	ПТВ $>13,1$, n (%)	6/27 (22,2%)	6/30 (20,0%)	
Д-димер (0,0 – 0,5пг/мл)	Значение, пг/мл	Нет данных	1,25 [0,6; 1,25]	NaN
	Д-димер $>0,5$, n (%)		9/9 (100%)	

Примечание: ИСНЛ — индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Все пациенты получали лечение в полном объеме согласно актуальным на момент заболевания рекомендациям. Так, пациенты получали антибиотики (макролиды и цефалоспорины III поколения), антикоагулянты, отхаркивающие и противовирусные препараты. Кроме того, 30% пациентам 2-й группы и всем больным 3-й группы был назначен Hydroxychlorochinum по схеме ($p<0,001$). В настоящий момент, этот препарат исключен из перечня рекомендуемой терапии на всех стадиях заболевания [9, 15]. Большинство пациентов придерживались рекомендованного приема антиагрегантных препаратов, а частности Acidum acetylsalicylicum и Clopidogrelum. Все пациенты с впервые выявленной артериальной гипертензией (2/39 (5%) пациентов из 2-й группы и 3/30 (10%) пациентов из 3-й группы) придерживались назначенного приема ингибиторов АПФ и сартанов. Некоторым пациентам (40% из 2-й группы и 100% из 3-й группы) были назначены антикоагулянты в постковидном периоде, однако не все придерживались рекомендованной терапии. Также всем пациентам был推薦ован на амбулаторном этапе прием капс. Meldonii 0,5 внутрь по 1 капсуле 2 раза в день, в первой половине дня и не позже 17 ч, независимо от приема пищи, в течение 21 дня.

Важную роль в восстановлении после респираторных заболеваний играет реабилитация [8]. Прошли второй этап реабилитации в виде санаторно-курортного лечения в ГАУЗ "Центр медицинской реабилитации Дарасун" лишь треть пациентов 2-й группы и две трети больных 3-й группы. Приверженность к проведению самостоятельных занятий дыхательной гимнастикой в домашних условиях отмечают лишь 10% всех пациентов.

Среди сопутствующей патологии у обследованных больных встречались такие заболевания, как: остеохондроз преимущественно шейного и грудного отделов позвоночника (33,3%), хронический панкреатит (15,6%), хронический гастрит (10,4%). Несколько реже встречался хронический калькулезный холецистит (4,2%). Можно отметить, что статистической

разницы между всеми исследованными группами по данным нозологиям не наблюдалось (в среднем $p>0,05$) (таблица 6).

Таблица 6

Характеристика сопутствующей патологии исследованных пациентов

Заболевания	Количество пациентов, n (%)			Критерий χ -квадрат Пирсона, df=3
Остеохондроз позвоночника	Контрольная группа	6/22 (27,3%)	32/96 (33,3%)	$\chi^2=0,5$, p=0,9
	Группа 1 (КТ 0)	8/27 (29,6%)		
	Группа 2 (КТ 1-2)	9/39 (23,1%)		
	Группа 3 (КТ 3-4)	9/30 (30%)		
Хронический панкреатит	Контрольная группа	3/22 (14%)	15/96 (15,6%)	$\chi^2=1,1$, p=0,8
	Группа 1 (КТ 0)	2/27 (7,4%)		
	Группа 2 (КТ 1-2)	5/39 (12,8%)		
	Группа 3 (КТ 3-4)	5/30 (16,7%)		
Хронический гастрит	Контрольная группа	1/22 (5%)	10/96 (10,4%)	$\chi^2=0,7$, p=0,9
	Группа 1 (КТ 0)	2/27 (7,4%)		
	Группа 2 (КТ 1-2)	4/39 (10,3%)		
	Группа 3 (КТ 3-4)	3/30 (10%)		
Хронический калькулезный холецистит	Контрольная группа	0/22 (0%)	4/96 (4,2%)	$\chi^2=1,8$, p=0,6
	Группа 1 (КТ 0)	1/27 (3,7%)		
	Группа 2 (КТ 1-2)	1/39 (2,6%)		
	Группа 3 (КТ 3-4)	2/30 (6,7%)		

2.3. Характеристика контрольной группы

Контрольная группа была сформирована из 22 здоровых человек, из них 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил 36,5 [27,0; 41,7] лет, ИМТ 24,1 [23,2; 24,7] кг/м². Исследуемые на момент наблюдения (набор осуществляли в период с августа по сентябрь 2020 года) не переносили новую коронавирусную инфекцию, имели отрицательный результат данных ПЦР на коронавирус и не были вакцинированы от COVID-19. При проведении клинического, лабораторного и инструментального исследований у них не обнаружено патологических отклонений от нормы. У всех было взято добровольное информированное согласие, собран анамнез заболевания и жизни, жалобы на момент осмотра и проведен физикальный осмотр; было проведено подробное эхокардиографическое исследование в том числе с изучением параметров деформации миокарда, проведено холтеровское мониторирование ЭКГ, а также инструментальное исследование функции эндотелия.

2.4. Методы исследования

Можно отметить следующие используемые методы исследования:

- Клинико-анамнестический и клинико-катамнестический методы – сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, а также изучение катамнестических сведений из медицинской документации.
- Инструментальный неинвазивный метод:
 - ✓ проведение эхокардиографического исследования с использованием ультразвуковых допплеровских технологий;
 - ✓ проведение тканевой допплеровской эхокардиографии с изучением деформации миокарда;
 - ✓ исследование ритма и проводимости сердца методом холтеровского мониторирования электрокардиограммы;
 - ✓ изучение функции эндотелия путем оценки эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии.
- Инструментальный инвазивный метод – забор венозной крови для анализа уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-проБНР).
- Статистическая обработка с применением параметрических, непараметрических методов, а также использование пошагового многофакторного регрессионного анализа.

Далее подробно рассмотрены инструментальные методы исследования.

2.4.1. Клинико-анамнестический и клинико-катамнестический методы

В ходе исследования был проведен полный сбор анамнеза заболевания и жизни, сбор жалоб на момент лечения и на момент осмотра, сбор данных физикального осмотра пациентов, с оценкой артериального давления с помощью тонометра, измерением роста и веса для расчета ИМТ (индекса массы тела) пациентов, оценка сатурации кислорода крови с помощью пульсоксиметра. Также изучены данные выписных эпикризов и амбулаторных карт пациентов, полученных ими после лечения по поводу новой коронавирусной инфекции.

2.4.2. Эхокардиографическое исследование

Состояние сердца оценивалось с помощью трансторакального эхокардиографического исследования (ТТЭхоКГ).

Структурно-функциональные особенности миокарда левого желудочка (ЛЖ) исследовали методом эхокардиографии (ЭхоКГ) в режимах одномерного (М) и двухмерного (В) сканирования с использованием различных режимов: импульсно-волнового (PW—pulsewave), непрерывно-волнового допплера (CW—continuouswave), цветового допплеровского картирования (ЦДК), тканевой допплерографии (ТДГ, TDI—tissuedopplerimaging) фиброзных колец митрального и триkuspidального клапанов, оценки деформации миокарда ЛЖ методом глобальной продольной деформации (GLS – globallongitudinalstrain) и циркулярной деформации (circumferentialstrain) с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «VIVID E95» по общепринятой методике, в шести последовательных сердечных циклах. Измерения проводились трижды, после чего вычислялось среднее значение соответствующего параметра.

Применялись стандартные эхокардиографические доступы и позиции:

- ✓ паракостальный доступ: по длинной оси левого желудочка, по короткой оси на уровне створок митрального клапана, по короткой оси на уровне папиллярных мышц, по короткой оси на уровне створок аортального клапана, по короткой оси ствола легочной артерии до области бифуркации;
- ✓ верхушечный доступ: в четырехкамерной, пятикамерной и двухкамерной позициях;
- ✓ субкостальный доступ: в четырехкамерной позиции и проекции по короткой оси, визуализация нижней полой вены и печеночной вены;
- ✓ супрастернальный доступ.

Анализировались следующие параметры из стандартных эхокардиографических позиций:

- размеры левого предсердия: ширина (ЛПш) (мм), высота (ЛПв) (мм), а также индексированный объем (ИОЛП) ($\text{мл}/\text{м}^2$) рассчитывался по формуле: КСО/ППТ и КДО/ППТ;
 - конечный диастолический (КДР) и систолический размеры (КСР) ЛЖ (мм), конечный систолический (КСО) и диастолический (КДО) объемы ЛЖ рассчитывались по методу Симпсона:

$$\text{КСО} = \frac{7,0}{2,4 + \text{КСР}} \times \text{КСР}^3; \quad \text{КДО} = \frac{7,0}{2,4 + \text{КДР}} \times \text{КДР}^3.$$

Определяли толщину межжелудочковой перегородки (мм), задней (нижней) стенки левого желудочка в диастолу (мм).

Некоторые показатели индексировались к площади поверхности тела (ППТ). Площадь поверхности тела определялась по формуле Дюбуа:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times P^{0,725} \times B^{0,425},$$

где 0,007184 – постоянный коэффициент, Р – рост (см), В – масса тела (кг).

Оценивали минутный объем ($\text{МО}=УО} \times \text{ЧСС}$), массу миокарда левого желудочка ($\text{ММЛЖ}=0,8 \times (1,04 \times (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ЗСЛЖ}) \times 3 - \text{КДР} \times 3) + 0,6$);

Индекс массы миокарда левого желудочка ($\text{ИММЛЖ}=\text{ММЛЖ}/\text{ППТ}$); за норму ИММЛЖ считались 95 г/м^2 для женщин и 115 г/м^2 для мужчин.

Была оценена систолическая функция ЛЖ по методу Simpson:

$$V = (A_1+A_2) \times b + A_3 \times b/2 + \pi b^3/6,$$

где $b=L/3$, L – длина ЛЖ, A_1 – площадь ЛЖ, измеренная по короткой оси на уровне концов створок митрального клапана, A_2 – площадь ЛЖ, измеренная на уровне папиллярных мышц, A_3 – площадь ЛЖ, измеренная в верхушечной четырехкамерной позиции.

Была оценена фракция выброса ЛЖ (ФВ) по следующей формуле:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО})/\text{КДО}.$$

А также систолическое укорочение (СУ) (%):

$$\text{СУ} = [(\text{КДР ЛЖ}-\text{КСР ЛЖ})/\text{КДР}] \times 100\%.$$

Расчет давления в легочной артерии проводился: по скорости триkuspidальной регургитации, мм рт.ст. и среднему давлению в легочной артерии (по AT/ET).

Нормативные показатели представлены согласно справочнику «Эхокардиография в таблицах и схемах» Рыбаковой М.К. [49]

Определение диастолической функции ЛЖ проводили путем исследования трансмитрального кровотока из верхушечной четырехкамерной позиции. Определяли пиковые скорости раннего и позднего трансмитрального потока (E и A), их отношение (E/A), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT), fazu медленного наполнения (D_{TE}). Проводили тканевую импульсноволновую допплерографию фиброзного кольца митрального клапана. Измеряли скорости движения медиального и латерального фиброзного кольца митрального клапана с оценкой систолического пика (S_m) и диастолических пиков (E_m и A_m), а также их отношение (E_m/A_m). Регистрацию проводили в нескольких последовательных циклах при спокойном дыхании пациента или во время короткой задержки дыхания для минимизации физиологических колебаний скоростей миокарда [1].

Нарушение диастолической функции ЛЖ считали, если скорость движения кольца митрального клапана (E_m) медиальная была менее 7 см/сек, латеральная E_m менее 10 см/сек; отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца E/E_m (более 14); индекс объема левого предсердия (более 34 мл/м^2); максимальная скорость триkuspidальной регургитации (более 2,8 м/сек). Интерпретировали

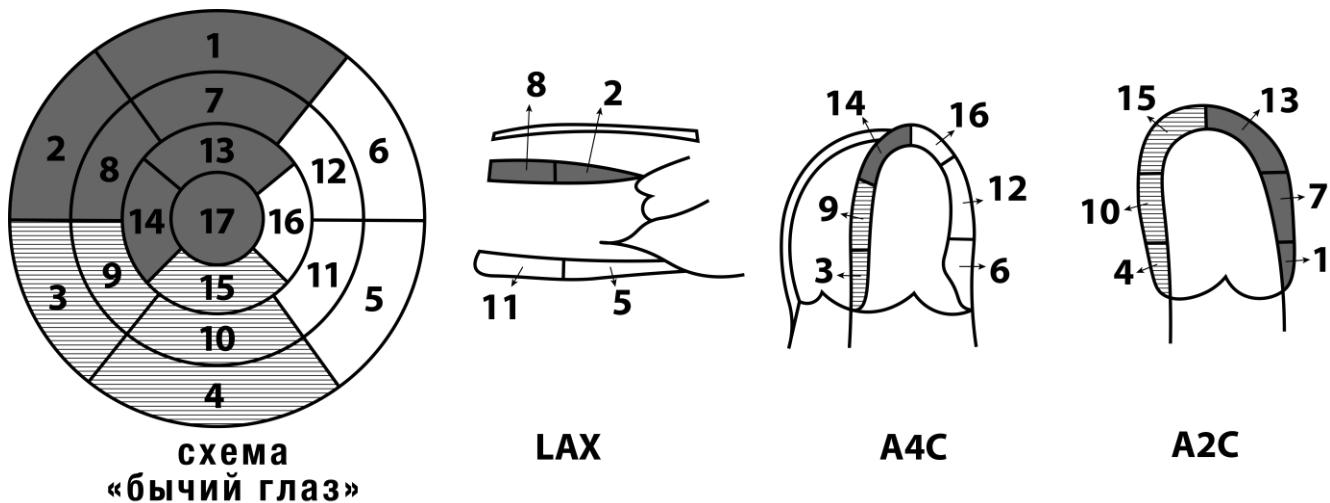
результаты следующим образом: если имеется один признак, то диастолическая функция считается нормальной, при обнаружении 2 признаков – неопределенной, при наличии 3 признаков – считается нарушением диастолической функции.

Оценка деформации миокарда ЛЖ проводилась методом стрейн, который характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью при оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с ФВ [23]. Стрейн – это изменение геометрии миокарда, оцениваемое в разных направлениях [1]. Глобальную продольную деформацию ЛЖ исследовали методом недопплеровского режима двухмерной серошкальной деформации из верхушечного доступа в трех позициях, регистрировали миокард с оптимальной визуализацией всех сегментов, с частотой кадров от 50 до 80 в секунду, при стабильной регистрации ЭКГ. Четко трассировали эндокард, эпикардиальная поверхность трассировалась автоматически. Программа рассчитывала смещение картины пятен в пределах зоны интереса на протяжении сердечного цикла. После оптимизации зоны интереса программным обеспечением генерировались кривые стрейна для каждого из 17 сегментов левого желудочка. Как показано на рисунке 3 и в таблице 7, значения максимального систолического стрейна для всех сегментов регистрировались в виде «бычьего» глаза, для каждой из эхокардиографических позиций (верхушечная позиция по длинной оси ЛЖ (LAX), верхушечная позиция из 4-камерной (A4C) и 2-камерной (A2C) позиций), а также был рассчитан глобальный систолический стрейн ЛЖ (AVG). Значение максимального систолического стрейна отражает локальную фракцию выброса, а глобальный конечный систолический стрейн – фракцию выброса ЛЖ. AVG <-16% свидетельствует о снижении систолической функции ЛЖ, а значения от -16 до -18% рассматривают как пограничные [23, 190].

Таблица 7

Сегменты левого желудочка, выделенные согласно 17-сегментарной схеме строения

Базальные сегменты	Срединные сегменты	Апикальные сегменты
1 – базальный-передний	7 – срединный-передний	13 – передне-верхушечный
2 – базальный передне-перегородочный	8 – срединный передне-перегородочный	14 – верхушечно-перегородочный
3 – базальный нижне-перегородочный	9 – срединный нижне-перегородочный	15 – нижне-верхушечный
4 – базальный-нижний	10 – срединный-нижний	16 – верхушечно-боковой
5 – базальный нижне-боковой	11 – срединный нижне-боковой	17 – истинно апикальный сегмент
6 – базальный переднебоковой	12 – срединный переднебоковой	



Примечание: слева направо: 17-сегментарная схема «бычий глаз», верхушечная позиция по длинной оси ЛЖ (LAX), верхушечная позиция из 4-камерной (A4C) и 2-камерной (A2C) позиций. Сегменты, обозначенные темно-серым цветом, кровоснабжаются преимущественно из правой коронарной артерии, в полоску – из огибающей ветви левой коронарной артерии, а белым – из передней нисходящей ветви левой коронарной артерии. Необходимо отметить индивидуальную вариабельность типов кровоснабжения: некоторые сегменты могут кровоснабжаться одновременно из нескольких источников. Названия сегментов представлены в таблице 7.

Рисунок 3 – Схемы строения левого желудочка с указанием основных источников кровоснабжения миокарда

2.4.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ

Оценка нарушений ритма сердца и электрофизиологических параметров осуществлялась методом суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) в условиях свободной активности пациента. В данном исследовании использовался комплекс «Astrocard» в течение 20 ± 4 часов с регистрацией непрерывным способом в 12 отведениях ЭКГ. Исследование проводилось согласно методическим рекомендациям [35].

В работе оценивались основной ритм сердца, среднесуточные параметры частоты сердечных сокращений (ЧСС) сердца, средние минимальные и максимальные значения среднесуточной ЧСС, дневная и ночная ЧСС, средние ночные и дневные ЧСС [35], а также проведен анализ циркадного индекса [27].

Был произведен подсчет общего количества циклов, число наджелудочных и желудочных экстрасистол, количество пауз. Выявленная экстрасистолия группировалась с выделением отдельно суправентрикулярной и желудочковой эктопической активности в виде единичных, парных и групповых экстрасистол. Наряду с оценкой общего количества, проводился расчет их частоты за каждый час мониторирования.

Анализ выявленных желудочковых аритмий проводился на основании классификации, предложенной R.J. Myerburg et al. (1984) в зависимости от частоты и морфологии.

Желудочковые аритмии можно классифицировать по двум категориям. Так, по частоте эктопических циклов за любой час исследования выделяют:

- 1 – редкие (менее 1 в час);
- 2 – нечастые (1–9 в час);
- 3 – умеренно частые (10–30 в час);
- 4 – частые (31–60 в час);
- 5 – очень частые (более 60 в час).

По морфологии выделяют:

- A – единичные, мономорфные;
- B – единичные, полиморфные;
- C – парные;
- D – неустойчивая желудочковая тахикардия (до 30 с);
- E – устойчивая желудочковая тахикардия (более 30 с).

При диагностике дисфункции синусового узла, атриовентрикулярного соединения, блокад ножек и ветвей пучка Гиса руководствовались рекомендациями В.Н. Орлова [37].

При оценке интервала QT определяли его длительность: от самой ранней точки комплекса QRS – место перехода изоэлектрической линии сегмента P – Q (R) в зубец Q (R) – до максимально поздней точки зубца Т в месте его перехода в изоэлектрическую линию Т–Р. Находили максимальное (QT max) и минимальное (QT min) значения длительности интервала в мс. Дополнительно по формуле Базетта рассчитывали его корrigированное значение [35]. Удлинение интервала QT определяли при регистрации максимального значения QT более или равного 450 мс за любой промежуток времени в течение мониторирования.

В нашем исследовании вариабельность ритма сердца оценивалась на основании анализа суточной записи ЭКГ в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества по электростимуляции и электрофизиологии [14]. Проводился временной анализ ВРС, основанный на статистическом анализе изменений длительности последовательных интервалов RR между синусовыми сокращениями в течение суток. Во временной области оценивались следующие параметры:

- ✓ Mean RR – средняя длительность интервалов RR (мс);
- ✓ SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR как интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы (мс);

- ✓ SDANN – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов RR на всех 5-минутных участках записи ЭКГ (мс);
- ✓ SDNN index – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов RR на всех 5-минутных участках записи ЭКГ (мс);
- ✓ pNN50 – доля последовательных интервалов RR, различие между которыми превышает 50 мс (%);
- ✓ rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR (мс);

Исследуемые спектральные показатели вариабельность ритма сердца:

- ✓ LF – мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции, но парасимпатический тонус также влияет на его формирование (мс^2);
- ✓ HF – мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний, отражает прежде всего уровень дыхательной аритмии и парасимпатических влияний на сердечный ритм (мс^2);
- ✓ VLF – мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности (мс^2);
- ✓ LF/HF – коэффициент баланса симпатической и парасимпатической активности, рассчитывается также отношение низких к высокочастотным компонентам (LF/HF) (усл.ед.);
- ✓ TP – общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (мс^2).

Нормативные показатели представлены согласно Национальным рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [35].

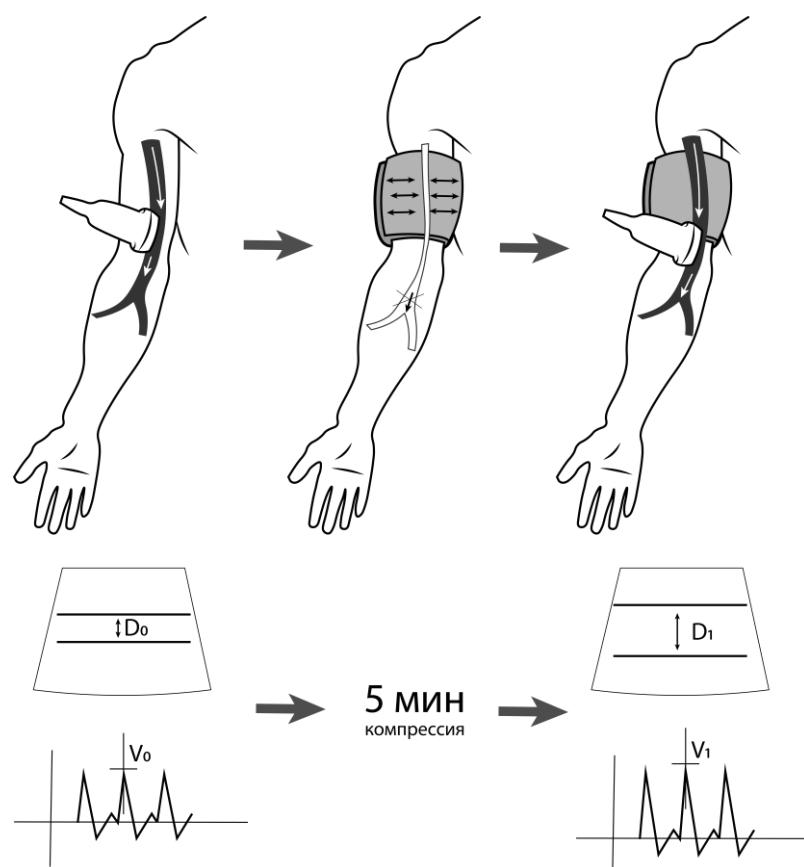
Значения показателей pNN50 и rMSSD определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

2.4.4. Оценка эндотелиальной функции

Определение состояния эндотелия с помощью ультразвукового теста проводили с помощью ультразвукового сканера “Vivid-E95” [94]. Существует тесная корреляционная связь между изменениями в коронарном русле и реакцией периферических сосудов на эндотелий-

зависимые вазодилататоры, в связи с чем плечевая артерия может служить достаточно удовлетворительным материалом для изучения сосудодвигательной функции эндотелия. В данной работе при изучении функции эндотелия использовались пробы с реактивной гиперемией, в ответ на увеличивающийся поток крови (эндотелий-зависимая реакция).

Методика пробы с реактивной гиперемией проводилась следующим образом (рисунок 4). Перед проведением исследования пациент находился в горизонтальном положении не менее 10 минут. На верхнюю треть плеча, выше места локации плечевой артерии, накладывали манжету тонометра. Плечевая артерия лоцировалась с помощью линейного датчика на 2–1,5 см выше локтевого сгиба в продольном сечении. Ее диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда. Далее накачивали манжету до давления, превышающее систолическое на 50 мм рт.ст., что приводило к блокированию кровотока в плече. Компрессию сохраняли в течение 5 мин, затем вызывали быструю декомпрессию. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение 15 сек (фаза реактивной гиперемии) измеряли скорость кровотока и в течение 60 сек – диаметр плечевой артерии. Затем 15 мин отдыха, после восстановления исходного диаметра плечевой артерии проводили следующую пробу.



Примечания: D_0 – исходный диаметр плечевой артерии; V_0 – исходная скорость кровотока; D_1 – диаметр плечевой артерии в первые секунды реактивной гиперемии; V_1 – скорость кровотока в первые секунды реактивной гиперемии.

Рисунок 4 – Схематическое изображение алгоритма проведения исследования

Далее рассчитывались следующие показатели:

- Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД), равная отношению изменения диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к ее диаметру в покое (нормальным было принято значение 9-13%):

$$\frac{D_1 - D_0}{D_0} \times 100\%.$$

- Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = \frac{4\eta V}{D},$$

где η – вязкость крови (в среднем 0,05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – диаметр плечевой артерии.

Производили расчет исходного напряжения сдвига на эндотелии (τ_0) и напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии (τ_1):

$$\tau_0 = \frac{4\eta V_0}{D_0},$$

где V_0 – исходная скорость кровотока, D_0 – исходный диаметр плечевой артерии;

$$\tau_1 = \frac{4\eta V_1}{D_1},$$

где V_1 – скорость кровотока в первые секунды реактивной гиперемии, D_1 – диаметр плечевой артерии в первые секунды реактивной гиперемии.

Учитывая сложность сопоставления результатов исследования сосудодвигательной функции эндотелия в исследуемых группах, когда у одних больных значительно возрастила скорость кровотока, но при этом не происходило достоверного изменения диаметра сосуда, а у других в значительно меньшей степени изменялся диаметр артерии при сравнимых скоростях кровотока, проводился расчет чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий (коэффициент K), который вычисляли по формуле:

$$K = \frac{\Delta D_1/D_0}{\Delta \tau_1/\tau_0},$$

где ΔD – изменение диаметра плечевой артерии (оценивается как разность $D_1 - D_0$), $\Delta \tau$ – изменение напряжения сдвига (оценивается как разность $\tau_1 - \tau_0$).

Нулевые и отрицательные значения показателя свидетельствовали о наличии дисфункции эндотелия.

2.4.5. Исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)

Для диагностики сердечной недостаточности некоторым пациентам из группы с КТ 3-4 был проведен забор крови для анализа уровня NT-proBNP. Исследование проводилось в лаборатории ООО «Инвитро», находящейся по адресу г.Чита, ул. Ленина, д. 17.

Пациенты были приглашены утром натощак с голодной паузой не менее 8 часов. В предыдущий день рекомендовалось исключить прием алкогольных напитков и воздержаться от интенсивных физических нагрузок и стресса. Метод определения – электрохемилюминесцентный иммуноанализ сыворотки крови пациентов с определением концентрации NT-proBNP (пг/мл). Методика исследования заключается в последовательном получении серии двойных разведений разбавленного стандарта (разбавленная стандартным разбавителем плазма крови после центрифугирования) в 7 пробирках с стандартным разбавителем. Таким образом, определяется средняя нулевая стандартная оптическая плотность с формированием графического изображения концентрации NT-proBNP. Диапазон определения концентрации NT-proBNP в данной лаборатории является 10–70 000 пг/мл. Для исключения хронической сердечной недостаточности предложены пороговые значения 0– 125 пг/мл для лиц до 75 лет. Абсолютных противопоказаний к исследованию нет, относительными являются индивидуальная непереносимость спиртовых антисептиков.

2.4.6. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка проведена с помощью пакета «IBM SPSS Statistics Version 25.0» с использованием непараметрических критериев.

Для количественных показателей параметры описательной статистики приведены в виде медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$). Все количественные признаки в нашем исследовании были распределены ненормально согласно критерию Шапиро-Уилка, а потому для проведения анализа различий в двух независимых группах применяли критерий Манна-Уитни (U, Z). Критерий Краскела-Уоллиса (H) определялся для проверки равенства медиан нескольких выборок. Подстрочные обозначение « $k-1$ », « $k-2$ », « $k-3$ », « $1-2$ », « $1-3$ » и « $2-3$ » описывают соотношение значений статистических показателей контрольной группы (« k ») и клинических групп (« 1 », « 2 » и « 3 ») между собой. Корреляционный анализ включал в себя оценку коэффициента корреляции Спирмена. При проведении корреляционного анализа мы использовали следующую градацию силы зависимости между признаками: $\rho \leq 0,25$ – слабая зависимость; $0,25 < \rho < 0,75$ – умеренная зависимость; $\rho \geq 0,75$ – сильная зависимость. Для сравнения двух зависимых групп использовали критерий Вилкоксона.

Качественные данные описывались с указанием абсолютных (n) и относительных (%) значений. Сравнение качественных показателей проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона для двух показателей, если минимальное ожидаемое число менее 5 – с поправкой точного критерия Фишера (F), если от 5 до 10 – критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки динамических изменений номинальных признаков трех и более зависимых групп проводилось с помощью Q-критерия Кокрена (Q). Изучение связи между несколькими статистически значимыми показателями между собой проводилось с помощью многофакторного регрессионного анализа с последующим формированием уравнения регрессии и нейросети. Для анализа точности диагностического теста использовали ROC-анализ. Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты проведенного исследования пациентов на 1-м этапе исследования через 3 месяца после COVID-19

3.1.1 Анализ клинической картины пациентов на момент 1-го этапа исследования

При изучении клинической картины заболевания на 1-м визите через 3 месяца после новой коронавирусной инфекции у пациентов наиболее часто выявлялись жалобы на слабость, повышенную утомляемость (57,3%), одышку при умеренной физической нагрузке (45,8%), сердцебиение (36,5%), сухой кашель (32,3%), головные боли (26,0%), перебои в работе сердца (17,7%), головокружение (16,7%). Такие жалобы, как боли, дискомфорт в области сердца (10,4%), нарушение сна (9,4%) и артериальная гипертензия (5,2%) были установлены только у пациентов 2-й и 3-й групп. Также нужно отметить высокий процент встречаемости нарушений восприятия вкуса и запаха пациентами в 83,3% случаев. Основные клинические симптомы, выявленные у обследованных больных, представлены в таблице 8. Эти данные подтверждаются данными и других исследователей [3, 24, 93, 138, 141, 143, 159].

Таблица 8

Клиническая симптоматика заболевания у пациентов на 1-м контрольном визите

Симптомы	Группа 1 (КТ 0), n=27 (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39 (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30 (%)	Тестовая статистика	
				Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Респираторные симптомы					
Сухой кашель	0/27 (0%)	5/39 (12,8%)	26/30 (86,7%)	$\chi^2=60,2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,07$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=43,0$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=37,4$, $p<0,001$
Одышка при умеренной физической нагрузке (ЧДД >22)	0/27 (0%)	19/39 (48,7%)	25/30 (83,3%)	$\chi^2=39,9$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=16,2$, $p<0,001$; $\chi^2_{1-3}=36,8$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=8,8$, $p=0,004$
Общесоматические симптомы					
Головокружения	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	13/30 (43,3%)	$\chi^2=23,0$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=12,8$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=10,2$, $p=0,002$
Слабость, повышенная утомляемость	2/27 (7,4%)	23/39 (58,9%)	30/30 (100%)	$\chi^2=49,9$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=18,0$, $p<0,001$; $\chi^2_{1-3}=49,5$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=13,8$, $p<0,001$
Кардиологические симптомы					
Перебои в работе сердца	1/27 (3,7%)	7/39 (17,9%)	9/30 (30,0%)	$\chi^2=6,7$, $p=0,035$	$F_{1-2}=0,13$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,01$, $p<0,05$; $\chi^2_{2-3}=0,8$, $p=0,4$

Продолжение таблицы 8

Симптомы	Группа 1 (КТ 0), n=27 (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39 (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30 (%)	Тестовая статистика	
	1	2	3	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Тахикардия (ЧСС >90 уд./мин)	2/27 (7,4%)	12/39 (30,8%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=24,9$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=3,9$, $p=0,049$; $\chi^2_{1-3}=23,1$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=10,5$, $p<0,001$
Отеки	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN
Артериальная гипертензия (САД ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.)	0/27 (0%)	2/39 (5%)	3/30 (10%)	$\chi^2=2,9$, $p=0,2$	$F_{1-2}=0,5$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,2$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,6$, $p>0,05$
Болевые симптомы					
Боли/дискомфорт в области сердца	0/27 (0%)	4/39 (10,3%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=6,1$, $p=0,05$	$F_{1-2}=0,13$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,3$, $p>0,05$
Боли в суставах, миалгии	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	3/30 (10%)	$\chi^2=2,7$, $p=0,3$	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,2$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
Головные боли	2/27 (7,4%)	10/39 (25,6%)	13/30 (43,3%)	$\chi^2=9,5$, $p=0,05$	$F_{1-2}=0,1$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=7,7$, $p=0,006$; $\chi^2_{2-3}=1,7$, $p=0,2$
Нарушения со стороны ЖКТ					
Тошнота, рвота, диарея/запоры	0/27 (0%)	1/39 (2,6%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=2,2$, $p=0,3$	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,5$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,6$, $p>0,05$
Трихологические симптомы					
Выпадение волос, ломкость	0/27 (0%)	1/39 (2,5%)	1/30 (3,3%)	$\chi^2=0,8$, $p=0,7$	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
Неврологические симптомы					
Снижение памяти	1/27 (3,7%)	3/39 (7,7%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=0,5$, $p=0,8$	$F_{1-2}=0,6$, $p>0,05$; $F_{1-3}=1,0$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
Нарушение сна	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=6,9$, $p=0,03$	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,2$, $p>0,05$
Нарушение восприятия вкуса/запаха	23/27 (85,2%)	30/39 (76,9%)	27/30 (90,0%)	$\chi^2=2,2$, $p=0,3$	$\chi^2_{1-2}=0,3$, $p=0,6$; $F_{1-3}=0,7$, $p>0,05$; $\chi^2_{2-3}=1,2$, $p=0,3$
Парестезии	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	3/30 (10%)	$\chi^2=2,7$, $p=0,3$	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,2$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$

Примечания: ЧСС, ударов в минуту – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений в минуту; САД, мм рт.ст. – sistолическое артериальное давление; ДАД, мм рт.ст. – диастолическое артериальное давление.

3.1.2. Эхокардиографические особенности у пациентов, перенесших COVID-19

При изучении морфофункциональных показателей через 95,0 [92,0; 103,0] дней после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалось увеличение ширины, высоты и индексированного объема левого предсердия во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Так, индексированный объем ЛП у больных 3-й группы составил 29 мл/м² и был на 10% больше, чем у пациентов 2-й группы и на 6,9% больше, чем в 1-й группе ($p<0,001$) (таблица 9). Всего пациентов с увеличением ИОЛП в группе с КТ 0 было 7 человек (25,9%), с КТ 1-2 – 12 человек (30,8%), с КТ 3-4 – 20 человек (66,7%). Таким образом, индексированный объем ЛП увеличивался чаще у пациентов в зависимости от тяжести поражения легких и был наибольший у больных с тяжелым поражением легких. Кроме того, у 20 (66,7%) пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции отмечалось увеличение систолического давления в легочной артерии до 37,0 мм рт. ст., что характеризует наличие умеренной легочной гипертензии. Между тем, у 6 (22%) больных 1-й группы и 9 (23,1%) человек 2-й отмечалось также незначительное повышение давления в легочной артерии и увеличение среднего диаметра нижней полой вены по сравнению с контрольной группой ($p=0,02$). Нужно отметить, что коллабирование нижней полой вены у всех пациентов на вдохе было удовлетворительное. Фракция выброса и систолическое укорочение оставались в пределах нормы во всех исследуемых группах, однако статистически значимо снижались с увеличением степени тяжести поражения легких ($p<0,001$ и $p=0,005$ соответственно). Также исследуемые группы статистически значимо не различались по значению конечного диастолического размера левого желудочка ($p=0,68$) и ММЛЖ ($p=0,2$). Признаков гипертрофии миокарда левого желудочка выявлено не было ни в одной из групп. Таким образом, с увеличением степени поражения легочной ткани отмечалось увеличение размера левого предсердия, а также развивалась умеренная легочная гипертензия.

Таблица 9

Структурно-функциональные параметры левых отделов сердца у больных через 3 месяца после COVID-19
и у пациентов контрольной группы (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования	Kонтрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
ФВ, %	72,0 [71,25;74,0]	69,0 [67,0; 70,0]	72,0 [69,0; 74,0]	65,0 [62,0; 72,0]	H=12,9, p<0,001	U _{к-1} =98,5, p<0,001; U _{к-2} =304,5, p=0,06; U _{к-3} =138,0, p<0,001	U ₁₋₂ =406,5, p=0,1; U ₁₋₃ =270,5, p=0,03; U ₂₋₃ =335,0, p=0,002
Кол-во пациентов с ФВ <60%, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN	
Всего, n = 96 (%)	NaN	0/96 (0%)				NaN	
СУ, %	42,0 [41,0; 42,0]	39,0 [37,0; 40,0]	40 [38,5; 44,0]	38 [32,3; 42,0]	H=8,0, p=0,005	U _{к-1} =135,5, p=0,001; U _{к-2} =368,5, p=0,36; U _{к-3} =179,0, p=0,005	U ₁₋₂ =404,0, p=0,1; U ₁₋₃ =354,5, p=0,4; U ₂₋₃ =388,0, p=0,017
Кол-во пациентов с СУ<30%, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN	
Всего, n = 96 (%)	NaN	0/96 (0%)				NaN	
КДР ЛЖ, мм	47,5 [45,0; 51,8]	48,0 [46,0; 50]	48,0 [45,5; 51,0]	48,0 [46,3; 51,8]	H=1,5, p=0,68	U _{к-1} =292,5, p=0,9; U _{к-2} =415,0, p=0,8; U _{к-3} =271,5, p=0,3	U ₁₋₂ =514,5, p=0,9; U ₁₋₃ =343,0, p=0,3; U ₂₋₃ =513,0, p=0,4
Кол-во пациентов с КДР ЛЖ > 56 мм, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN	
Всего, n = 96 (%)	NaN	0/96 (0%)				NaN	

Продолжение таблицы 9

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
ММЛЖ, г	101,0 [99,2; 132,5]	121,0 [99,0; 127,5]	125,0 [101,0; 130,0]	125,0 [120,3; 133,8]	H=4,4, p=0,2	U _{к-1} =199,5, p=0,05; U _{к-2} =392,5, p=0,6; U _{к-3} =293,5, p=0,5	U ₁₋₂ =408,0, p=0,1; U ₁₋₃ =315,0, p=0,1; U ₂₋₃ =577,0, p=0,9
Кол-во пациентов с ММЛЖ > 200, n (%)	0/22 (0%)	19/27 (70,4%)	26/39 (66,7%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=31,6$, p<0,001	$\chi^2_{к-1}=22,4$, p<0,001; $\chi^2_{к-2}=22,9$, p<0,001; $\chi^2_{к-3}=17,6$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=0,002$, p=0,9; $\chi^2_{1-3}=0,3$, p=0,6; $\chi^2_{2-3}=0,3$, p=0,6
Всего, n = 96 (%)	NaN	63/96 (65,6%)					
ЛПш, мм	37,5 [34,3; 39,0]	40,0 [39,0; 41,0]	37,0 [35,0; 39,0]	38,5 [32,5; 41,8]	H=10,5, p=0,015	U _{к-1} =136,5, p=0,001; U _{к-2} =418,5, p=0,9; U _{к-3} =278,0, p=0,3	U ₁₋₂ =303,5, p=0,003; U ₁₋₃ =327,0, p=0,2; U ₂₋₃ =523,0, p=0,5
Кол-во пациентов с ЛПш > 40 мм, n (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	6/39 (16,4%)	9/30 (30,0%)	$\chi^2=12,2$, p=0,007	F _{к-1} =0,001, p<0,05; F _{к-2} =0,08, p>0,05; F _{к-3} =0,007, p<0,05	$\chi^2_{1-2}=2,9$, p=0,08; $\chi^2_{1-3}=0,08$, p=0,8; $\chi^2_{2-3}=1,4$, p=0,25
Всего, n = 96 (%)	NaN	25/96 (26,0%)					
ЛПв, мм	46,0 [42,3; 48,0]	47,0 [44,0; 49,0]	47,0 [46,0; 50,5]	54,0 [51,0; 58,0]	H=38,2, p<0,001	U _{к-1} =192,0, p=0,03; U _{к-2} =267,5, p=0,015; U _{к-3} =51,0, p<0,001	U ₁₋₂ =493,0, p=0,7; U ₁₋₃ =138,0, p<0,001; U ₂₋₃ =203,5, p<0,001
Кол-во пациентов с ЛПв >48 мм, n (%)	0/22 (0%)	11/27 (40,7%)	15/39 (38,5%)	26/30 (86,7%)	$\chi^2=40,0$, p<0,001	$\chi^2_{к-1}=0,0005$, p<0,05; $\chi^2_{к-2}=0,0005$, p<0,05; $\chi^2_{к-3}=38,1$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=0,04$, p=0,85; $\chi^2_{1-3}=11,2$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=16,3$, p<0,001
Всего, n = 96 (%)	NaN	52/96 (54,2%)					

Продолжение таблицы 9

99

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
ИОЛП, мл/м ²	25,0 [24,0; 26,0]	27,0 [25,0; 28,5]	26,0 [21,5; 29,5]	29,0 [28,0; 35,5]	H=30,4, p<0,001	U _{к-1} =162,5, p=0,006; U _{к-2} =359,0, p=0,29; U _{к-3} =45,5, p<0,001	U ₁₋₂ =463,5, p=0,4; U ₁₋₃ =176,0, p<0,001; U ₂₋₃ =282,5, p<0,001
Кол-во пациентов с ИОЛП > 28 мл/м ² , n (%)	0/22 (0%)	7/27 (25,9%)	12/39 (30,8%)	20/30 (66,7%)	χ ² =26,9, p<0,001	χ ² _{к-1} =0,01, p<0,05; χ ² _{к-2} =0,003, p<0,05; χ ² _{к-3} =21,1, p<0,001	χ ² ₁₋₂ =0,02, p=0,9; χ ² ₁₋₃ =9,5, p=0,003; χ ² ₂₋₃ =8,8, p=0,004
Всего, n = 96 (%)	NaN	39/96 (40,6%)					
Кол-во пациентов с ИОЛП > 34 мл/м ² , n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	8/30 (26,7%)	χ ² =15,8, p=0,002	F _{к-2} =0,5, p>0,05; F _{к-3} =0,015, p<0,05	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; F ₁₋₃ =0,005, p<0,05; F ₂₋₃ =0,05, p<0,05
Всего, n = 96 (%)	NaN	11/96 (11,5%)					
СДЛА, мм рт.ст.	25,0 [22,5; 29,75]	34,0 [34,0; 36,0]	34,0 [30,0; 35,0]	37,0 [34,3; 41,8]	H=53,9, p<0,001	U _{к-1} =8,0, p<0,001; U _{к-2} =109,0, p<0,001; U _{к-3} =25,5, p<0,001	U ₁₋₂ =393,5, p=0,08; U ₁₋₃ =214,0, p=0,002; U ₂₋₃ =271,5, p<0,001
Кол-во пациентов СДЛА > 35 мм рт.ст., n (%)	0/22 (0%)	6/27 (22,2%)	9/39 (23,1%)	20/30 (66,7%)	χ ² =30,5, p<0,001	F _{к-1} =0,03, p<0,05; F _{к-2} =0,02, p<0,05; χ ² _{к-3} =21,1, p<0,001	χ ² ₁₋₂ =0,05, p=0,8; χ ² ₁₋₃ =11,3, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =13,2, p<0,001
Всего, n = 96 (%)	NaN	35/96 (36,5%)					
НПВ, мм	18,0 [15,0; 20,0]	18,0 [17,0; 21,0]	20,0 [16,0; 22,0]	21,0 [20,0; 25,0]	H=9,8, p=0,02	U _{к-1} =193,5, p=0,03; U _{к-2} =297,5, p=0,04; U _{к-3} =178,5, p=0,003	U ₁₋₂ =480,5,0, p=0,5; U ₁₋₃ =334,0, p=0,3; U ₂₋₃ =459,0, p=0,12
Кол-во пациентов с D НПВ > 25мм, n (%)	0/22 (0%)	3/27 (11,1%)	4/39 (10,3%)	7/30 (23,3%)	χ ² =6,8, p=0,08	F _{к-1} =0,2, p>0,05; F _{к-2} =0,3, p>0,05; F _{к-3} =0,02, p<0,05	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; F ₁₋₃ =0,3, p>0,05; F ₂₋₃ =0,2, p>0,05
Всего, n = 96 (%)	NaN	14/96 (14,6%)					

Примечание: ФВ, % – фракция выброса ЛЖ; СУ, % – систолическое ускорение; КДР ЛЖ, мм – конечный диастолический размер левого желудочков; ЛПш, мм – ширина левого предсердия; ЛПв, мм – высота левого предсердия; ИОЛП, мл/м² – индексированный объем левого предсердия; СДЛА, мм рт.ст. – систолическое давление в легочной артерии; D НПВ, мм – диаметр нижней полой вены.

Оценка диастолической функции левого желудочка у больных через 3 месяца после COVID-19

При изучении среднего значения диастолических скоростей трансмитрального потока отмечалось снижение отношения пиковых диастолических скоростей E/A в изучаемых группах в сравнении с контролем, а значение МК E/A <0,8 было выявлено у 7,4%, 5,1% и 13,3% пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно ($p=0,013$) (таблица 10).

Скорость пика E была снижена у 33,3% пациентов из всех клинических групп: у 10 человек – из 1-й группы, у 10 человек – из 2-й группы, у 12 человек – из 3-й группы отмечалось снижение значения МК E <0,7 м/с, а у одного пациента (3,3%) было отмечено значение МК E даже <0,5 м/с ($p=0,003$).

Между тем параметр, характеризующий время изоволюметрического напряжения (IVRT), у больных в 3-й группе был наибольший ($p<0,001$).

Для подтверждения наличия диастолической функции ЛЖ требуется дальнейшая оценка глобальной диастолической функции ЛЖ методом тканевой допплероэхокардиографии.

Таблица 10

Показатели трансмитрального потока у исследуемых лиц на 1-м визите (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
MK E, м/с	0,88 [0,80; 0,95]	0,8 [0,61; 1,00]	0,8 [0,69; 0,89]	0,74 [0,64; 0,80]	H=13,9, p=0,003	U _{k-1} =232,5, p=0,19; U _{k-2} =228,5, p=0,002; U _{k-3} =118,0, p<0,001	U ₁₋₂ =504,5, p=0,8; U ₁₋₃ =326,0, p=0,2; U ₂₋₃ =504,5, p=0,8
Кол-во пациентов с MK E <0,7, n (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	10/39 (25,6%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=12,1$, p=0,008	F _{k-1} =0,001, p<0,05; F _{k-2} =0,01, p<0,05; $\chi^2_{k-3}=9,3$, p=0,003	$\chi^2_{1-2}=0,5$, p=0,5; $\chi^2_{1-3}=0,05$, p=0,8; $\chi^2_{2-3}=1,0$, p=0,3
Всего, n = 96 (%)	NaN		32/96 (33,3%)			F _{k-2} =0,5, p>0,05; F _{k-3} =1,0, p>0,05	F ₁₋₂ =0,5, p>0,05; F ₁₋₃ =1,0, p>0,05; F ₂₋₃ =1,0, p>0,05
Кол-во пациентов с MK E <0,5, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	2/39 (5,1%)	1/30 (3,3%)	$\chi^2=2,5$, p=0,08	F _{k-2} =0,5, p>0,05; F _{k-3} =1,0, p>0,05	F ₁₋₂ =0,5, p>0,05; F ₁₋₃ =1,0, p>0,05; F ₂₋₃ =1,0, p>0,05
Всего, n = 96 (%)	NaN		3/96 (3,1%)				
MK A, м/с	0,68 [0,64; 0,70]	0,55 [0,45; 0,70]	0,56 [0,49; 0,65]	0,57 [0,53; 0,62]	H=12,2, p=0,007	U _{k-1} =184,0, p=0,02; U _{k-2} =210,5, p=0,001; U _{k-3} =162,5, p=0,002	U ₁₋₂ =508,0, p=0,8; U ₁₋₃ =385,0, p=0,7; U ₂₋₃ =508,0, p=0,8
Кол-во пациентов с MK A >0,7, n (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	3/39 (7,7%)	3/30 (10%)	$\chi^2=5,1$, p=0,17	F _{k-1} =0,06, p>0,05; F _{k-2} =0,5, p>0,05; F _{k-3} =0,3, p>0,05	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; F ₁₋₃ =0,5, p>0,05; F ₂₋₃ =1,0, p>0,05
Всего, n = 96 (%)	NaN		11/96 (11,5%)				
MK E/A	1,30 [1,21; 1,45]	1,29 [1,10; 1,44]	1,20 [1,09; 1,42]	1,10 [0,90; 1,22]	H=10,7, p=0,013	U _{k-1} =251,0, p=0,4; U _{k-2} =318,5, p=0,09; U _{k-3} =141,5, p<0,001	U ₁₋₂ =483,0, p=0,6; U ₁₋₃ =272,5, p=0,03; U ₂₋₃ =483,0, p=0,6
Кол-во пациентов с MK E/A < 1,0, n (%)	0/22 (0%)	2/27 (7,4%)	8/39 (20,5%)	11/30 (36,7%)	$\chi^2=14,3$, p=0,003	F _{k-1} =0,5, p>0,05; F _{k-2} =0,04, p<0,05; F _{k-3} =0,001, p<0,05	F ₁₋₂ =0,2, p>0,05; F ₁₋₃ =5,3, p=0,02; F ₂₋₃ =1,5, p=0,2
Всего, n = 96 (%)	NaN		8/96 (8,3%)				

Продолжение таблицы 10

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
						к	1
IVRT, мс	65,0 [55,0; 74,0]	70,0 [66,5; 88,0]	89,0 [72,0; 97,0]	106,5 [88,8; 114,0]	H=46,5, p<0,001	U _{к-1} =175,0, p=0,014; U _{к-2} =143,0, p<0,001; U _{к-3} =22,0, p<0,001	U ₁₋₂ =389,0, p=0,07; U ₁₋₃ =123,0, p<0,001; U ₂₋₃ =389,0, p=0,07
Кол-во пациентов с IVRT >90, n (%)	0/22 (0%)	9/27 (33,3%)	21/39 (53,8%)	29/30 (96,7%)	χ ² =51,4, p<0,001	F _{к-1} =0,003, p<0,05; χ ² _{к-2} =15,8, p<0,001; χ ² _{к-3} =44,2, p<0,001	χ ² ₁₋₂ =2,7, p=0,1; χ ² ₁₋₃ =22,9, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =13,5, p<0,001
Всего, n = 96 (%)	NaN		59/96 (61,5%)				
DT _E , мс	147,0 [165,0; 196,0]	148,0 [114,5; 194,0]	160,0 [134,5; 186,5]	183,5 [95,0; 247,0]	H=6,2, p=0,1	U _{к-1} =167,0, p=0,009; U _{к-2} =295,0, p=0,04; U _{к-3} =299,0, p=0,6	U ₁₋₂ =435,5, p=0,2; U ₁₋₃ =341,0, p=0,3; U ₂₋₃ =435,5, p=0,2
Кол-во пациентов с DT _E <160, n (%)	0/22 (0%)	18/27 (66,7%)	17/39 (43,6%)	13/30 (43,3%)	χ ² =22,9, p<0,001	χ ² _{к-1} =20,4, p<0,001; χ ² _{к-2} =11,2, p<0,001; χ ² _{к-3} =10,5, p=0,002	χ ² ₁₋₂ =3,4, p=0,06; χ ² ₁₋₃ =3,1, p=0,08; χ ² ₂₋₃ =0,0001, p=0,9
Всего, n = 96 (%)	NaN		48/96 (50,0%)				
Кол-во пациентов с DT _E >220, n (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	4/39 (10,3%)	11/30 (36,7%)	χ ² =19,7, p<0,001	F _{к-1} =1,0, p>0,05; F _{к-2} =0,3, p>0,05; F _{к-3} =0,001, p<0,05	F ₁₋₂ =0,6, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =7,4, p=0,007; χ ² ₂₋₃ =5,5, p=0,02
Всего, n = 96 (%)	NaN		16/96 (16,7%)				

Примечание: МК Е, м/с - пиковая скорость раннего диастолического наполнения желудочков; МК А, м/с - максимальная скорость потока атриального наполнения; МК Е/А, усл. ед. - соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT, мс - время изоволюметрического расслабления левого желудочка; DT_E, мс - фаза медленного наполнения.

При оценке глобальной диастолической функции ЛЖ с использованием тканевой допплерографии на медиальном фиброзном кольце митрального клапана зарегистрировано среднее значение ранней пиковой диастолической скорости E_m ниже во 2-й и 3-й группах, чем в контрольной и 1-й группах ($p=0,001$) (таблица 11). Поздняя пиковая диастолическая скорость на фиброзном кольце МК A_m в исследуемых группах, напротив, увеличивалась и была выше, чем в контрольной, однако статистически значимой разницы выявлено не было ($p=0,2$).

Отношение E_m/A_m уменьшалось в исследуемых группах, наименьшее значение было в 3-й группе и составило 1,02 [0,77; 1,11] ($p=0,001$). Всего пациентов со снижением отношения $E_m/A_m < 0,8$ было в группе с КТ 0 – 8 человек (29,6%), с КТ 1-2 – 9 человек (23,1%), с КТ 3-4 – 11 человек (36,7%).

Отмечалось увеличение значения $IVRT_m$ более 90 мс у 7,4% пациентов 1-й группы, у 33,3% пациентов 2-й группы и 60% пациентов 3-й группы ($p<0,001$). Такая же тенденция была при изучении значения DTE_m ($p<0,001$).

Показатель S_m уменьшался в сравнении с контрольной группой, однако статистически значимой разницы не выявлено ($p=0,6$).

Показатель МК E/E_m , характеризующий отношение скорости митрального кровотока и скорости движения митрального кольца, оказался $> 8,0$ у 29,6% реабилитантов из 1-й группы, у 20,5% из 2-й группы и у 63,3% из 3-й группы ($p<0,001$). Пациентов со значением показателя МК $E/E_m > 14$ выявлено не было ни в одной группе.

Таким образом, у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечались признаки нарушения диастолической функции левого желудочка. У пациентов с тяжелой степенью течения заболевания (КТ 3-4) нарушения были более выражены, также в этой группе установлено увеличение размера левого предсердия, его индексированного объема, а также повышение систолического давления в легочной артерии, эти данные соответствуют характерным нарушениям расслабления ЛЖ согласно рекомендации ОССН, РКО и РММОТ и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХЧН [28].

Таблица 11

Показатели глобальной диастолической функции левого желудочка на 1-м визите
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
MK E _m , м/с	0,13 [0,11; 0,15]	0,11 [0,09; 0,14]	0,12 [0,10; 0,14]	0,10 [0,09; 0,11]	H=17,5, p= 0,001	U _{k-1} =204,5, p=0,06; U _{k-2} =354,5, p=0,3; U_{k-3}=149,5, p=0,001	U ₁₋₂ =450,5, p=0,3; U ₁₋₃ =316,5, p=0,15; U₂₋₃=353,0, p=0,004
Кол-во пациентов с MK E _m <0,08 (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	4/39 (10,3%)	4/30 (13,3%)	χ ² =4,2, p=0,2	F _{k-1} =1,0, p>0,05; F _{k-2} =0,3, p>0,05; F _{k-3} =0,1, p>0,05	F ₁₋₂ =0,6, p>0,05; F ₁₋₃ =0,4, p>0,05; F ₂₋₃ =0,7, p>0,05
Всего, n = 96 (%)	NaN	9/96 (9,4%)					
MK A _m , м/с	0,08 [0,08; 0,10]	0,10 [0,09; 0,11]	0,10 [0,09; 0,12]	0,10 [0,08; 0,12]	H=4,9, p=0,2	U _{k-1} =213,5, p=0,09; U_{k-2}=297,5, p=0,045; U _{k-3} =231,5, p=0,06	U ₁₋₂ =509,5, p=0,8; U ₁₋₃ =402,5, p=0,9; U ₂₋₃ =565,5, p=0,8
MK E _m /A _m , усл.ед.	1,45 [1,24; 1,87]	1,25 [0,77; 1,66]	1,2 [0,91; 1,42]	1,02 [0,77; 1,1]	H=16,3, p=0,001	U _{k-1} =203,0, p=0,059; U_{k-2}=2451,5, p=0,008; U _{k-3} =104,0, p<0,001	U ₁₋₂ =523,5, p=0,9; U ₁₋₃ =324,0, p=0,2; U₂₋₃=407,5, p=0,03
Кол-во пациентов с MK E _m /A _m <0,8 (%)	0/22 (0%)	8/27 (29,6%)	9/39 (23,1%)	11/30 (36,7%)	χ ² =10,1, p=0,02	F_{k-1}=0,006, p<0,05; F_{k-2}=0,02, p<0,05; F_{k-3}=0,001, p<0,05	χ ² ₁₋₂ =0,09, p=0,8; χ ² ₁₋₃ =0,08, p=0,8; χ ² ₂₋₃ =0,9, p=0,3
Всего, n = 96 (%)	NaN	28/96 (29,2%)					

Продолжение таблицы 11

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
						С группой контроля	Клинических групп между собой
IVRT _m , мс	71,5 [62,0; 80,0]	70,0 [65,0; 80]	72,0 [59,0; 88,0]	88,0 [76,0; 112,0]	H=17,9, p<0,001	U _{k-1} =296,5, p=0,9; U _{k-2} =385,5, p=0,5; U _{k-3} =144,0, p=0,001	U ₁₋₂ =464,0, p=0,4; U ₁₋₃ =184,0, p<0,001; U ₂₋₃ =321,0, p=0,001
Кол-во пациентов с IVRT _m >90 (%)	0/22 (0%)	2/27 (7,4%)	13/39 (33,3%)	18/30 (60,0%)	χ ² =30,0, p<0,001	F _{k-1} =0,5, p>0,05; F _{k-2} =0,002, p<0,05;	χ ² ₁₋₂ =4,7, p=0,03; χ ² ₁₋₃ =15,0, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =4,9, p=0,028
Всего, n = 96 (%)	NaN	33/96 (34,4%)					
DT _{Em} , мс	180,0 [160,5; 189,0]	129,0 [104,5; 158,0]	118,0 [99,0; 124,0]	142,0 [118,0; 172,0]	H=44,9, p<0,001	U _{k-1} =68,5, p<0,001; U _{k-2} =15,5, p<0,001; U _{k-3} =116,0, p=0,002	U ₁₋₂ =366,5, p=0,04; U ₁₋₃ =319,0, p=0,17; U ₂₋₃ =269,0, p<0,001
Кол-во пациентов с DT _{Em} >220 (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN	
Кол-во пациентов с DT _{Em} <160 (%)	0/22 (0%)	20/27 (74,1%)	36/39 (92,3%)	19/30 (63,3%)	χ ² =53,6, p<0,001	χ ² _{k-1} =24,6, p<0,001; χ ² _{k-2} =45,8, p<0,001; χ ² _{k-3} =19,3, p<0,001	F ₁₋₂ =0,08, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =0,3, p=0,6; χ ² ₂₋₃ =7,1, p=0,008
Всего, n = 96 (%)	NaN	75/96 (78,1%)					

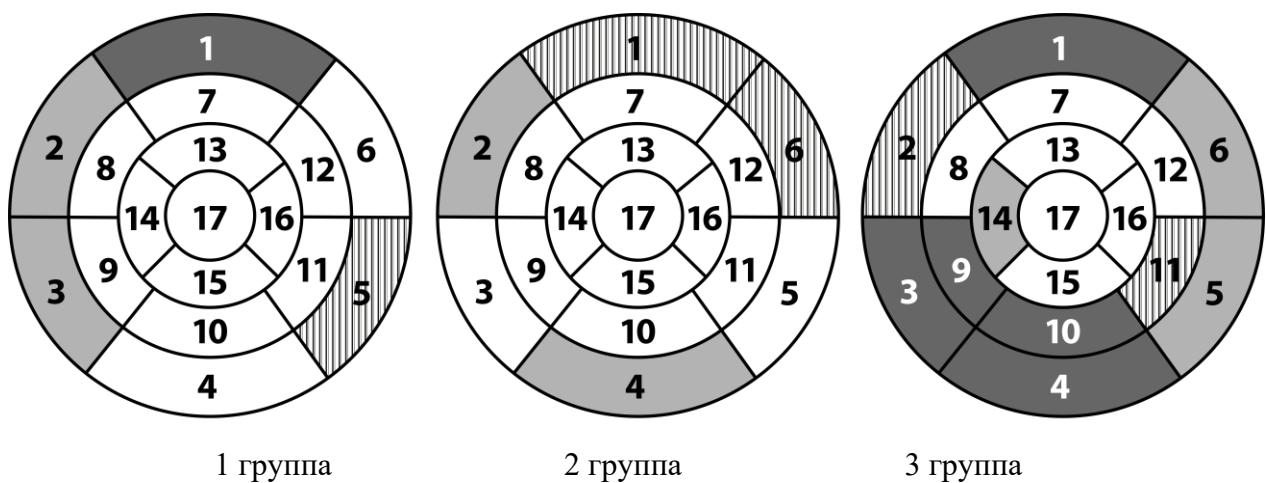
Продолжение таблицы 11

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
S _m , м/с	0,09 [0,08; 0,09]	0,09 [0,08; 0,11]	0,08 [0,08; 0,10]	0,09 [0,07; 0,09]	H=1,7, p=0,6	U _{k-1} =268,5, p=0,6; U _{k-2} =413,5, p=0,8; U _{k-3} =308,5, p=0,7	U ₁₋₂ =512,0, p=0,8; U ₁₋₃ =323,0, p=0,18; U ₂₋₃ =510,5, p=0,4
Кол-во пациентов с S _m >0,18, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN	
Кол-во пациентов с S _m <0,08, n (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	8/39 (20,5%)	8/30 (26,7%)	$\chi^2=6,6$, p=0,09	F _{k-1} =0,06, p>0,05; F_{k-2}=0,04, p<0,05; F_{k-3}=0,02, p<0,05	$\chi^2_{1-2}=0,01, p=0,9;$ $\chi^2_{1-3}=0,2, p=0,7;$ $\chi^2_{2-3}=0,1, p=0,8$
Всего, n = 96 (%)	NaN	21/96 (21,9%)					
MK E\E _m	5,8 [5,0; 6,2]	7,0 [5,9; 8,7]	7,7 [6,6; 8,8]	8,7 [6,5; 9,5]	H=29,3, p<0,001	U _{k-1} =156,0, p=0,004; U _{k-2} =145,0, p<0,001; U _{k-3} =66,0, p<0,001	U ₁₋₃ =448,5, p=0,3; U₁₋₃=243,5, p=0,01; U ₂₋₃ =434,0, p=0,06
Кол-во пациентов с MK E\Em > 14,0, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	0/30 (0%)		NaN	
Кол-во пациентов с MK E\Em > 8,0, n (%)	0/22 (0%)	8/27 (29,6%)	8/39 (20,5%)	19/30 (63,3%)	$\chi^2=27,1$, p<0,001	F _{k-1} =0,006, p<0,05; F_{k-2}=0,04, p<0,05; F_{k-3}=19,3, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=0,3, p=0,6;$ $\chi^2_{1-3}=6,5, p=0,01;$ $\chi^2_{2-3}=13,1, p<0,001$
Всего, n = 96 (%)	NaN	35/96 (36,5%)					

Примечание: MK E_m, см/с – ранняя пиковая диастолическая скорость, изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; MK A_m, см/с – поздняя пиковая диастолическая скорость, изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; MK E_m/A_m, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; S_m – максимальная систолическая скорость медиального фиброзного кольца митрального клапана; IVRT_m, мс – время изоволюметрического расслабления левого желудочка DTE_m, мс – время замедления волны E_m раннего диастолического движения, MK E\Em – отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца.

При изучении регионарной продольной деформации миокарда ЛЖ было отмечено снижение максимального систолического продольного стрейна в большинстве сегментов ЛЖ у реконвалесцентов по сравнению с контрольной группой. Исключением стали срединный переднебоковой (12-й) и верхушечно-боковой (16-й) сегменты ($p=0,5$ и $p=0,05$ соответственно) (таблица 12). Рисунки 5 и 6 иллюстрируют соотношение средних показателей максимального систолического продольного стрейна в сегментах левого желудочка у пациентов клинических групп на визите 1. Можно сделать вывод, что у пациентов с КТ0 и КТ1-2 снижается скорость сегментарного систолического стрейна в базальных нижних сегментах ЛЖ, а у больных с КТ3-4 в базальных, медиальных нижне-перегородочных и нижних сегментах, возможно, это связано с единой васкуляризацией этих сегментов правой коронарной артерией.

При рассмотрении значения максимального систолического продольного стрейна из верхушечной позиции по длинной оси ЛЖ (LAX), из верхушечной 4-камерной позиции (A4C) и из верхушечной 2-камерной позиции (A2C) отмечено аналогичное снижение сократимости с преимущественным снижением процента сократимости и увеличением количества пациентов с такими нарушениями в группах КТ 3-4 ($p<0,001$). Показатель глобального продольного систолического стрейна ЛЖ (AVG) прогрессивно снижался с увеличением степени поражения легочной ткани ($p<0,001$): так, значение AVG $<-18\%$ было отмечено у 22,2% пациентов 1-й группы, 17,9% пациентов 2-й и 53,3% пациентов 3-й. Примечательно снижение показателя ниже -16% у 1 человека 1-й группы (3,7%) и у 6 человек из 3-й (20%).



Примечание: белым цветом обозначены сегменты, в которых было зарегистрировано значение сегментарного систолического стрейна по данным медианы показателей сократимости $> -18\%$, светло-серым – равное -18% , в полоску – $< -18\%$, темно-серый – $\leq -16\%$.

Рисунок 5 – Изображения сегментарного строения ЛЖ с указанием значений AVG по данным медианы показателя у больных через 3 месяца после COVID-19

Таблица 12

Средние значения показателей деформации миокарда левого желудочка у больных через 3 месяца после COVID 19
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования	Kонтрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп		
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой	
Базальные сегменты								
1 сегмент	Значение, %	-20,0 [-19,0; -22,0]	-15,0 [-14,0; -16,0]	-16,0 [-12,0;-18,0]	-15,0 [-14,0;-15,0]	H=43,7, p<0,001	U _{к-1} =20,0, p<0,001; U _{к-2} =80,5, p<0,001; U _{к-3} =15,0, p<0,001	U ₁₋₂ =473,0, p=0,5; U ₁₋₃ =394,5, p=0,9; U ₂₋₃ =517,0, p=0,4
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	0/22 (0%)	25/27 (92,6%)	26/39 (66,7%)	28/30 (93,3%)	$\chi^2=62,0$, p<0,001	$\chi^2_{к-1}=41,6$, p<0,001; $\chi^2_{к-2}=22,9$, p<0,001; $\chi^2_{к-3}=44,5$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=4,7$, p=0,03; F ₁₋₃ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{2-3}=5,6$, p=0,018
	Всего, n = 96 (%)	NaN	79/96 (82,3%)					
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/22 (0%)	18/27 (66,7%)	19/39 (48,7%)	23/30 (76,7%)	$\chi^2=33,5$, p<0,001	$\chi^2_{к-1}=20,4$, p<0,001; $\chi^2_{к-2}=13,4$, p<0,001; $\chi^2_{к-3}=27,2$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=1,4$, p=0,2; $\chi^2_{1-3}=0,3$, p=0,6; $\chi^2_{2-3}=5,6$, p=0,019
	Всего, n = 96 (%)	NaN	60/96 (62,5%)					
2 сегмент	Значение, %	-20,0 [-19,0; -22,0]	-18,0 [-15,0; -19,0]	-18,0 [-16,0; -20,0]	-17,0 [-15,3; -18,3]	H=19,3, p<0,001	U _{к-1} =127,0, p=0,001; U _{к-2} =231,5, p=0,003; U _{к-3} =109,0, p<0,001	U ₁₋₂ =447,5, p=0,3; U ₁₋₃ =397,5, p=0,9; U ₂₋₃ =456,0, p=0,1
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	0/22 (0%)	12/27 (44,4%)	13/39 (33,3%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=20,7$, p<0,001	$\chi^2_{к-1}=10,7$, p=0,002; F _{к-2} =0,002, p<0,05; $\chi^2_{к-3}=17,6$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=0,8$, p=0,4; $\chi^2_{1-3}=1,4$, p=0,2; $\chi^2_{2-3}=4,9$, p=0,028
	Всего, n = 96 (%)	NaN	43/96 (44,8%)					
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	7/39 (17,9%)	8/30 (26,7%)	$\chi^2=10,8$, p=0,014	F _{к-1} =0,001, p<0,05; F _{к-2} =0,04, p<0,05; F _{к-3} =0,02, p<0,05	$\chi^2_{1-2}=2,1$, p=0,15; $\chi^2_{1-3}=0,3$, p=0,6; $\chi^2_{2-3}=0,3$, p=0,6
	Всего, n = 96 (%)	NaN	25/96 (26,0%)					

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
							С группой контроля	Клинических групп между собой
3 сегмент	Значение, %	-20,0 [-19,0; -22,0]	-18,0 [-17,0; -23,0]	-19,0 [-17,5; -22,0]	-14,0 [-13,0; -21,0]	H=15,3, p=0,002	U _{k-1} =218,0, p=0,1; U _{k-2} =357,5, p=0,3; U _{k-3} =156,0, p=0,001	U ₁₋₂ =494,5, p=0,7; U₁₋₃=217,5, p=0,003; U₂₋₃=351,0, p=0,004
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	10/39 (25,6%)	19/30 (63,3%)	$\chi^2=24,5, p<0,001$	F _{k-1} =0,001, p<0,05; F _{k-2} =0,01, p<0,05; $\chi^2_{k-3}=19,3, p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=0,5, p=0,5;$ $\chi^2_{1-3}=3,9, p=0,048;$ $\chi^2_{2-3}=9,9, p=0,002$
	Всего, n = 96 (%)	NaN	39/96 (40,6%)					
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	5/39 (12,8%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=37,2, p<0,001$	F _{k-2} =0,2, p>0,05; $\chi^2_{k-3}=14,5, p<0,001$	F ₁₋₂ =0,07, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=17,5, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=11,3, p<0,001$
	Всего, n = 96 (%)	NaN	21/96 (21,9%)					
4 сегмент	Значение, %	-20,0 [-19,0; -22,0]	-19,0 [-17,0; -20,0]	-18,0 [-17,0; -20,0]	-13,5 [-13,0; -20,5]	H=21,4, p<0,001	U _{k-1} =157,5, p=0,004; U _{k-2} =212,0, p=0,001; U _{k-3} =147,0, p=0,001	U ₁₋₂ =511,0, p=0,8; U₁₋₃=239,5, p=0,008; U₂₋₃=325,5, p=0,002
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	9/27 (33,3%)	12/39 (12,5%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=28,1, p<0,001$	F _{k-1} =0,003, p<0,05; F _{k-2} =0,003, p<0,05; $\chi^2_{k-3}=23,0, p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=0,002, p=0,9;$ $\chi^2_{1-3}=7,7, p=0,006;$ $\chi^2_{2-3}=10,5, p=0,002$
	Всего, n = 96 (%)	NaN	42/96 (43,8%)					
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	2/27 (7,4%)	5/39 (12,8%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=48,9, p<0,001$	F _{k-1} =0,5, p>0,05; F _{k-2} =0,2, p>0,05; $\chi^2_{k-3}=23,0, p<0,001$	F ₁₋₂ =0,7, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=23,1, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=23,6, p<0,001$
	Всего, n = 96 (%)	NaN	28/96 (29,2%)					

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
							С группой контроля	Клинических групп между собой
5 сегмент	Значение, %	-20,0 [-19,0;-22,0]	-17,0 [-16,0;-21,0]	-20,0 [-17,0;-22,0]	-18,0 [-10,0;-19,0]	H=16,4, p=0,001	U _{к-1} =119,0, p<0,001; U _{к-2} =376,0, p=0,4; U _{к-3} =161,5, p=0,002	U ₁₋₂ =331,5, p=0,01; U ₁₋₃ =396,0, p=0,9; U ₂₋₃ =417,0, p=0,04
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	14/27 (51,9%)	12/39 (30,8%)	11/30 (36,7%)	χ ² =15,7, p=0,002	χ ² _{к-1} =13,5, p<0,001; F _{к-2} =0,003, p<0,05; F _{к-3} =0,001, p<0,05	χ ² ₁₋₂ =2,9, p=0,09; χ ² ₁₋₃ =1,3, p=0,3; χ ² ₂₋₃ =0,07, p=0,8
	Всего, n = 96 (%)	NaN		37/96 (38,5%)				
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	2/39 (5,1%)	11/30 (36,7%)	χ ² =24,0, p<0,001	F _{к-1} =1,0, p>0,05; F _{к-2} =0,5, p>0,05; F _{к-3} =0,001, p<0,05	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =7,4, p=0,007; χ ² ₂₋₃ =9,1, p=0,003
	Всего, n = 96 (%)	NaN		14/96 (14,6%)				
6 сегмент	Значение, %	-20,0 [-19,0; -22,0]	-19,0 [-15,5;-19,0]	-17,0 [-16,0; -19,0]	-18,0 [-15,0;-19,0]	H=22,5, p<0,001	U _{к-1} =131,0, p<0,001; U _{к-2} =136,5, p<0,001; U _{к-3} =118,5, p<0,001	U ₁₋₂ =512,5, p=0,9; U ₁₋₃ =380,0, p=0,7; U ₂₋₃ =583,5, p=0,9
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	25/39 (64,1%)	13/30 (43,3%)	χ ² =24,2, p<0,001	F _{к-1} =0,001, p<0,05; χ ² _{к-2} =21,3, p<0,001; χ ² _{к-3} =10,5, p=0,002	χ ² ₁₋₂ =4,7, p=0,03; χ ² ₁₋₃ =0,2, p=0,6; χ ² ₂₋₃ =2,9, p=0,09
	Всего, n = 96 (%)	NaN		48/96 (50,0%)				
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	7/27 (25,9%)	5/39 (12,8%)	9/30 (30,0%)	χ ² =9,7, p=0,02	F _{к-1} =0,01, p<0,05; F _{к-2} =0,2, p>0,05; F _{к-3} =0,007, p<0,05	F ₁₋₂ =0,2, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =0,002, p=0,9; χ ² ₂₋₃ =2,1, p=0,2
	Всего, n = 96 (%)	NaN		21/96 (21,9%)				

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
						С группой контроля	Клинических групп между собой
Срединные сегменты							
7 сегмент	Значение, %	-22,0 [-20,0; -23,0]	-20,0 [-17,5; -20,5]	-19,0 [-15,0;-21,0]	-19,0 [-18,3;-19,0]	H=14,6, p=0,002	U _{k-1} =146,5, p=0,002; U _{k-2} =226,5, p=0,002; U _{k-3} =154,0, p=0,001
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	7/27 (25,9%)	16/39 (41,0%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=19,3$, p<0,001	F _{k-1} =0,01, p<0,05; $\chi^2_{k-2}=10,2$, p=0,002; F _{k-3} =0,5, p>0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		25/96 (26,0%)	$\chi^2_{1-2}=1,0$, p=0,3; F ₁₋₃ =0,07, p>0,05; $\chi^2_{2-3}=8,7$, p=0,004		
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	11/39 (28,2%)	0/30 (0%)	$\chi^2=24,6$, p<0,001	F _{k-2} =0,005, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		11/96 (11,5%)	F ₁₋₂ =0,002, p<0,05; F ₂₋₃ =0,002, p<0,05		
8 сегмент	Значение, %	-22,0 [-20,0; -22,8]	-20,0 [-15,0; -22,0]	-20,0 [-19,0;-23,5]	-19,0 [-18,0;-20,0]	H=9,8, p=0,02	U _{k-1} =201,0, p=0,05; U _{k-2} =396,5, p=0,6; U _{k-3} =184,0, p=0,006
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	3/39 (7,7%)	7/30 (23,3%)	$\chi^2=15,5$, p=0,002	F _{k-1} =0,001, p<0,05; F _{k-2} =0,5, p>0,05; F _{k-3} =0,02, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		20/96 (20,8%)	$\chi^2_{1-2}=6,9$, p=0,009; $\chi^2_{1-3}=0,7$, p=0,4; F ₂₋₃ =0,09, p>0,05		
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	10/27 (37,0%)	1/39 (2,6%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=24,8$, p<0,001	F _{k-1} =0,001, p<0,05; F _{k-2} =1,0, p>0,05; F _{k-3} =0,5, p>0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		13/96 (13,5%)	$\chi^2_{1-2}=0,0003$, p<0,05; $\chi^2_{1-3}=6,2$, p=0,014; F ₂₋₃ =0,6, p>0,05		

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
							С группой контроля	Клинических групп между собой
9 сегмент	Значение, %	-20,5 [-19,0; -22,8]	-22,0 [-18,0; -23,0]	-22,0 [-20,5; -23,5]	-15,5 [-12,3; -18,0]	H=34,6, p<0,001	U _{k-1} =278,0, p=0,7; U _{k-2} =353,5, p=0,3; U_{k-3}=71,0, p<0,001	U ₁₋₂ =458,5, p=0,4; U₁₋₃=163,0, p<0,001; U₂₋₃=159,0, p<0,001;
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	5/39 (12,8%)	19/30 (63,3%)	χ ² =34,9, p<0,001	F _{k-1} =0,06, p>0,05; F _{k-2} =0,2, p>0,05; χ²_{k-3}=19,3, p<0,001	F ₁₋₂ =0,7, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =11,7, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =19,1, p<0,001
	Всего, n = 96 (%)	NaN		29/96 (30,2%)				
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	3/39 (7,7%)	15/30 (50,0%)	χ ² =26,6, p<0,001	F _{k-1} =0,3, p>0,05; χ ² _{k-2} =4,9, p=0,03; χ²_{k-3}=13,6, p<0,001	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =4,9, p=0,03; χ ² ₂₋₃ =13,6, p<0,001
	Всего, n = 96 (%)	NaN		23/96 (23,9%)				
10 сегмент	Значение, %	-21,0 [-20,0; -22,8]	-20,0 [-18,0; -22,0]	-21,0 [-19,0; -23,0]	-14,0 [-10,0;-17,8]	H=40,7, p<0,001	U _{k-1} =205,5, p=0,06; U _{k-2} =392,0, p=0,6; U_{k-3}=48,5, p<0,001	U ₁₋₂ =430,5, p=0,2; U₁₋₃=123,0, p<0,001; U₂₋₃=148,0, p<0,001;
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	6/27 (22,2%)	5/39 (12,8%)	22/30 (73,3%)	χ ² =44,1, p<0,001	F _{k-1} =0,03, p<0,05; F _{k-2} =0,2, p>0,05; χ²_{k-3}=25,0, p<0,001	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =14,9, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =26,1, p<0,001
	Всего, n = 96 (%)	NaN		33/96 (34,4%)				
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	4/39 (10,3%)	16/30 (53,3%)	χ ² =35,8, p<0,001	F _{k-1} =1,0, p>0,05; F _{k-2} =0,3, p>0,05; χ²_{k-3}=14,5, p<0,001	F ₁₋₂ =0,6, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =14,4, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =13,3, p<0,001
	Всего, n = 96 (%)	NaN		21/96 (21,9%)				

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп			
							С группой контроля	Клинических групп между собой		
11 сегмент	Значение, %	-20,5 [-19,0; -22,0]	-20,0 [-19,5; -21,5]	-22,0 [-19,0; -24,0]	-16,0 [-14,3; -18,8]	H=24,6, p<0,001	U _{к-1} =290,5, p=0,9; U _{к-2} =379,0, p=0,5; U _{к-3} =124,0, p<0,001	U ₁₋₂ =468,5, p=0,5; U₁₋₃=146,0, p<0,001; U₂₋₃=262,5, p<0,001;		
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	8/39 (20,5%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=29,4$, p<0,001	F _{к-1} =1,0, p>0,05; F_{к-2}=0,04, p<0,05; $\chi^2_{к-3}=14,4, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=8,1, p=0,005$	F ₁₋₂ =0,07, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=14,4, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=8,1, p=0,005$		
	Всего, n = 96 (%)	NaN		25/96 (26,0%)			F _{к-2} =0,5, p>0,05; F_{к-3}=0,003, p<0,05	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; F₁₋₃=0,0009, p<0,05; $\chi^2_{2-3}=5,7, p=0,017$		
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	10/30 (33,3%)	$\chi^2=21,7$, p<0,001				
	Всего, n = 96 (%)	NaN		13/96 (13,5%)						
12 сегмент	Значение, %	-21,0 [-19,3; -22,0]	-21,0 [-18,0; -22,0]	-20,0 [-19,5; -22,0]	-20,0 [-18,0; -23,0]	H=2,5, p=0,5	U _{к-1} =259,0, p=0,4; U _{к-2} =367,0, p=0,3; U _{к-3} =253,0, p=0,2	U ₁₋₂ =497,5, p=0,7; U ₁₋₃ =352,5, p=0,4; U ₂₋₃ =511,0, p=0,4		
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	2/39 (5,1%)	7/30 (23,3%)	$\chi^2=9,6$, p=0,02	F _{к-1} =0,06, p>0,05; F _{к-2} =0,5, p>0,05; F_{к-3}=0,02, p<0,05	F ₁₋₂ =0,1, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=0,01, p=0,9;$ F₂₋₃=0,03, p<0,05		
	Всего, n = 96 (%)	NaN		14/96 (14,6%)			F _{к-1} =1,0, p>0,05; F _{к-2} =1,0, p>0,05; F _{к-3} =0,07, p>0,05	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; F ₁₋₃ =0,2, p>0,05; F ₂₋₃ =0,08, p>0,05		
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	1/39 (2,6%)	5/30 (16,7%)	$\chi^2=8,6$, p=0,035				
	Всего, n = 96 (%)	NaN		7/96 (7,3%)						

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования	Kонтрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
Апикальные сегменты							
13 сегмент	Значение, %	-20,5 [-19,0; -22,0]	-23,0 [-20,5; -24,0]	-22,0 [-21,0; -25,0]	-19,0 [-17,0; -24,0]	H=13,1, p=0,004	U_{k-1}=182,5, p=0,02; U_{k-2}=257,0, p=0,009; U _{k-3} =266,0, p=0,2
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	4/27 (14,8%)	1/39 (2,6%)	11/30 (36,7%)	$\chi^2=21,2,$ p<0,001	F _{k-1} =0,1, p>0,05; F _{k-2} =1,0, p>0,05; F_{k-3}=0,001, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		16/96 (16,7%)		F₁₋₂=0,2, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=2,5, p=0,1;$ F₂₋₃=11,5, p<0,05	
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=5,9,$ p=0,1	F _{k-3} =0,5, p>0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		2/96 (2,1%)		F ₁₋₃ =0,5, p>0,05; F ₂₋₃ =0,2, p>0,05	
14 сегмент	Значение, %	-20,5 [-20,0; -22,8]	-22,0 [-18,0; -26,0]	-24,0 [-22,0; -25,0]	-18,0 [-14,8; -21,8]	H=23,1, p<0,001	U _{k-1} =283,0, p=0,8; U _{k-2} =228,0, p=0,002; U _{k-3} =175,5, p=0,004
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	0/22 (0%)	6/27 (22,2%)	1/39 (2,6%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=22,9,$ p<0,001	F _{k-1} =0,03, p<0,05; F _{k-2} =1,0, p>0,05; $\chi^2_{k-3}=1,3, p=0,3;$ $\chi^2_{2-3}=13,2, p<0,001$
	Всего, n = 96 (%)	NaN		19/96 (19,8%)			
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 % (%)	0/22 (0%)	2/27 (7,4%)	0/39 (0%)	8/30 (26,7%)	$\chi^2=18,5,$ p<0,001	F _{k-1} =0,5, p>0,05; F_{k-3}=0,015, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		10/96 (10,4%)		F ₁₋₂ =0,2, p>0,05; F ₁₋₃ =0,08, p>0,05; F₂₋₃=0,0007, p<0,05	

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
							С группой контроля	Клинических групп между собой
15 сегмент	Значение, %	-22,0 [-21,0; -24,8]	-22,0 [-21,0; -23,0]	-23,0 [-20,0; -24,5]	-21,0 [-13,0; -22,0]	H=10,9, p=0,012	U _{k-1} =237,5, p=0,2; U _{k-2} =415,0, p=0,8; U _{k-3} =196,0, p=0,01	U ₁₋₂ =452,0, p=0,3; U₁₋₃=261,0, p=0,02; U₂₋₃=356,0, p=0,005
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	0/22 (0%)	3/27 (11,1%)	4/39 (10,3%)	14/30 (46,7%)	$\chi^2=24,2$, p<0,001	F _{k-1} =0,2, p>0,05; F _{k-2} =0,3, p>0,05; $\chi^2_{k-3}=11,8$, p<0,001	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=6,7$, p=0,009; $\chi^2_{2-3}=9,9$, p=0,002
	Всего, n = 96 (%)	NaN		21/96 (21,9%)	$\chi^2=42,0$, p<0,001	F _{k-1} =1,0, p>0,05; $\chi^2_{k-3}=11,8$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=11,4$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=20,0$, p<0,001	
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n(%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	0/39 (0%)			14/30 (46,7%)	
	Всего, n = 96 (%)	NaN		15/96 (15,6%)				
16 сегмент	Значение, %	-22,0 [-19,3; -24,0]	-22,0 [-21,5; -25,0]	-24,0 [-22,0; -24,5]	-21,0 [-16,3; -24,0]	H=7,8, p=0,05	U _{k-1} =236,0, p=0,2; U _{k-2} =348,5, p=0,2; U _{k-3} =250,0, p=0,1	U ₁₋₂ =513,5, p=0,9; U₁₋₃=268,0, p=0,03; U₂₋₃=395,0, p=0,02
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %,n(%)	0/22 (0%)	2/27 (7,4%)	4/39 (10,3%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=20,2$, p<0,001	F _{k-1} =0,5, p>0,05; F _{k-2} =0,3, p>0,05; $\chi^2_{k-3}=9,3$, p=0,003	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=6,5$, p=0,01; $\chi^2_{2-3}=6,8$, p=0,009
	Всего, n = 96 (%)	NaN		18/96 (18,8%)				
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %,n(%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=18,5$, p<0,001	F _{k-3} =0,03, p<0,05	F ₁₋₃ =0,02, p<0,05; F ₂₋₃ =0,005, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		6/96 (6,3%)				

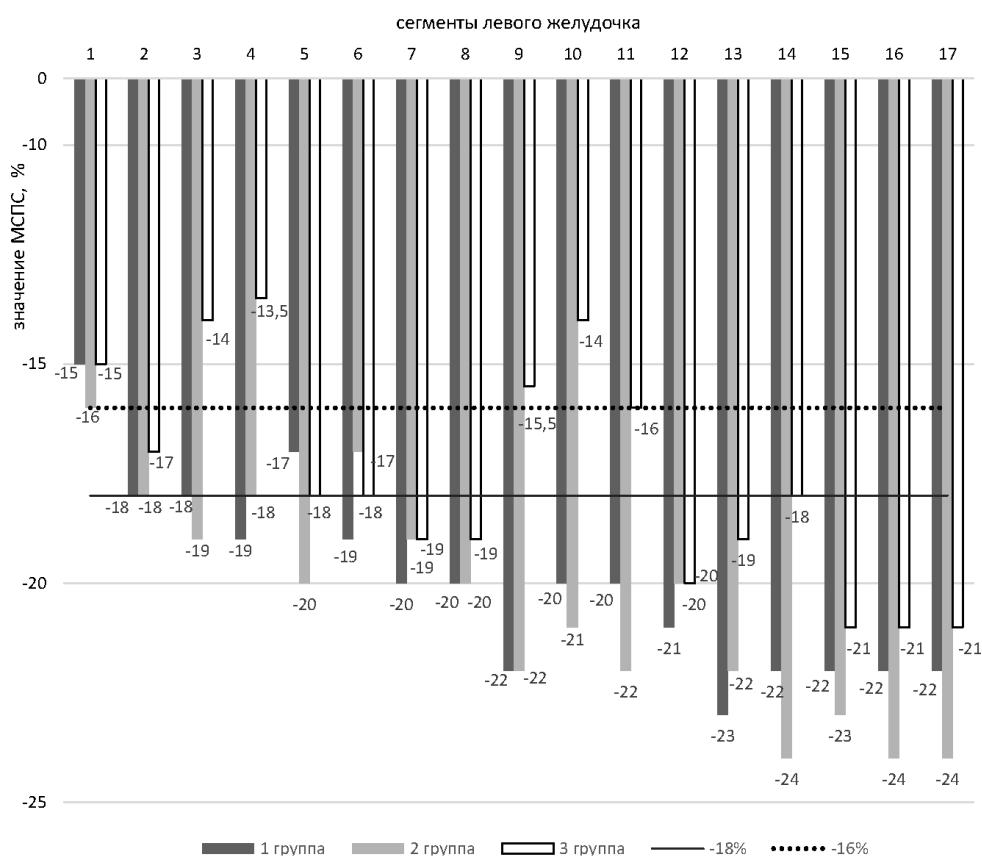
Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
							С группой контроля	Клинических групп между собой
17 сегмент	Значение, %	-26,0 [-25,0; -28,0]	-22,0 [-21,0; -25,0]	-24,0 [-21,5; -25,0]	-21,0 [-14,3; -23,0]	H=31,4, p<0,001	U _{k-1} =124,5, p<0,001; U _{k-2} =208,5, p=0,001; U _{k-3} =73,0, p<0,001	U ₁₋₂ =479,5, p=0,5; U ₁₋₃ =252,0, p=0,014; U ₂₋₃ =287,0, p<0,001;
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n(%)	0/22 (0%)	3/27 (11,1%)	2/39 (5,1%)	10/30 (33,3%)	χ ² =16,8, p<0,001	F _{k-1} =0,2, p>0,05; F _{k-2} =0,5, p>0,05; F _{k-3} =0,003, p<0,05	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; F ₁₋₃ =2,8, p=0,09; F ₂₋₃ =7,5, p=0,007
	Всего, n = 96 (%)	NaN		15/96 (15,6%)				
	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)	10/30 (33,3%)	χ ² =32,0, p<0,001	F _{k-3} =0,003, p<0,05	F ₁₋₃ =0,0009, p<0,05; F ₂₋₃ =0,00009, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		10/96 (10,4%)				
Позиции левого желудочка								
AVG	Значение, %	-25,0 [-21,4; -26,0]	-19,7 [-19,2; -20,8]	-20,0 [-19,0; -20,9]	-17,2 [-17,0; -18,3]	H=42,8, p<0,001	U _{k-1} =107,0, p<0,001; U _{k-2} =137,5, p<0,001, U _{k-3} =24,0, p<0,001	U ₁₋₂ =455,5, p=0,4; U ₁₋₃ =223,0, p=0,004; U ₂₋₃ =274,0, p<0,001
	Кол-во пациентов с AVG<-18%	0/22 (0%)	6/27 (22,2%)	7/39 (17,9%)	16/30 (53,3%)	χ ² =21,6, p<0,001	F _{k-1} =0,03, p<0,05; F _{k-2} =0,04, p<0,05; χ ² _{k-3} = 14,5, p<0,001	χ ² ₁₋₂ = 0,02, p=0,9; χ ² ₁₋₃ = 5,8, p=0,02; χ ² ₂₋₃ = 8,1, p=0,005
	Всего, n = 96 (%)	NaN		29/96 (30,2%)				
	Кол-во пациентов с AVG<-16%	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	0/39 (0%)	6/30 (20,0%)	χ ² =14,7, p=0,003	F _{k-1} =1,0, p>0,05; F _{k-3} =0,03, p<0,05	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; F ₁₋₃ =0,1, p>0,05; F ₂₋₃ =0,005, p<0,05
	Всего, n = 96 (%)	NaN		7/96 (7,3%)				
LAX	Значение, %	-22,0 [-21,0; -23,0]	-19,9 [-18,4; -20,3]	-20,1 [-17,8; -22,3]	-17,9 [-14,3; -20,3]	H=25,6, p<0,001	U _{k-1} =113,0, p<0,001; U _{k-2} =254,0, p=0,008; U _{k-3} =71,5, p<0,001	U ₁₋₂ =480,5, p=0,5; U ₁₋₃ =301,5, p=0,09; U ₂₋₃ =354,0, p=0,005
	Кол-во пациентов с LAX<-18 % (%)	0/22 (0%)	7/27 (25,9%)	10/39 (25,6%)	16/30 (53,3%)	χ ² =18,3, p<0,001	F _{k-1} =0,01, p<0,05; F _{k-2} =0,01, p<0,05; χ ² _{k-3} =14,5, p<0,001	χ ² ₁₋₂ =0,07, p=0,8; χ ² ₁₋₃ =4,4, p=0,04; χ ² ₂₋₃ =5,5, p=0,019
	Всего, n = 96 (%)	NaN		33/96 (34,4%)				
	Кол-во пациентов с LAX<-16 % (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	2/39 (5,1%)	10/30 (33,3%)	χ ² =20,8, p<0,001	F _{k-1} =1,0, p>0,05; F _{k-2} =0,5, p>0,05; F _{k-3} =0,003, p<0,05	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; χ ² ₁₋₃ =6,2, p=0,013; χ ² ₂₋₃ =7,5, p=0,007
	Всего, n = 96 (%)	NaN		13/96 (13,5%)				

Продолжение таблицы 12

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
							С группой контроля	Клинических групп между собой
A4C	Значение, %	-23,0 [-21,3; -24,0]	-19,4 [-18,3; -20,3]	-19,4 [-18,0; -21,9]	-17,1 [-14,2; -19,4]	H=46,8, p<0,001	U _{к-1} =64,0, p<0,001; U _{к-2} =208,5, p=0,001; U _{к-3} =10,0, p<0,001	U ₁₋₂ =444,5, p=0,3; U ₁₋₃ =200,0, p=0,001; U ₂₋₃ =230,0, p<0,001
	Кол-во пациентов с A4C<-18 % (%)	0/22 (0%)	7/27 (25,9%)	9/39 (23,1%)	22/30 (73,3%)	$\chi^2=35,7$, p<0,001	F _{к-1} =0,01, p<0,05; F _{к-2} =0,02, p<0,05; $\chi^2_{к-3}=25,0$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=0,001$, p=0,9; $\chi^2_{1-3}=12,8$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=17,3$, p<0,001
	Всего, n = 96 (%)	NaN		38/96 (39,6%)	$\chi^2=39,2$, p<0,001	$\chi^2_{к-3}=9,3$, p=0,003	$\chi^2_{1-3}=11,4$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=16,2$, p<0,001	
	Кол-во пациентов с A4C<-16 % (%)	0/22 (0%)	0/27 (0%)	0/39 (0%)				12/30 (40,0%)
	Всего, n = 96 (%)	NaN		12/96 (12,5%)				
A2C	Значение, %	-22,0 [-21,3; -23,0]	-20,5 [-17,6; -22,1]	-22,0 [-20,0; -22,3]	-19,5 [-15,5; -20,4]	H=34,1, p<0,001	U _{к-1} =131,5, p=0,001; U _{к-2} =294,0, p=0,04; U _{к-3} =62,0, , p<0,001	U ₁₋₂ =363,5, p=0,03; U ₁₋₃ =251,0, p=0,014; U ₂₋₃ =230,0, p<0,001
	Кол-во пациентов с A2C<-18 % (%)	0/22 (0%)	11/27 (40,7%)	4/39 (10,3%)	14/30 (46,7%)	$\chi^2=23,2$, p<0,001	F _{к-1} =0,0005, p<0,05; F _{к-2} =0,3, p>0,05; $\chi^2_{к-3}=11,8$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=6,8$, p=0,01; $\chi^2_{1-3}=0,2$, p=0,7; $\chi^2_{2-3}=9,8$, p=0,002
	Всего, n = 96 (%)	NaN		29/96 (30,2%)				
	Кол-во пациентов с A2C<-16 % (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	0/39 (0%)	12/30 (40,0%)	$\chi^2=34,7$, p<0,001	F _{к-1} =1,0, p>0,05; $\chi^2_{к-3}=9,3$, p=0,003	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=8,7$, p=0,004; $\chi^2_{2-3}=16,2$, p<0,001
	Всего, n = 96 (%)	NaN		13/96 (13,5%)				

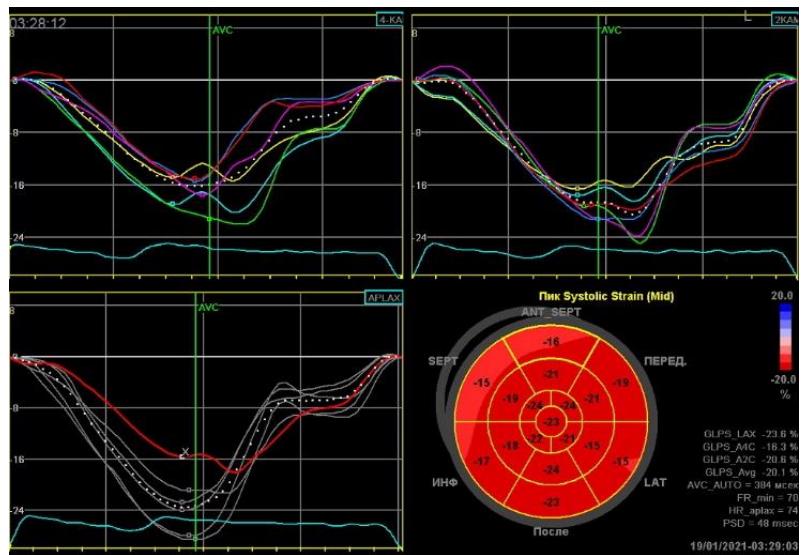
Примечание: МСПС, % – максимальный систолический продольный стрейн; AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; LAX, % – значение продольного стрейна из верхушечной позиции по длинной оси ЛЖ; A2C, % – значение продольного стрейна из верхушечной 2-камерной позиции; A4C, % – значение продольного стрейна из верхушечной 4-камерной позиции.



Примечание: МСПС, % – максимальный систолический продольный стрейн.

Рисунок 6 – Соотношение средних показателей максимального систолического продольного стрейна в сегментах левого желудочка у пациентов клинических групп на 1-м визите с указанием пороговых значений (-18% и -16%)

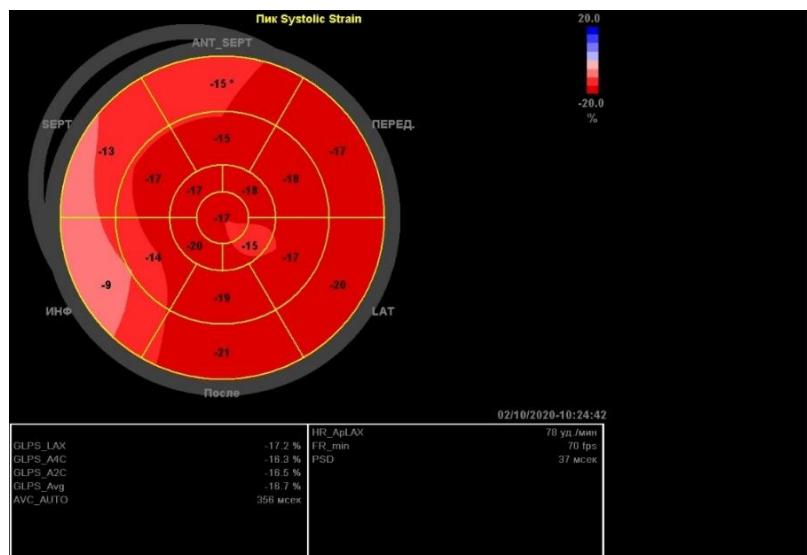
На рисунках 7 и 8 отражены показатели продольного стрейна миокарда в 17 сегментах у пациентов 1-й и 3-й групп через 3 месяца после COVID-19. На рисунке 7 – пример изображения четырехчастного экрана с представлением кривых и показателей продольного стрейна миокарда в 17 сегментах пациента из 1-й группы через 3 месяца после COVID-19, на котором отмечается снижение значения параметра сегментарного систолического стрейна ЛЖ в базальных переднем (1 сегмент), передне-перегородочном (2), нижне-перегородочном (3) и нижнебоковом (5) сегментах, а также срединном нижнебоковом сегменте (11).



Примечание: а – кривые продольного стрейна для 6 сегментов в 4-камерной позиции (A4C);
б – кривые продольного стрейна для 6 сегментов в 2-камерной позиции (A2C);
в – кривые продольного стрейна для 6 сегментов в позиции по длинной оси левого желудочка из верхушечного доступа (LAX); г – значения максимального систолического стрейна для 17 сегментов левого желудочка в виде схемы «бычий глаз».

Рисунок 7 – Пример изображения четырехчастного экрана с представлением кривых и показателей продольного стрейна миокарда в 17 сегментах пациента из 1-й группы через 3 месяца после COVID-19

На рисунке 8 у пациента с КТ-4 отмечается снижение регионарной систолической функции базальных сегментах: переднем (1), передне-перегородочном (2), нижне-перегородочном (3) и переднебоковом (6) сегментах, в срединных сегментах: переднем (7), передне-перегородочном (8), нижне-перегородочном (9) и нижне-боковом (11) сегментах, а также в большинстве апикальных сегментов (13, 15, 16, 17).



Примечание: в первом столбце таблицы отражены показатели для каждой из верхушечных позиций, во втором столбце в первой строке – для всего левого желудочка.

Рисунок 8 – Пример изображения экрана с представлением значения максимального систолического стрейна ЛЖ и глобального систолического стрейна миокарда у пациента из 3-й группы через 3 месяца после COVID-19

Согласно рекомендациям Американского общества ЭХОКГ выявленные участки со сниженными регионарными скоростями соответствуют территории кровоснабжения передней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии и передней нисходящей, возможно, свидетельствуют о нарушении регионарной функции ЛЖ, что является маркером ишемии миокарда [201].

Таким образом, у пациентов с КТ 0 через 3 месяца после перенесенного COVID-19 отмечается снижение регионарной скорости преимущественно в базальных сегментах (переднем и нижне-боковом); у больных с КТ 1-2 также в базальном переднем и переднебоковом сегментах; у пациентов с тяжелым поражением легких отмечаются большие участки поражения, снижается скорость не только базальных, но и медиальных сегментах (ниже-переднеперегородочных и нижних). В апикальных сегментах скорость остается в пределах нормы во всех группах. Также отмечается уменьшение глобальной систолической функции левого желудочка (значимое снижение показателя AVG (-17,2 [-17,0; -18,3] %) и наибольшее количество пациентов с выявленным нарушением (53,3% человек) в группе КТ 3-4 ($p<0,001$)).

3.1.3 Особенности нарушений ритма, длительности интервала QT и вариабельности ритма сердца у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

96 пациентам, пролеченным по поводу новой коронавирусной инфекции, через 95,0 [92,0; 103,0] дней после постановки диагноза провели холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ).

Нарушения ритма сердца по типу наджелудочковой экстрасистолии (НЭС) чаще всего встречались у пациентов 3-й группы (83,3%), всего за сутки было выявлено 124,5 [68,5; 173,5] экстрасистолы, у (43,6%) больных 2-й группы установлено 152 [91,3; 198,4] экстрасистолы, а у (22,2%) пациентов 1-й группы экстрасистолы выявлены в количестве 7,5 [5,75; 9,25] (таблица 13).

Таблица 13

Нарушения ритма у больных, перенесших COVID-19 (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика	
				Критерий χ^2 Пирсона	Попарное сравнение групп
Кол-во пациентов с НЭС, n (%)	6/27 (22,2 %)	17/39 (43,6%)	25/30 (83,3%)	$\chi^2=22,3$, $df=2$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=2,3$, $p=0,1$; $\chi^2_{1-3}=21,4$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=11,2$, $p<0,001$
Всего, n=96	48/96 (50%)				

Примечание: НЭС – наджелудочковые экстрасистолии.

Необходимо отметить, что некоторые пациенты (30% из 2-й группы и 100% из 3-й) во время заболевания принимали гидроксихлорохин. По данным ХМ ЭКГ у всех 30% пациентов 2-й группы, принимавших гидроксихлорохин при лечении COVID-19, на момент 1-го этапа исследования были нарушения ритма сердца. Тогда как все пациенты 3-й группы принимали данный препарат во время лечения заболевания, и только у 83,3% из них возникли аналогичные нарушения.

При изучении желудочковых аритмий через 3 месяца после новой коронавирусной инфекции было установлено, что желудочковая экстрасистолия регистрировалась у 27 переболевших человек (28%), при этом в группе пациентов с тяжелым поражением легочной ткани желудочковые экстрасистолы регистрировались чаще (у 43,3%) в сравнении с другими группами (таблица 14). Редкие желудочковые экстрасистолы встречались практически одинаково во всех группах. Тогда как частые, полиморфные и парные мономорфные желудочковые аритмии встречались у больных 2-й и 3-й групп.

У некоторых пациентов была выявлена неустойчивая наджелудочковая тахикардия, в основном у больных 3-й группы, а впервые выявленная мерцательная аритмия встречалась у 1 пациента 1-й группы и двух больных 3-й группы.

Таблица 14

Частота встречаемости нарушений ритма у больных, перенесших COVID-19

Виды аритмий, n (%)		Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Критерий χ^2 Пирсона, df=2
		1	2	3	
ЖЭ	Общее количество ЖЭ	5/27 (18,5%) 27/96 (28%)	9/39 (23,1%) 27/96 (28%)	13/30 (43,3%)	$\chi^2=5,2$, p=0,08
	Редкие ЖЭ	5/27 (30%)	9/39 (23%)	8/30 (27%)	
	Частые ЖЭ	1/27 (3,7%)	4/39 (10,2%)	5/30 (17%)	
	Полиморфные ЖЭ	0/27 (0%)	1/39 (2,5%)	2/30 (7%)	
	Парные мономорфные	0/27 (0%)	0/39 (0%)	2/30 (7%)	
Неустойчивая наджелудочковая тахикардия		3/27 (11,1%)	2/39 (5,1%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=3,7$, p=0,2
Мерцательная аритмия		0/27 (0%)	1/39 (2,6%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=2,2$, p=0,3

Примечание: ЖЭ – желудочковая экстрасистолия.

Таким образом, у больных через 3 месяца после COVID-19 чаще встречаются наджелудочковые аритмии, причем наибольшее количество выявлено у больных КТ 3-4. Желудочковые аритмии высоких градаций регистрируются у больных КТ 1-2 и КТ 3-4.

При анализе нарушений проводимости сердца в 3-й группе было выявлено увеличение корrigированного интервала QT у 16,7% пациентов ($p=0,043$), атриовентрикулярная блокада встречалась редко и только у больных 2-й, 3-й групп (таблица 15).

Таблица 15

Частота встречаемости нарушений функции проводимости у больных,
перенесших COVID-19

Вид нарушения функции проводимости, n (%)	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Критерий χ^2 Пирсона, df=2
АВ блокада I степени	0/27 (0%)	2/39 (5,1%)	3/30 (10,0%)	$\chi^2=2,9$, $p=0,2$
АВ блокада II степени (Мобитц-2)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=2,1$, $p=0,4$
Удлинение интервала QT	0/27 (0%)	2/39 (5,1%)	5/30 (16,7%)	$\chi^2=6,3$, $p=0,043$

Примечание: АВ блокада – атриовентрикулярная блокада.

Помимо стандартной терапии для пациентов с мерцательной аритмией была рекомендована также антиаритмическая терапия (таб. Metoprololi 0,05 по 1 таблетке 1 раз в день с дальнейшей консультацией кардиолога по месту жительства). Больным, у которых была выявлена мерцательная аритмия, проведена радиочастотная обляция (с положительной динамикой в обоих случаях), у пациента в 1-й группы данное нарушение ритма купировалось самостоятельно. Все пациенты придерживались рекомендаций.

Также представляло интерес изучить вариабельность сердечного ритма у больных перенесших коронавирусную инфекцию (таблица 16). По данным ХМ ЭКГ у пациентов 2-й и 3-й групп отмечалось повышение параметра LF/HF ($p<0,001$), снижение параметра SDNN ($p<0,001$), отражающего общую (суммарную) вариабельность ритма сердца и показателя SDANN (стандартное отклонение средних значений SDNN за 5-минутные сегменты 24-часовой записи) ($p<0,001$) по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Также отмечалось снижение показателя pNN50 (%) ($p<0,001$), свидетельствующего о влиянии парасимпатического отдела ВНС.

Таблица 16

Показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы через 3 месяца после COVID-19
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования	Группа контроля, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n=39	Группа 3 (КТ 3-4), n=30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
LF/HF, усл.ед.	2,8 [2,0; 3,2]	2,2 [2,2; 3,0]	5,9 [3,9; 7,6]	6,0 [4,2; 6,1]	H=67,3, p<0,001	U _{к-1} =255,0, p=0,4; U _{к-2} =63,0, p<0,001; U _{к-3} =56,5, p<0,001	U ₁₋₂ =35,0, p<0,001; U ₁₋₃ =42,0, p<0,001; U ₂₋₃ =579,0, p=0,9
Кол-во пациентов с увеличением LF/HF, n (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	10/39 (25,6%)	12/30 (40%)	χ ² =18,6, p<0,001	χ ² _{к-1} =1,0, p>0,05; χ ² _{к-2} =0,01, p<0,05; χ ² _{к-3} =0,0005, p<0,05	χ ² ₁₋₂ =0,02, p<0,05; χ ² ₁₋₃ =0,001, p<0,05; χ ² ₂₋₃ =0,29, p>0,05
Всего, n=96	NaN	23/96 (23,9%)					
SDNN, мс	222,5 [206,5; 222,8]	178,0 [163,5; 178,2]	127,0 [127,0; 144,1]	112,5 [95,4; 213,1]	H=51,38, p<0,001	U _{к-1} =69,0, p<0,001; U _{к-2} =77,0, p<0,001; U _{к-3} =48,5, p<0,001	U ₁₋₂ =323, p=0,007 U ₁₋₃ =65, <0,001 U ₂₋₃ =46, p<0,001
Кол-во пациентов со снижением SDNN, n (%)	0/22 (0%)	1/27 (3,7%)	10/39 (25,6%)	12/30 (40%)	χ ² =18,6, p<0,001	χ ² _{к-1} =1,0, p>0,05; χ ² _{к-2} =0,01, p<0,05; χ ² _{к-3} =0,0005, p<0,05	χ ² ₁₋₂ =0,02, p<0,05; χ ² ₁₋₃ =0,001, p<0,05; χ ² ₂₋₃ =0,29, p>0,05
Всего, n=96	NaN	23/96 (23,9%)					
SDANN, мс	222,5 [206,5; 222,8]	154,0 [144,7; 157,9]	130,0 [115,3; 130,7]	115,0 [109,6; 216,0]	H=59,9, p<0,001	U _{к-1} =46,0, p<0,001; U _{к-2} =37,0, p<0,001; U _{к-3} =61,5, p<0,001	U ₁₋₂ =323, p =0,007 U ₁₋₃ =115, p <0,001 U ₂₋₃ =105, p =0,001
pNN50, %	34,6 [24,0; 34,6]	21,7 [20,4; 22,3]	8,8 [7,9; 11,8]	4,6 [4,6; 34,9]	H=61,73, p<0,001	U _{к-1} =111,0, p<0,001; U _{к-2} =117,0, p=0,001; U _{к-3} =85, p <0,001	U ₁₋₂ =220, p=0,007 U ₁₋₃ =77, p <0,001 U ₂₋₃ =96, p <0,001

Продолжение таблицы 16

Параметры исследования	Группа контроля, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n=39	Группа 3 (КТ 3-4), n=30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
	к	1	2	3		С группой контроля	Клинических групп между собой
SDNNi	97,5 [92,1; 107,4]	69,0 [64,4; 69,2]	59,0 [53,5; 59,6]	65,5 [59,1; 80,0]	H=57,08, p<0,001	U _{к-1} =67,0, p<0,001 U _{к-2} =80, p<0,001 U _{к-3} =66, p<0,001	U ₁₋₂ =105, p<0,001; U ₁₋₃ =174,0, p=0,01; U ₂₋₃ =195, p<0,002.
RMSSD	78,5 [70,8; 87,0]	46,6 [43,3; 46,4]	30,0 [28,5; 34,8]	39,0 [30,4; 62,6]	H=53,45, p<0,001	U _{к-1} =74,5, p <0,001 U _{к-2} =88, p <0,001 U _{к-3} =62, p <0,001	U ₁₋₂ =105, p<0,001; U ₁₋₃ =74,0, p <0,001; U ₂₋₃ =195, p =0,002.
TINN	978,5 [861,3; 983,7]	890,0 [823,4; 894,6]	573,0 [565,7; 644,9]	629,5 [555,3; 647,7]	H=37,53, p<0,001	U _{к-1} =77,5, p <0,001 U _{к-2} =75, p <0,001 U _{к-3} =66, p <0,001	U ₁₋₂ =105, p<0,001; U ₁₋₃ =74,0, p<0,001; U ₂₋₃ =195, p =0,002.

Примечание: SDNN, мс – суммарная вариабельность сердечного ритма; SDANN, мс – стандартное отклонение средних значений SDNN; pNN50, % – доля последовательных интервалов RR; LF/HF – показатель, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. TINN, мс – метод триангулярной интерполяции гистограммы NN-интервалов, усл.ед. – условные единицы.

3.1.4. Изучение функции эндотелия у пациентов после COVID-19

В последнее время появляется все больше убедительных данных, что SARS-CoV2 является триггером развития эндотелиальной дисфункции и пусковым механизмом возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с этим представляло интерес изучить функцию эндотелия с помощью ультразвуковой допплерографии плечевой артерии с оценкой реакции указанного сосуда на реактивную гиперемию (ЭЗВД, эндотелийзависимая вазодилатация).

У всех включенных в исследование пациентов было получено качественное изображение плечевой артерии, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать эндотелий зависимую вазодилатацию – показатель функционального состояния эндотелия. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 17.

При проведении пробы с реактивной гиперемией в контрольной группе эндотелий зависимая вазодилатация (ЭЗВД) составила 11,1 [10,3; 12,6] %. Нарушение показателя было зарегистрировано у 51% (49/96) реконвалесцентов (ЭЗВД <9% у 45,8% (44/96) и ЭЗВД>13% у 5,2% (5/96) больных). Отмечается значимое уменьшение этого показателя обратно пропорционально увеличению степени тяжести поражения легочной ткани ($p<0,001$). Обращает на себя внимание отсутствие должной степени дилатации плечевой артерии у больных 1-й группы в 18,5% случаев, во 2-й группе – в 46,2% случаев, а в 3-й группе – в 70% случаев. У пациентов 1-й группы в 11,1% случаев встретилось избыточное расширение сосуда, что также рассматривалось как патологическое. Между тем, по частоте встречаемости пациентов с выявленной ЭЗВД > 13% достоверной разницы между исследуемыми группами и в сравнении с контрольной группой выявлено не было.

Коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига прогрессивно снижался с увеличением степени тяжести перенесенного COVID-19 ($p<0,001$). Эти данные свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия у 18,5% пациентов в 1-й группе, во 2-й – у 38,5%, а в 3-й – у 60,0%.

Таким образом, данный метод исследования подтверждает развитие эндотелиальной дисфункции у пациентов через 3 месяца после COVID-19, что, вероятно, повышает риск развития атеросклероза.

Таблица 17

Результаты ультразвуковой допплерографии плечевой артерии у больных через 3 месяца после COVID-19
и у пациентов контрольной группы (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования		Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
			к	1	2		С группой контроля	Клинических групп между собой
Скорость кровотока, см/с	В покое	81,0 [73,0; 85,5]	80,0 [77,5; 82,0]	80,0 [77,0; 82,0]	91,0 [80,3; 94,0]	H=16,8, p=0,001	U _{к-1} =252,0, p=0,4; U _{к-2} =357,5, p=0,3; U _{к-3} =242,0, p=0,1	U ₁₋₂ =509,5, p=0,8; U₁₋₃=188,5, p=0,001; U₂₋₃=265,5, p<0,001
	Проба РГ	106,0 [84,8; 135,5]	103,0 [99,0; 106,0]	100,0 [80,5; 110,0]	100,0 [83,0; 128,3]	H=1,5, p=0,7	U _{к-1} =267,5, p=0,6; U _{к-2} =362,0, p=0,3; U _{к-3} =288,0, p=0,4	U ₁₋₂ =466,5, p=0,4; U ₁₋₃ =368,5, p=0,6; U ₂₋₃ =569,5, p=0,9
Динамическое сравнение двух зависимых групп		Z=-3,3, p=0,001	Z=-4,1, p<0,001	Z=-3,9, p<0,001	Z=-2,1, p=0,037	Критерий Вилкоксона		
Диаметр, мм	В покое	3,8 [3,5; 3,9]	3,8 [3,6; 3,9]	3,8 [3,4; 4,1]	3,9 [3,7; 3,9]	H=0,5, p=0,9	U _{к-1} =258,0, p=0,4; U _{к-2} =400,0, p=0,7; U _{к-3} =302,5, p=0,6	U ₁₋₂ =525,0, p=0,9; U ₁₋₃ =392,0, p=0,8; U ₂₋₃ =578,5, p=0,9
	Проба РГ	4,2 [3,9; 4,4]	4,2 [4,0; 4,4]	4,3 [3,1; 4,7]	4,0 [3,9; 4,3]	H=4,0, p=0,3	U _{к-1} =280,5, p=0,7; U _{к-2} =395,0, p=0,6; U _{к-3} =261,0, p=0,2	U ₁₋₂ =489,0, p=0,6; U ₁₋₃ =292,5, p=0,07; U ₂₋₃ =453,0, p=0,1
Динамическое сравнение двух зависимых групп		Z=-4,3, p<0,001	Z=-4,7, p<0,001	Z=-4,8, p<0,001	Z=-4,8, p<0,001	Критерий Вилкоксона		

Продолжение таблицы 17

Параметры исследования	Контрольная группа, n=22	Группа 1 (КТ 0), n=27	Группа 2 (КТ 1-2), n = 39	Группа 3 (КТ 3-4), n = 30	Тестовая статистика, df=3	Попарное сравнение групп	
						С группой контроля	Клинических групп между собой
ЭЗВД, %	11,1 [10,3; 12,6]	10,5 [9,7; 11,8]	10,3 [4,2; 11,8]	6,2 [2,6; 9,8]	H=25,1, p<0,001	U _{k-1} =247,0, p=0,3; U _{k-2} =270,0, p=0,02; U _{k-3} =59,0, p<0,001	U ₁₋₂ =439,5, p=0,3; U ₁₋₃ =174,5, p<0,001; U ₂₋₃ =392,0, p=0,019
Кол-во пациентов с ЭЗВД > 13%, n (%)	0/22 (0%)	3/27 (11,1%)	2/39 (5,1%)	0/30 (0%)	χ ² =5,5, p=0,1	F _{k-1} =0,2, p>0,05; F _{k-2} =0,5, p>0,05	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; F ₁₋₃ =0,1, p>0,05; F ₂₋₃ =0,5, p>0,05
Кол-во пациентов с ЭЗВД < 9%, n (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	18/39 (46,2%)	21/30 (70,0%)	χ ² =32,2, p<0,001	F _{k-1} =0,1, p>0,05; χ ² _{k-2} =12,3, p<0,001; χ ² _{k-3} =24,2, p<0,001	χ ² ₁₋₂ =4,2, p=0,04; χ ² ₁₋₃ =15,2, p<0,001; χ ² ₂₋₃ =3,9, p=0,048
τ ₀	4,4 [3,7; 4,9]	4,2 [3,8; 4,4]	4,1 [3,8; 4,5]	4,7 [4,2; 4,9]	H=11,0, p=0,012	U _{k-1} =231,5, p=0,2; U _{k-2} =360,0, p=0,3; U _{k-3} =280,5, p=0,4	U ₁₋₂ =511,0, p=0,8; U ₁₋₃ =189,5, p=0,001; U ₂₋₃ =375,0, p=0,01
τ ₁	5,1 [4,2; 6,3]	4,9 [4,4; 5,4]	5,0 [3,9; 5,9]	5,1 [4,1; 6,3]	H=0,7, p=0,9	U _{k-1} =262,0, p=0,5; U _{k-2} =381,0, p=0,5; U _{k-3} =315,0, p=0,8	U ₁₋₂ =526,0, p=0,9; U ₁₋₃ =381,0, p=0,7; U ₂₋₃ =549,0, p=0,7
Динамическое сравнение двух зависимых групп	Z=-2,6, p=0,01	Z=-2,9, p=0,004	Z=-2,8, p=0,005	Z=-1,1, p=0,3	Критерий Вилкоксона		
Критерий K	0,65 [0,37; 0,77]	0,15 [0,1; 0,37]	0,02 [-0,43; 0,09]	-0,095 [-0,39; 0,09]	H=45,3, p<0,001	U _{k-1} =98,0, p<0,001; U _{k-2} =57,5, p<0,001; U _{k-3} =81,5, p<0,001	U ₁₋₂ =234,0, p<0,001; U ₁₋₃ =180,0, p<0,001; U ₂₋₃ =572,5, p=0,88
Кол-во пациентов с K ≤ 0, n (%)	0/22 (0%)	5/27 (18,5%)	15/39 (38,5%)	18/30 (60,0%)	χ ² =24,1, p<0,001	F _{k-1} =0,06, p>0,05; F _{k-2} =0,0005, p<0,05; χ ² _{k-3} =17,6, p<0,001	χ ² ₁₋₂ =2,1, p=0,2; χ ² ₁₋₃ =10,2, p=0,002; χ ² ₂₋₃ =3,2, p=0,08

Примечание: Критерий Вилкоксона в программе SPSS автоматически преобразуется в величину Z (z-score); ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; Проба РГ – реактивной гиперемии; τ₀ – исходное напряжение сдвига на эндотелии; τ₁ – напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии; критерий K – коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

3.2. Результаты проведенного исследования пациентов в динамике через 6, 12 месяцев и 3 года после COVID-19

3.2.1. Анализ клинической картины пациентов в динамике

В динамике количество человек, участвующих в исследовании, уменьшилось в связи с отказом пациентов от проведения исследования по личным причинам. Среди выбывших пациентов нет умерших или с ухудшением общего состояния. На 2-м и 3-м визитах общее количество человек составило 86 пациентов на каждом из этапов (1-я группа – 25 человек (29% от общего числа), 2-я группа – 33 человека (38%) и 3-я группа – 28 человек (33%)), а на 4-м визите – 41 человек (1-я группа – 15 человек (36%), 2-я и 3-я группы – по 13 человек (32%) в каждой). Соотношение количества человек на 2-м, 3-м и 4-м этапах исследования отражено на рисунке 9.



Рисунок 9 – Соотношение количества человек в клинических группах на разных этапах исследования

Всем пациентам, отмечавшим неприятные ощущения и перебои в работе сердца, а также одышку на 1-м визите, был рекомендован прием капс. Meldonii 0,5 внутрь по 1 капсуле 2 раза в день, в первой половине дня и не позже 17 ч, независимо от приема пищи, в течение 21 дня. Все пациенты соблюдали предложенное лечение.

В динамике отмечается снижение частоты встречаемости клинических симптомов (таблица 18), описанных ранее в таблице 8. На 4-м визите сохраняются единичные упоминания утомляемости, перебоев в работе сердца и снижения памяти, большинство из которых определены у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания.

Таблица 18

Клиническая симптоматика заболевания у пациентов в динамике

Симптомы		1	2	3	Тестовая статистика	
		Группа 1 (КТ 0), n (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n (%)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Сухой кашель	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	5/39 (12,8%)	26/30 (86,7%)	$\chi^2=60,2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,07$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=43,0$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=37,4$, $p<0,001$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	16/28 (57,1%)	$\chi^2=40,7$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-3}=17,8$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=22,7$, $p<0,001$
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	6/28 (21,4%)	$\chi^2=13,4$, $p=0,002$	$F_{1-3}=0,02$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,007$, $p<0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=10,0 , p=0,007	Q=30,0 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=15,0 , p=0,002	Q=30,8 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
Одышка при умеренной физической нагрузке (ЧДД >22 в мин)	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	19/39 (48,7%)	25/30 (83,3%)	$\chi^2=39,9$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=16,2$, $p<0,001$; $\chi^2_{1-3}=36,8$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=8,8$, $p=0,004$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	10/33 (30,3%)	20/28 (71,4%)	$\chi^2=30,2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,003$, $p<0,05$; $\chi^2_{1-3}=25,7$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=10,3$, $p=0,002$
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	8/33 (24,2%)	12/28 (42,9%)	$\chi^2=13,6$, $p=0,002$	$F_{2-3}=0,008$, $p<0,05$; $\chi^2_{1-3}=11,5$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=1,6$, $p=0,2$
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=18,7 , p<0,001	Q=19,9 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=27,1 , p<0,001	Q=36,3 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
Головокружение	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	13/30 (43,3%)	$\chi^2=23,0$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=12,8$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=10,2$, $p=0,002$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)	NaN	
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=6,0 , p=0,05	Q=26,0 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	

Продолжение таблицы 18

Симптомы		1	2	3	Тестовая статистика	
		Группа 1 (КТ 0), n (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n (%)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Головокружение	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=9,0, p=0,029	Q=39,0, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
Слабость, повышенная утомляемость	Визит 1 (через 3 мес.)	2/27 (7,4%)	23/39 (58,9%)	30/30 (100%)	$\chi^2=49,9,$ $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=18,0, p<0,001;$ $\chi^2_{1-3}=49,5, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=13,8, p<0,001$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	15/33 (45,5%)	20/28 (71,4%)	$\chi^2=28,4,$ $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=13,1, p<0,001;$ $\chi^2_{1-3}=25,7, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=4,2, p=0,04$
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	10/33 (30,3%)	12/28 (42,9%)	$\chi^2=13,4,$ $p=0,002$	$F_{1-2}=0,003, p<0,05;$ $\chi^2_{1-3}=11,5, p<0,001;$ $F_{2-3}=0,4, p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	Q=4,0, p=0,14	Q=19,9, p<0,001	Q=24,0, p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	$\chi^2=2,2,$ $p=0,3$	$F=0,5, p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	Q=6,0, p=0,11	Q=32,6, p<0,001	Q=33,3, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
Перебои в работе сердца	Визит 1 (через 3 мес.)	1/27 (3,7%)	7/39 (17,9%)	9/30 (30,0%)	$\chi^2=6,7,$ $p=0,035$	$F_{1-2}=0,13, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,01, p<0,05;$ $\chi^2_{2-3}=0,8, p=0,4$
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/25 (4%)	1/33 (3%)	3/28 (10,7%)	$\chi^2=1,8,$ $p=0,4$	$F_{1-2}=1,0, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,6, p>0,05;$ $F_{2-3}=0,3, p>0,05$
	Визит 3 (через 12 мес.)	1/25 (4%)	1/33 (3%)	3/28 (10,7%)	$\chi^2=1,8,$ $p=0,4$	$F_{1-2}=1,0, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,6, p>0,05;$ $F_{2-3}=0,3, p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=12,0, p=0,002	Q=12,0, p=0,002	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	1/15 (6,7%)	1/13 (7,7%)	1/13 (7,7%)	$\chi^2=0,02,$ $p=0,9$	$F=1,0, p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=18,0, p<0,001	Q=18,0, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	

Продолжение таблицы 18

Симптомы		1	2	3	Тестовая статистика	
		Группа 1 (КТ 0), n (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n (%)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Тахикардия (ЧСС >90 уд./мин)	Визит 1 (через 3 мес.)	2/27 (7,4%)	12/39 (30,8%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=24,9$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=3,9$, $p=0,049$; $\chi^2_{1-3}=23,1$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=10,5$, $p<0,001$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	1/33 (3%)	2/28 (7,1%)	$\chi^2=2,0$, $p=0,4$	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,5$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,6$, $p>0,05$
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=4,0, $p=0,14$	Q=22,2 , $p<0,001$	Q=38,4 , $p<0,001$		Критерий Кокрена, st=2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=6,0, $p=0,11$	Q=33,3 , $p<0,001$	Q=34,2 , $p<0,001$		Критерий Кокрена, st=3
Артериальная гипертензия (САД \geq 140 мм рт. ст. и/или ДАД \geq 90 мм рт. ст.)	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	2/39 (5%)	3/30 (10%)	$\chi^2=2,9$, $p=0,2$	$F_{1-2}=0,5$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,2$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,6$, $p>0,05$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, $p=0,14$	Q=6,0, $p=0,05$		Критерий Кокрена, st=2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=6,0, $p=0,11$	Q=9,0 , $p=0,029$		Критерий Кокрена, st=3
Боли/ дискомфорт в области сердца	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	4/39 (10,3%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=6,1$, $p=0,048$	$F_{1-2}=0,13$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,02$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,3$, $p>0,05$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=8,0 , $p=0,018$	Q=12,0 , $p=0,002$		Критерий Кокрена, st=2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13(0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=12,0 , $p=0,007$	Q=18,0 , $p<0,001$		Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 18

Симптомы		1	2	3	Тестовая статистика	
		Группа 1 (КТ 0), n (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n (%)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Боли в суставах, миалгии	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	3/30 (10%)	$\chi^2=2,7$, p=0,3	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,2$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=6,0, p=0,05	Q=6,0, p=0,05		Критерий Кокрена, st=2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=9,0, p=0,029	Q=9,0, p=0,029		Критерий Кокрена, st=3
Головные боли	Визит 1 (через 3 мес.)	2/27 (7,4%)	10/39 (25,6%)	13/30 (43,3%)	$\chi^2=9,5$, p=0,009	$F_{1-2}=0,1$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=7,7$, p=0,006 ; $\chi^2_{2-3}=1,7$, $p=0,2$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	5/33 (15,2%)	5/28 (17,9%)	$\chi^2=4,7$, p=0,09	$F_{1-2}=0,06$ $p>0,05$; $F_{1-3}=0,05$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	2/33 (6,1%)	2/28 (7,1%)	$\chi^2=1,8$, p=0,4	$F_{1-2}=0,5$ $p>0,05$; $F_{1-3}=0,5$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	Q=4,0, p=0,14	Q=12,3, p<0,002	Q=17,6, p<0,001		Критерий Кокрена, st=2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=6,0, p=0,11	Q=20,6, p<0,001	Q=28,0, p<0,001		Критерий Кокрена, st=3
Тошнота, рвота, диарея/запоры	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	1/39 (2,6%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=2,2$, p=0,3	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,5$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,6$, $p>0,05$
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33(0%)	0/28 (0%)		NaN
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=2,0, p=0,4	Q=4,0, p=0,14		Критерий Кокрена, st=2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=3,0, p=0,4	Q=6,0, p=0,1		Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 18

Симптомы		1	2	3	Тестовая статистика	
		Группа 1 (КТ 0), n (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n (%)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Выпадение волос, ломкость	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	1/39 (2,5%)	1/30 (3,3%)	$\chi^2=0,8$, p=0,7	$F_{1-2}=1,0$, p>0,05; $F_{1-3}=1,0$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	1/33 (3%)	1/28 (3,6%)	$\chi^2=0,9$, p=0,7	$F_{1-2}=1,0$, p>0,05; $F_{1-3}=1,0$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	1/33 (3%)	1/28 (3,6%)	$\chi^2=0,9$, p=0,7	$F_{1-2}=1,0$, p>0,05; $F_{1-3}=1,0$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	NaN	NaN	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	NaN	$Q=3,0$, p=0,4	Критерий Кокрена, st=3	
Снижение памяти	Визит 1 (через 3 мес.)	1/27 (3,7%)	3/39 (7,7%)	2/30 (6,7%)	$\chi^2=0,4$, p=0,8	$F_{1-2}=0,6$, p>0,05; $F_{1-3}=1,0$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 2 (через 6 мес.)	8/25 (32%)	10/33 (30,3%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=0,2$, p=0,9	$\chi^2_{1-2}=0,02$ p=0,9; $\chi^2_{1-3}<0,001$, p=0,9; $\chi^2_{2-3}=0,03$, p=0,9
	Визит 3 (через 12 мес.)	5/25 (20%)	10/33 (30,3%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=1,6$, p=0,4	$\chi^2_{1-2}=0,3$, p=0,6; $\chi^2_{1-3}=0,9$, p=0,3; $\chi^2_{2-3}=0,03$, p=0,9
	Оценка значимости динамических изменений	Q=10,6 , p=0,005	Q=14,0 , p=0,001	Q=16,0 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	3/15 (20%)	5/13 (38,5%)	6/13 (46,2%)	$\chi^2=2,3$, p=0,3	$F_{1-2}=0,4$, p>0,05; $F_{1-3}=0,2$, p>0,05; $\chi^2_{2-3}<0,001$, p=1,0
	Оценка значимости динамических изменений	Q=13,9 , p=0,003	Q=17,5 , p=0,001	Q=18,9 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
Нарушение сна	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=6,9$, p=0,03	$F_{1-2}=0,3$, p>0,05; F₁₋₃=0,02 , p<0,05; $F_{2-3}=0,2$, p>0,05
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	3/28 (10,7%)	$\chi^2=6,4$, p=0,04	$F_{1-3}=0,2$, p>0,05; $F_{2-3}=0,09$, p>0,05
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	3/28 (10,7%)	$\chi^2=6,4$, p=0,04	$F_{1-3}=0,2$, p>0,05; $F_{2-3}=0,09$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	$Q=6,0$, p=0,05	$Q=6,0$, p=0,05	Критерий Кокрена, st=2	

Продолжение таблицы 18

Симптомы		1	2	3	Тестовая статистика	
		Группа 1 (КТ 0), n (%)	Группа 2 (КТ 1-2), n (%)	Группа 3 (КТ 3-4), n (%)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
Нарушение сна	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=9,0, p=0,029	Q=12,0, p=0,007	Критерий Кокрена, st=3	
Нарушение восприятия вкуса/запаха	Визит 1 (через 3 мес.)	23/27 (85,2%)	30/39 (76,9%)	27/30 (90,0%)	$\chi^2=2,2$, p=0,3	$\chi^2_{1-2}=0,3$, p=0,6; $F_{1-3}=0,7$, p>0,05; $\chi^2_{2-3}=1,2$, p=0,3
	Визит 2 (через 6 мес.)	20/25 (80%)	30/33 (90,1%)	23/28 (82,1%)	$\chi^2=1,6$, p=0,5	$F_{1-2}=0,27$, p>0,05; $F_{1-3}=1,0$, p>0,05; $F_{2-3}=0,5$, p>0,05
	Визит 3 (через 12 мес.)	5/25 (20%)	7/33 (21,2%)	5/28 (17,9%)	$\chi^2=0,1$, p=0,9	$\chi^2_{1-2}=0,05$, p=0,8; $F_{1-3}=1,0$, p>0,05; $\chi^2_{2-3}<0,001$, p=0,9
	Оценка значимости динамических изменений	Q=31,0, p<0,001	Q=46,0, p<0,001	Q=37,5, p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	Q=36,8, p<0,001	Q=30,6, p<0,001	Q=31,3, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
Парестезии	Визит 1 (через 3 мес.)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	3/30 (10%)	$\chi^2=2,7$, p=0,3	$F_{1-2}=0,3$, p>0,05; $F_{1-3}=0,2$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 2 (через 6 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)	NaN	
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=6,0, p=0,05	Q=6,0, p=0,05	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)	NaN	
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=9,0, p=0,029	Q=9,0, p=0,029	Критерий Кокрена, st=3	

Примечания: ЧСС, ударов в минуту – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений в минуту; САД, мм рт. ст. – sistолическое артериальное давление; ДАД, мм рт. ст. – диастолическое артериальное давление.

Также отмечалась положительная динамика по данным инструментальных исследований, что будет рассмотрено ниже.

3.2.2. Анализ кардиогемодинамических показателей в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции

С целью анализа отдаленных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции (наблюдение в течение 3 лет) мы оценили параметры кардиогемодинамики, которые были нарушены через 3 месяца после COVID-19 (таблица 19).

Значение индексированного объема левого желудочка динамически почти не изменилось в течение исследования ($p<0,05$), однако количество человек значимо уменьшилось в каждой группе. Так, в 1-й группе через 3 года не было выявлено ни одного пациента с увеличением данного показателя ($p=0,003$), во 2-й группе – через год количество снизилось с 30,8% до 27,3% ($p=0,008$), а через 3 года – до 15,4% ($p<0,001$). Также на момент 1-го этапа исследования ИОЛП составил в 3-й группе 29,0 [28,0; 35,5] мл/м² и был увеличен (ИОЛП > 28 мл/м²) у 66,7% пациентов этой группы, а значимо увеличен (ИОЛП > 34 мл/м²) – у 26,7%. Через 3 года индексированный объем желудочка статистически значимо не изменился, однако в динамике количество пациентов с увеличением объема ЛП уменьшилось: сохранилось увеличение ИОЛП > 28 мл/м² у 8 из 13 человек (61,5%) этой группы ($p=0,002$), а значимо увеличение ИОЛП > 34 мл/м² – у 3 из 13 человек (23,1%) ($p=0,005$). Необходимо отметить, что пациенты с выявлением увеличением левого предсердия на 1-м визите посещали последующие визиты: 7 человек из 1-й группы и 12 человек из 2-й группы посетили все четыре визита, 20 человек из 3-й группы – пришли на 2 и 3 визит, и 13 из них – на 4-й визит.

Значение систолического давления в легочной артерии значимо снизилось только во 2-й группе уже через год (на 12%) ($p=0,04$). А количество пациентов с выявлением увеличением давления значимо уменьшилось во всех группах: так, в 1-й группе через 3 года не было отмечено ни одного пациента с данной патологией ($p=0,001$), в 3-й группе – количество сократилось через год с 66,7% до 57,1% ($p=0,018$) и до 53,8% через 3 года ($p<0,001$).

При анализе отношений пиковых диастолических скоростей МК E/A, отношений диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана (показатель скрытой диастолической дисфункции, МК E_m/A_m), а также отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца (индекс наполнения, МК E\E_m) в динамике необходимо отметить снижение количества пациентов с выявленными нарушениями в каждой группе. Стоит также отметить, что все пациенты с выявленной ДДЛЖ на 1-м этапе участвовали в дальнейших трех этапах.

Между тем, отмечается также нарастание глобального систолического стрейна ЛЖ. У пациентов в 1-й группе через год прирост составил 20,8% ($p<0,001$) (на 1-м этапе показатель AVG составил 19,7% и оказался сниженным у 22,2% пациентов, тогда как на 3-м этапе составил 23,8%

и оказался сниженным у 16% пациентов). Данный параметр через 3 года был в рамках нормы у всех лиц 1-й группы. У больных 2-й группы через 3 года отмечается прирост AVG на 13% ($p=0,02$) (через 3 месяца AVG снижен у 19% больных, через 3 года ни у кого ($p=0,001$)). Зарегистрировано увеличение глобального систолического стрейна ЛЖ в 3-й группе на 13,4% через год ($p=0,047$) (через 3 месяца AVG снижен у 53% больных, через год у 29% ($p<0,001$)).

Таблица 19

Совокупный анализ важных статистически значимых эхокардиографических параметров на контрольных визитах

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2
Визит 1 (через 3 мес.)	ИОЛП, мл/м ²	27,0 [25,0; 28,5]	26,0 [21,5; 29,5]	29,0 [28,0; 35,5]	H=17,9, p<0,001
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 28 мл/м ² , n (%)	7/27 (25,9%)	12/39 (30,8%)	20/30 (66,7%)	χ²=12,4, p=0,003
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 34 мл/м ² , n (%)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	8/30 (26,7%)	χ²=10,9, p=0,005
Визит 2 (через 6 мес.)	ИОЛП, мл/м ²	27,0 [25,0; 28,0]	26,0 [25,0; 32,0]	29,5 [28,0; 36,0]	H=12,7, p=0,002
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 28 мл/м ² , n (%)	5/25 (20,0%)	15/33 (45,5%)	19/28 (67,9%)	χ²=12,2, p=0,003
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 34 мл/м ² , n (%)	0/25 (0%)	6/33 (18,2%)	8/28 (28,6%)	χ²=8,1, p=0,018
Визит 3 (через 12 мес.)	ИОЛП, мл/м ²	27,0 [25,0; 28,0]	26,0 [25,0; 29,0]	29,0 [28,0; 34,5]	H=18,9, p<0,001
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 28 мл/м ² , n (%)	4/25 (16,0%)	9/33 (27,3%)	17/28 (60,7%)	χ²=12,9, p=0,002
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 34 мл/м ² , n (%)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	7/28 (25,0%)	χ²=15,8, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений		χ ² =3,4, p=0,19	χ ² =2,1, p=0,36	χ ² =4,0, p=0,14	Критерий Фридмана, df=2
		Q=4,7, p=0,09	Q=9,6, p=0,008	Q=4,7, p=0,09	Критерий Кокрена (ИОЛП > 28), st=2
		NaN	Q=9,0, p=0,01	Q=2,0, p=0,4	Критерий Кокрена (ИОЛП > 34), st=2
Визит 4 (через 3 года)	ИОЛП, мл/м ²	27,0 [25,5; 28,0]	26,0 [22,0; 26,0]	29,0 [24,0; 34,0]	H=4,73, p=0,09
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 28 мл/м ² , n (%)	0/15 (0%)	2/13 (15,4%)	8/13 (61,5%)	χ²=15,1, p<0,001
	Кол-во пациентов с ИОЛП > 34 мл/м ² , n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	3/13 (23,1%)	χ²=6,9, p=0,03
Оценка значимости динамических изменений		χ ² =1,2, p=0,8	χ ² =3,3, p=0,34	χ ² =1,1, p=0,8	Критерий Фридмана, df=3
		Q=14,2, p=0,003	Q=37,7, p<0,001	Q=15,0, p=0,002	Критерий Кокрена (ИОЛП > 28), st=3
		NaN	Q=14,1, p=0,003	Q=12,8, p=0,005	Критерий Кокрена (ИОЛП > 34), st=3

Продолжение таблицы 19

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2
Визит 1 (через 3 мес.)	СДЛА, мм рт.ст.	34,0 [34,0; 36,0]	34,0 [30,0; 35,0]	37,0 [34,3; 41,8]	H=18,2, p<0,001
	Кол-во пациентов с СДЛА > 35 мм рт.ст., n (%)	6/27 (22,2%)	9/39 (23,1%)	20/30 (66,7%)	$\chi^2=17,2, p<0,001$
Визит 2 (через 6 мес.)	СДЛА, мм рт.ст.	32,0 [29,0; 35,0]	33,0 [30,0; 35,0]	36,0 [30,0; 37,0]	H=7,7, p=0,021
	Кол-во пациентов с СДЛА > 35 мм рт.ст., n (%)	6/25 (24,0%)	6/33 (18,2%)	16/28 (57,1%)	$\chi^2=11,6, p=0,003$
Визит 3 (через 12 мес.)	СДЛА, мм рт.ст.	30,0 [30,0; 35,0]	30,0 [27,0; 33,0]	36,0 [29,0; 37,0]	H=6,3, p=0,043
	Кол-во пациентов с СДЛА > 35 мм рт.ст., n (%)	5/25 (20,0%)	6/33 (18,2%)	16/28 (57,1%)	$\chi^2=12,8, p=0,002$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=2,8, p=0,3$	$\chi^2=6,5, p=0,04$	$\chi^2=4,9, p=0,09$	Критерий Фридмана, df=2
		Q=2,0, p=0,4	Q=6,0, p=0,05	Q=8,0, p=0,018	Критерий Кокрена, st=2
Визит 4 (через 3 года)	СДЛА, мм рт.ст.	30,0 [29,0; 35,0]	30,0 [27,0; 33,0]	37,0 [34,0; 41,0]	H=7,06, p=0,029
	Кол-во пациентов с СДЛА > 35 мм рт.ст., n (%)	0/15 (0%)	3/13 (23,1%)	7/13 (53,8%)	$\chi^2=10,9, p=0,005$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=4,9, p=0,2$	$\chi^2=2,0, p=0,6$	$\chi^2=4,6, p=0,2$	Критерий Фридмана, df=3
		Q=15,6, p=0,001	Q=12,0, p=0,007	Q=18,0, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 19

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2
Визит 1 (через 3 мес.)	МК Е/А	1,29 [1,10; 1,44]	1,20 [1,09; 1,42]	1,10 [0,90; 1,22]	H=4,4, p=0,1
	Кол-во пациентов с МК Е/А <1, n (%)	2/27 (7,4%)	8/39 (20,5%)	11/30 (36,7%)	$\chi^2=7,2, p=0,028$
Визит 2 (через 6 мес.)	МК Е/А	1,1 [1,0; 1,3]	1,1 [1,1; 1,3]	1,1 [0,98; 1,4]	H=0,2, p=0,9
	Кол-во пациентов с МК Е/А <1, n (%)	2/25 (8,0%)	3/33 (9,1%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=9,6, p=0,009$
Визит 3 (через 12 мес.)	МК Е/А	1,0 [1,0; 1,3]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,3]	H=5,2, p=0,07
	Кол-во пациентов с МК Е/А <1, n (%)	1/25 (4,0%)	3/33 (9,1%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=7,7, p=0,02$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=8,9, p=0,012$	$\chi^2=11,5, p=0,003$	$\chi^2=0,3, p=0,8$	Критерий Фридмана, df=2
		Q=2,0, p=0,4	Q=10,0, p=0,007	Q=4,7, p=0,09	Критерий Кокрена, st=2
Визит 4 (через 3 года)	МК Е/А	1,0 [1,0; 1,3]	1,0 [1,0; 1,1]	1,0 [0,9; 1,3]	H=1,9, p=0,4
	Кол-во пациентов с МК Е/А <1, n (%)	0/15 (0%)	1/13 (7,7%)	4/13 (30,8%)	$\chi^2=6,5, p=0,039$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=3,9, p=0,3$	$\chi^2=4,9, p=0,2$	$\chi^2=0,1, p=0,9$	Критерий Фридмана, df=3
		Q=4,7, p=0,2	Q=15,3, p=0,002	Q=15,0, p=0,002	Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 19

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2
Визит 1 (через 3 мес.)	E _m /A _m	1,25 [0,77; 1,66]	1,2 [0,91; 1,42]	1,02 [0,77; 1,1]	H=21,9, p<0,001
	Кол-во пациентов с МК E _m /A _m <0,8, n (%)	8/27 (29,6%)	9/39 (23,1%)	11/30 (36,7%)	$\chi^2=1,5, p=0,5$
Визит 2 (через 6 мес.)	Значение	1,2 [1,2; 1,5]	1,1 [1,08; 1,4]	1,0 [0,9; 1,3]	H=12,4, p=0,002
	Кол-во пациентов с МК E _m /A _m <0,8, n (%)	1/25 (4,0%)	3/33 (9,1%)	5/28 (17,9%)	$\chi^2=2,8, p=0,3$
Визит 3 (через 12 мес.)	E _m /A _m	1,2 [1,1; 1,3]	1,08 [0,9; 1,3]	0,9 [0,9; 0,94]	H=22,2, p<0,001
	Кол-во пациентов с МК E _m /A _m <0,8, n (%)	0/25 (0%)	3/33 (9,1%)	4/28 (14,3%)	$\chi^2=3,7, p=0,2$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=0,2, p=0,9$	$\chi^2=4,0, p=0,1$	$\chi^2=0,9, p=0,6$	Критерий Фридмана, df=2
		Q=14,3, p=0,001	Q=12,0, p=0,002	Q=12,3, p=0,002	Критерий Кокрена, st=2
Визит 4 (через 3 года)	E _m /A _m	1,2 [1,15; 1,4]	1,2 [1,1; 1,2]	1,05 [0,9; 1,1]	H=10,5, p=0,005
	Кол-во пациентов с МК E _m /A _m <0,8, n (%)	0/15 (0%)	2/13 (15,4%)	3/13 (23,1%)	$\chi^2=3,6, p=0,2$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=1,2, p=0,8$	$\chi^2=2,0, p=0,6$	$\chi^2=4,0, p=0,3$	Критерий Фридмана, df=3
		Q=21,5, p<0,001	Q=17,6, p=0,001	Q=18,6, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 19

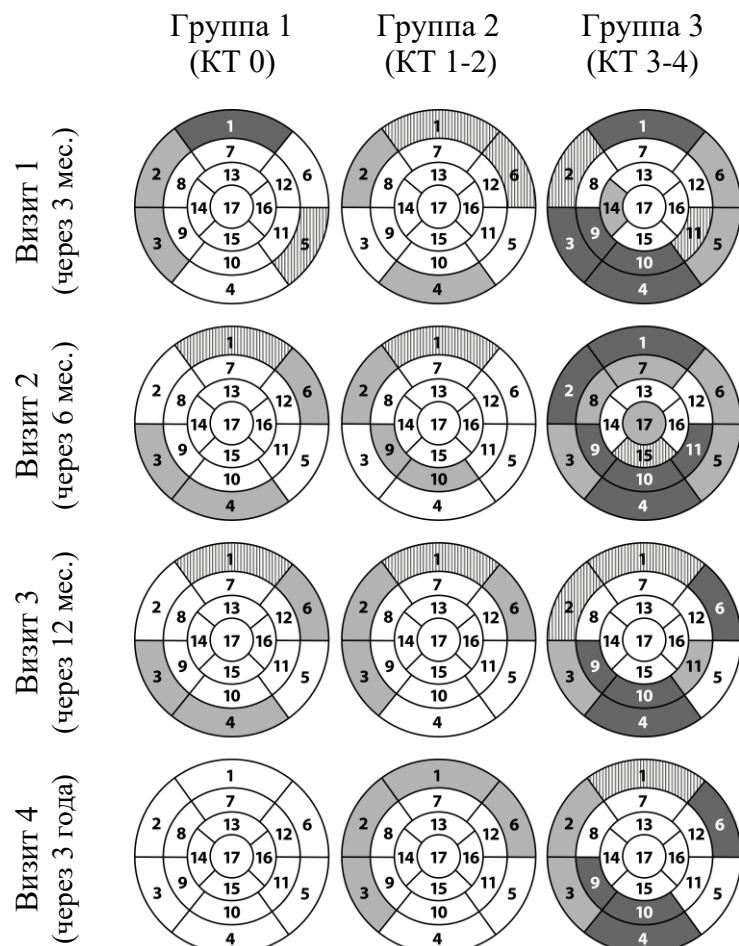
Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2
Визит 1 (через 3 мес.)	AVG, %	-19,7 [-19,2; -20,8]	-20,0 [-19,0; -20,9]	-17,2 [-17,0; -18,3]	H=15,9, p<0,001
	Кол-во пациентов с AVG<-18%, n (%)	6/27 (22,2%)	7/39 (17,9%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=11,2, p=0,005$
	Кол-во пациентов с AVG<-16%, n (%)	1/27 (3,7%)	0/39 (0%)	6/30 (20,0%)	$\chi^2=10,7, p=0,004$
Визит 2 (через 6 мес.)	AVG, %	-21,8 [-20,8; -23,8]	-20,4 [-20,0; -20,8]	-17,25 [-17,0; -20,4]	H=15,6, p<0,001
	Кол-во пациентов с AVG<-18%, n (%)	4/25 (16,0%)	7/33 (21,2%)	16/28 (57,1%)	$\chi^2=12,9, p=0,002$
	Кол-во пациентов с AVG<-16%, n (%)	1/25 (4,0%)	0/33 (0%)	4/28 (14,3%)	$\chi^2=5,9, p=0,054$
Визит 3 (через 12 мес.)	AVG, %	-23,8 [-21,8; -23,8]	-20,6 [-20,0; -20,6]	-19,5 [-16,0; -23,8]	H=14,3, p=0,001
	Кол-во пациентов с AVG<-18%, n (%)	4/25 (16,0%)	5/33 (15,2%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=2,0, p=0,4$
	Кол-во пациентов с AVG<-16%, n (%)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	2/28 (7,1%)	$\chi^2=4,2, p=0,1$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=17,5, p<0,001$	$\chi^2=0,8, p=0,7$	$\chi^2=6,1, p=0,047$	Критерий Фридмана, df=2
		Q=4,0, p=0,1	Q=4,0, p=0,1	Q=16,0, p<0,001	Критерий Кокрена, st=2
		Q=2,0, p=0,4	NaN	Q=6,0, p=0,05	Критерий Кокрена, st=2
Визит 4 (через 3 года)	AVG, %	-23,8 [-22,8; -25,0]	-22,6 [-21,0; -23,0]	-21,0 [-17,0; -22,6]	H=13,5, p=0,001
	Кол-во пациентов с AVG<-18%, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	5/13 (38,5%)	$\chi^2=12,3, p=0,003$
	Кол-во пациентов с AVG<-16%, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	2/13 (15,4%)	$\chi^2=4,5, p=0,1$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=21,1, p<0,001$	$\chi^2=9,6, p=0,022$	$\chi^2=4,9, p=0,2$	Критерий Фридмана, df=3
		Q=12,7, p=0,005	Q=17,1, p=0,001	Q=19,3, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3
		Q=3,0, p=0,4	NaN	Q=9,4, p=0,02	Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 19

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2
Визит 1 (через 3 мес.)	МК E\Em	7,0 [5,9; 8,65]	7,7 [6,55; 8,8]	8,7 [6,48; 9,48]	H=29,3, p<0,001
	Кол-во пациентов с МК E\Em > 8,0, n (%)	8/27 (29,6%)	14/39 (35,9%)	19/30 (63,3%)	$\chi^2=7,8, p=0,02$
Визит 2 (через 6 мес.)	МК E\Em	7,1 [6,36; 9,1]	7,5 [6,4; 9,0]	7,78 [7,36; 10,0]	H=4,9, p=0,08
	Кол-во пациентов с МК E\Em > 8,0, n (%)	8/25 (32,0%)	12/33 (36,4%)	13/28 (46,4%)	$\chi^2=1,3, p=0,5$
Визит 3 (через 12 мес.)	МК E\Em	7,2 [6,9; 8,0]	7,0 [6,0; 8,18]	7,58 [7,5; 9,0]	H=9,7, p=0,008
	Кол-во пациентов с МК E\Em > 8,0, n (%)	6/25 (24,0%)	10/33 (30,3%)	12/28 (42,9%)	$\chi^2=2,3, p=0,3$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=1,4, p=0,5$	$\chi^2=4,5, p=0,1$	$\chi^2=0,2, p=0,9$	Критерий Фридмана, df=2
		Q=4,0, p=0,1	Q=6,0, p=0,05	Q=12,3, p=0,002	Критерий Кокрена, st=2
Визит 4 (через 3 года)	МК E\Em	7,0 [7,0; 8,0]	7,0 [6,4; 8,0]	7,6 [7,0; 7,8]	H=1,8, p=0,4
	Кол-во пациентов с МК E\Em > 8,0, n (%)	0/15 (0%)	1/13 (7,7%)	3/13 (23,1%)	$\chi^2=4,3, p=0,1$
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=1,3, p=0,7$	$\chi^2=1,9, p=0,6$	$\chi^2=2,0, p=0,6$	Критерий Фридмана, df=3
		Q=19,8, p<0,001	Q=28,4, p<0,001	Q=27,4, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3

Примечание: ИОЛП, мл/м² – индексированный объем левого предсердия, мм; СДЛА, мм рт.ст. – sistолическое давление в легочной артерии; МК E/A, усл. ед. – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; МК Em/Am, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; AVG, % – глобальный продольный sistолический стрейн ЛЖ; МК E\Em – отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца.

При оценке динамических изменений сегментарного максимального систолического стрейна левого желудочка (таблица 20, рисунок 10) показано, что наиболее значимые изменения были отмечены в базальных сегментах (1-6 сегменты ЛЖ), тогда как апикальные сегменты (13-17 сегменты) почти не были затронуты. В 1-й и 2-й группах через 1 год продолжает сохраняться снижение сегментарной скорости в базальном переднем сегменте (1), между тем через 3 года отмечается полное восстановление сократимости по всему объему миокарда. У больных в 3-й группе сохраняется в течение трех лет снижение сегментарной скорости в базальных нижнем (4) и переднебоковом (6), срединных нижне-перегородочном (9) и нижнем (10) сегментах ЛЖ менее -16%, а в базальном переднем (1) – менее -18%. Также достоверно восстановилось не только значение сегментарного максимального систолического стрейна в динамике, но и снизилось количество пациентов с выявленным нарушением в каждой из исследуемых групп, особенно заметна положительная динамика через 3 года после перенесенного заболевания.



Примечание: белым цветом обозначены сегменты, в которых было зарегистрировано значение сегментарного систолического стрейна $> -18\%$, светло-серый – равное -18% , в полоску – $< -18\%$, темно-серый – $\leq -16\%$.

Рисунок 10 – Схематичные изображения 17-сегментарного строения левого желудочка с указанием сегментарного систолического стрейна у больных на контрольных визитах

Таблица 20

Динамические изменения сегментарного максимального систолического стрейна некоторых сегментов левого желудочка
в исследуемых группах (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, $df=2$	Сравнение групп между собой
1 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-15,0 [-14,0; -16,0]	-16,0 [-12,0; -18,0]	-15,0 [-14,0; -15,0]	$H=0,8$, $p=0,7$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	25/27 (92,6%)	26/39 (66,7%)	28/30 (93,3%)	$\chi^2=11,0$, $p=0,005$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	18/27 (66,7%)	19/39 (48,7%)	23/30 (76,7%)	$\chi^2=5,9$, $p=0,05$
	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-17,0 [-15,0; -18,0]	-17,0 [-16,0; -17,0]	-15,0 [-15,0; -17,0]	$H=7,7$, $p=0,02$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	15/25 (60,0%)	26/33 (78,8%)	23/28 (82,1%)	$\chi^2=3,9$, $p=0,1$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	3/25 (12,0%)	3/33 (9,1%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=19,2$, $p<0,001$
Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-17,0 [-15,0; -18,0]	-17,0 [-16,0; -18,0]	-17,0 [-15,0; -24,0]	$H=2,1$, $p=0,3$	$U_{1-2}=339,0$, $p=0,2$; $U_{1-3}=277,0$, $p=0,2$; $U_{2-3}=432,5$, $p=0,7$
	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	15/25 (60,0%)	14/33 (42,4%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=1,9$, $p=0,4$	$\chi^2_{1-2}=1,8$, $p=0,2$; $\chi^2_{1-3}=0,2$, $p=0,6$; $\chi^2_{2-3}=0,8$, $p=0,4$

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой
		1	2	3		
1 сегмент	Визит 3 (через 12 мес.)	Количество пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	3/25 (12,0%)	3/33 (9,1%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=8,1$, $p=0,018$
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=14,3$, $p=0,001$	$\chi^2=9,3$, $p=0,009$	$\chi^2=16,2$, $p<0,001$	Критерий Фридмана, df=2
			$Q=20,0$ $p<0,001$	$Q=24,0$ $p<0,001$	$Q=19,8$ $p<0,001$	Критерий Q (МСПС <-18%, st=2)
			$Q=30,0$, $p<0,001$	$Q=32,0$ $p<0,001$	$Q=19,8$ $p<0,001$	Критерий Q (МСПС <-16%, st=2)
	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-19,0 [-18,0; -19,5]	-18,0 [-17,0; -21,0]	-17,0 [-15,0; -24,0]	H=2,0, $p=0,4$
		Количество пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	3/15 (20,0%)	6/13 (46,2%)	9/13 (69,2%)	$\chi^2=6,9$, $p=0,03$
		Количество пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	4/13 (30,8%)	$\chi^2=9,5$, $p=0,009$
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=23,6$, $p<0,001$	$\chi^2=5,6$, $p=0,1$	$\chi^2=11,0$, $p=0,012$	Критерий Фридмана, df=3
			$Q=36,0$, $p<0,001$	$Q=21,0$ $p<0,001$	$Q=12,0$ $p=0,007$	Критерий Q (МСПС <-18%, st=3)
			$Q=35,4$, $p<0,001$	$Q=29,8$ $p<0,001$	$Q=21,6$ $p<0,001$	Критерий Q (МСПС <-16%, st=3)

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой	
		1	2	3			
2 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-18,0 [-15,0; -19,0]	-18,0 [-16,0; -20,0]	-17,0 [-15,3; -18,3]	H=2,5, p=0,3	U ₁₋₂ =458,5, p=0,1; U ₁₋₃ =397,5, p=0,9; U ₂₋₃ =456,0, p=0,1
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	12/27 (44,4%)	13/39 (33,3%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=4,9$, p=0,09	$\chi^2_{1-2}=0,8$, p=0,4; $\chi^2_{1-3}=1,4$, p=0,2; $\chi^2_{2-3}=4,9$, p=0,028
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	10/27 (37,0%)	7/39 (17,9%)	8/30 (26,7%)	$\chi^2=3,0$, p=0,2	$\chi^2_{1-2}=2,1$, p=0,15; $\chi^2_{1-3}=0,3$, p=0,6; $\chi^2_{2-3}=0,3$, p=0,6
	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-20,0 [-16,0; -22,0]	-18,0 [-18,0; -22,0]	-16,0 [-11,0; -18,0]	H=24,8, p<0,001	U ₁₋₂ =400,0, p=0,8; U ₁₋₃ =124,0, p<0,001; U ₂₋₃ =155,0, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	9/25 (36,0%)	8/33 (24,3%)	20/28 (71,4%)	$\chi^2=14,5$, p<0,001	$\chi^2_{1-2}=0,5$, p=0,5; $\chi^2_{1-3}=6,7$, p=0,01; $\chi^2_{2-3}=13,6$, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	2/25 (8,0%)	2/33 (6,1%)	13/28 (46,4%)	$\chi^2=19,0$, p<0,001	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=7,8$, p=0,006; $\chi^2_{2-3}=11,2$, p<0,001
	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-21,0 [-20,0; -23,0]	-18,0 [-18,0; -19,0]	-17,0 [-14,0; -21,3]	H=13,9, p=0,001	U ₁₋₂ =170,5, p<0,001; U ₁₋₃ =207,5, p=0,01; U ₂₋₃ =371,0, p=0,2
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	5/25 (20,0%)	8/33 (24,2%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=8,5$, p=0,015	$\chi^2_{1-2}=0,004$, p=0,9; $\chi^2_{1-3}=4,9$, p=0,026; $\chi^2_{2-3}=5,6$, p=0,019
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	1/25 (4,0%)	0/33 (0%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=19,8$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=6,3$, p=0,013; F ₂₋₃ =0,0002, p<0,05

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой	
		1	2	3			
2 сегмент	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=14,2, p=0,001$	$\chi^2=0,02, p=0,9$	$\chi^2=4,9, p=0,09$	Критерий Фридмана, df=2		
		$Q=10,6, p=0,005$	$Q=10,0, p=0,007$	$Q=7,6, p=0,02$	Критерий Q (МСПС<-18%, st=2)		
		$Q=16,2, p<0,001$	$Q=11,1, p=0,004$	$Q=7,6, p=0,02$	Критерий Q (МСПС<-16%, st=2)		
	Визит 4 (через 3 года)	Значение, % -19,0 [-19,0; -21,0]	-18,0 [-17,0; -18,0]	-18,0 [-16,0; -21,0]	$H=8,8, p=0,012$	$U_{1-2}=29,0, p=0,001;$ $U_{1-3}=60,0, p=0,08;$ $U_{2-3}=84,0, p=0,9$	
	Визит 4 (через 3 года)	Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%) 1/15 (6,7%)	4/13 (30,8%)	6/13 (46,2%)	$\chi^2=5,7, p=0,06$	$F_{1-2}=0,2, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,03, p<0,05;$ $F_{2-3}=0,5, p>0,05$	
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%) 0/15 (0%)	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	$\chi^2=2,2, p=0,3$	$F_{1-3}=0,5, p>0,05$ $F_{2-3}=0,5, p>0,05$	
	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=11,7, p=0,009$	$\chi^2=0,3, p=0,9$	$\chi^2=7,1, p=0,07$	Критерий Фридмана, df=3		
		$Q=24,3, p<0,001$	$Q=18,1, p<0,001$	$Q=21,0, p<0,001$	Критерий Q (МСПС<-18%, st=3)		
		$Q=24,7, p<0,001$	$Q=17,1, p=0,001$	$Q=24,6, p<0,001$	Критерий Q (МСПС<-16%, st=3)		
3 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, % -18,0 [-17,0; -23,0]	-19,0 [-17,5; -22,0]	-14,0 [-13,0; -21,0]	$H=11,2, p=0,004$	$U_{1-2}=494,5, p=0,7;$ $U_{1-3}=217,5, p=0,003;$ $U_{2-3}=341,0, p=0,004$	
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%) 10/27 (37,0%)	10/39 (25,6%)	19/30 (63,3%)	$\chi^2=10,2, p=0,007$	$\chi^2_{1-2}=0,5, p=0,5;$ $\chi^2_{1-3}=3,9, p=0,048;$ $\chi^2_{2-3}=9,9, p=0,002$	
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%) 0/27 (0%)	5/39 (12,8%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=26,8, p<0,001$	$F_{1-2}=0,07, p>0,05;$ $\chi^2_{1-3}=17,5, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=11,3, p<0,001$	

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой	
3 сегмент	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-18,0 [-17,0; -19,0]	-19,0 [-17,0; -21,0]	-18,0 [-14,0; -21,0]	H=4,1, p=0,1	U₁₋₂=278,0, p=0,03; U₁₋₃=337,0, p=0,8; U₂₋₃=371,0, p=0,2
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	10/25 (40,0%)	10/33 (30,3%)	13/28 (46,4%)	$\chi^2=1,7,$ p=0,4	$\chi^2_{1-2}=0,2, p=0,6;$ $\chi^2_{1-3}=0,2, p=0,6;$ $\chi^2_{2-3}=1,7, p=0,2$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	3/25 (12,0%)	4/33 (12,1%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=6,7,$ p=0,036	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=2,8, p=0,09;$ $\chi^2_{2-3}=3,5, p=0,06$
	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-18,0 [-17,0; -19,0]	-18,0 [-18,0; -19,0]	-18,0 [-16,8; -18,0]	H=16,2, p<0,001	U₁₋₂=340,0, p=0,2; U₁₋₃=217,5, p=0,013; U₂₋₃=196,0, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	10/25 (40,0%)	5/33 (15,2%)	13/28 (46,4%)	$\chi^2=7,6,$ p=0,02	$\chi^2_{1-2}=3,4, p=0,07;$ $\chi^2_{1-3}=0,2, p=0,6;$ $\chi^2_{2-3}=5,7, p=0,02$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/25 (0%)	2/33 (6,1%)	6/28 (21,4%)	$\chi^2=7,9,$ p=0,02	F ₁₋₂ =0,5, p>0,05; F₁₋₃=0,02, p<0,05; F ₂₋₃ =0,1, p>0,05
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=6,2, p=0,046$	$\chi^2=2,2, p=0,3$	$\chi^2=0,8, p=0,7$	Критерий Фридмана, df=2		
		Q=0,0, p=1,0	Q=10,0, p=0,007	Q=12,0, p=0,002	Критерий Q (МСПС<-18%, st=2)		
		Q=6,0, p=0,5	Q=4,7, p=0,09	Q=15,2, p=0,001	Критерий Q (МСПС<-16%, st=2)		

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Значение, %	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой
			1	2	3		
3 сегмент	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-19,0 [-18,0; -19,0]	-18,0 [-18,0; -19,0]	-18,0 [-17,0; -18,0]	H=11,9, p=0,003	U ₁₋₂ =94,5, p=0,9; U ₁₋₃ =27,0, p=0,001; U ₂₋₃ =39,0, p=0,013
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	1/15 (6,7%)	2/13 (15,4%)	6/13 (46,2%)	$\chi^2=6,8$, p=0,034	F ₁₋₂ =0,6, p>0,05; F ₁₋₃ =0,03, p<0,05; F ₂₋₃ =0,1, p>0,05
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	$\chi^2=2,2$, p=0,3	F ₁₋₃ =0,5, p>0,05 F ₂₋₃ =0,5, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=10,8$, p=0,013		$\chi^2=2,2$, p=0,5	$\chi^2=1,9$, p=0,6	Критерий Фридмана, df=3	
		Q=27,0, p<0,001		Q=19,3, p<0,001	Q=21,0, p<0,001	Критерий Q (МСПС <-18%, st=3)	
		Q=9,0, p=0,029		Q=10,4, p=0,015	Q=24,3, p<0,001	Критерий Q (МСПС <-16%, st=3)	
4 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-19,0 [-17,0; -20,0]	-18,0 [-17,0; -20,0]	-13,5 [-13,0; -20,5]	H=11,4, p=0,003	U ₁₋₂ =511,0, p=0,8; U ₁₋₃ =239,5, p=0,008; U ₂₋₃ =325,5, p=0,002
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	9/27 (33,3%)	12/39 (12,5%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=12,3$, p=0,003	$\chi^2_{1-2}=0,002$, p=0,9; $\chi^2_{1-3}=7,7$, p=0,006; $\chi^2_{2-3}=10,5$, p=0,002
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	2/27 (7,4%)	5/39 (12,8%)	21/30 (70,0%)	$\chi^2=35,4$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,7, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=23,1$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=23,6$, p<0,001
	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-18,0 [-17,0; -19,0]	-20,0 [-16,0; -22,0]	-16,0 [-16,0; -22,0]	H=5,6, p=0,06	U ₁₋₂ =290,5, p=0,05; U ₁₋₃ =272,5, p=0,2; U ₂₋₃ =337,5, p=0,06
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	10/25 (40,0%)	11/33 (33,3%)	20/28 (71,4%)	$\chi^2=9,6$, p=0,009	$\chi^2_{1-2}=0,06$, p=0,8 $\chi^2_{1-3}=5,3$, p=0,02; $\chi^2_{2-3}=8,8$, p=0,004
							111

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой
4 сегмент	Визит 2 (через 6 мес.)	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	2/25 (8,0%)	3/33 (9,1%)	5/28 (17,9%)	$\chi^2=1,6$, $p=0,5$
	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-18,0 [-17,0; -19,0]	-19,0 [-18,0; -20,0]	-16,0 [-16,0; -18,0]	$H=31,4$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	9/25 (36,0%)	6/33 (18,2%)	20/28 (71,4%)	$\chi^2=18,1$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	2/25 (8,0%)	0/33 (0%)	5/28 (17,9%)	$\chi^2=6,5$, $p=0,04$
	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=2,2$, $p=0,3$	$\chi^2=6,7$, $p=0,03$	$\chi^2=2,3$, $p=0,3$	Критерий Фридмана, df=2	
		$Q=2,0$, $p=0,4$	$Q=10,3$, $p=0,006$	$Q=2,0$, $p=0,4$	Критерий Q (МСПС <-18%, st=2)	
		$Q=0,0$, $p=1,0$	$Q=7,6$, $p=0,02$	$Q=32,0$, $p<0,001$	Критерий Q (МСПС <-16%, st=2)	
	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-19,0 [-18,5; -19,0]	-19,0 [-19,0; -20,0]	-16,0 [-16,0; -17,0]	$H=20,9$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 % (%)	1/15 (6,7%)	3/13 (23,1%)	12/13 (92,3%)	$\chi^2=23,5$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	3/13 (23,1%)	$\chi^2=6,9$, $p=0,03$
	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=7,0$, $p=0,07$	$\chi^2=3,6$, $p=0,3$	$\chi^2=0,9$, $p=0,8$	Критерий Фридмана, df=3	
		$Q=23,4$, $p<0,001$	$Q=20,3$, $p<0,001$	$Q=3,0$, $p=0,4$	Критерий Q (МСПС <-18%, st=3)	
		$Q=3,0$, $p=0,4$	$Q=12,0$, $p=0,007$	$Q=23,6$, $p<0,001$	Критерий Q (МСПС <-16%, st=3)	

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой	
		1	2	3			
5 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-17,0 [-16,0; -21,0]	-20,0 [-17,0; -22,0]	-18,0 [-10,0; -19,0]	H=7,4, p=0,024	U ₁₋₂ =331,5, p=0,01; U ₁₋₃ =396,0, p=0,9; U ₂₋₃ =417,0, p=0,04
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	14/27 (51,9%)	12/39 (30,8%)	11/30 (36,7%)	$\chi^2=3,1$, p=0,2	$\chi^2_{1-2}=2,9$, p=0,09; $\chi^2_{1-3}=1,3$, p=0,3; $\chi^2_{2-3}=0,07$, p=0,8
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	1/27 (3,7%)	2/39 (5,1%)	11/30 (36,7%)	$\chi^2=17,1$, p<0,001	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=7,4$, p=0,007; $\chi^2_{2-3}=9,1$, p=0,003
	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-19,0 [-17,0; -20,0]	-20,0 [-20,0; -20,0]	-18,0 [-14,0; -18,0]	H=22,4, p<0,001	U ₁₋₂ =293,0, p=0,048; U ₁₋₃ =181,0, p=0,002; U ₂₋₃ =162,5, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	8/25 (32,0%)	6/33 (18,2%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=2,6$, p=0,3	$\chi^2_{1-2}=0,8$, p=0,4; $\chi^2_{1-3}=0,0001$, p=0,9; $\chi^2_{2-3}=1,6$, p=0,2
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/25 (0%)	1/33 (3,0%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=14,7$, p<0,001	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; F ₁₋₃ =0,005, p<0,05; F ₂₋₃ =0,009, p<0,05
	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-19,0 [-18,0; -19,0]	-20,0 [-18,0; -22,0]	-19,0 [-17,0; -21,0]	H=4,9, p=0,09	U ₁₋₂ =298,5, p=0,07; U ₁₋₃ =256,0, p=0,08; U ₂₋₃ =376,0, p=0,2
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	6/25 (24,0%)	6/33 (18,2%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=0,9$, p=0,6	$\chi^2_{1-2}=0,05$, p=0,8; $\chi^2_{1-3}=0,004$, p=0,9; $\chi^2_{2-3}=0,4$, p=0,5
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	0/28 (0%)		NaN
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=4,6$, p=0,1	$\chi^2=3,4$, p=0,2	$\chi^2=6,3$, p=0,04		Критерий Фридмана, df=2	
		Q=13,0, p=0,002	Q=12,0, p=0,002	Q=4,7, p=0,1		Критерий Q (МСПС<-18%, st=2)	
		Q=2,0, p=0,4	Q=3,0, p=0,2	Q=17,6, p<0,001		Критерий Q (МСПС<-16%, st=2)	

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ			Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой
			1	2	3		
5 сегмент	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-20,0 [-19,0; -20,0]	-20,0 [-18,0; -22,0]	-19,0 [-19,0; -21,0]	H=1,2, p=0,5	U ₁₋₂ =85,0, p=0,6; U ₁₋₃ =87,5, p=0,6; U ₂₋₃ =63,0, p=0,3
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	0/15 (0%)	2/13 (15,4%)	3/13 (23,7%)	$\chi^2=3,6$, p=0,2	F ₁₋₃ =0,2, p>0,05; F ₂₋₃ =0,6, p>0,05
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)		NaN
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=17,1$, p=0,001	$\chi^2=3,4$, p=0,3	$\chi^2=8,4$, p=0,04		Критерий Фридмана, df=3
			Q=27,3, p<0,001	Q=20,4, p<0,001	Q=17,5, p=0,001		Критерий Q (МСПС<-18%, st=3)
			Q=3,0, p=0,4	Q=4,7, p=0,2	Q=27,7, p<0,001		Критерий Q (МСПС<-16%, st=3)
9 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-22,0 [-18,0; -23,0]	-22,0 [-20,5; -23,5]	-15,5 [-12,3; -18,0]	H=28,9 , p<0,001	U ₁₋₂ =458,5, p=0,4; U ₁₋₃ =163,0, p<0,001; U ₂₋₃ =159,0, p<0,001;
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	5/27 (18,5%)	5/39 (12,8%)	19/30 (63,3%)	$\chi^2=22,9$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,7, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=11,7$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=19,1$, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	5/27 (18,5%)	3/39 (7,7%)	15/30 (50,0%)	$\chi^2=17,3$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=4,9$, p=0,03; $\chi^2_{2-3}=13,6$, p<0,001
	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-20,0 [-18,0; -22,0]	-20,0 [-18,0; -22,0]	-16,0 [-13,0; -18,0]	H=11,1 , p=0,004	U ₁₋₂ =381,0, p=0,6; U ₁₋₃ =206,5, p=0,01; U ₂₋₃ =248,0, p=0,002
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	5/25 (20,0%)	5/33 (15,2%)	19/28 (67,9%)	$\chi^2=21,8$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,7, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=12,2$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=17,6$, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	4/25 (16,0%)	2/33 (3,1%)	11/28 (39,3%)	$\chi^2=10,9$, p=0,005	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=2,5$, p=0,1; $\chi^2_{2-3}=8,1$, p=0,005

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, $df=2$	Сравнение групп между собой	
9 сегмент	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-20,0 [-20,0; -22,0]	-20,0 [-19,0; -20,0]	-16,0 [-11,0; -20,0]	$H=19,4$, $p<0,001$	$U_{1-2}=320,0$, $p=0,1$; $U_{1-3}=154,5$, $p<0,001$; $U_{2-3}=205,5$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	5/25 (20,0%)	5/33 (15,2%)	19/28 (67,9%)	$\chi^2=21,8$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,7$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=12,2$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=17,6$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	4/25 (16,0%)	2/33 (3,1%)	11/28 (39,3%)	$\chi^2=10,9$, $p=0,005$	$F_{1-2}=0,4$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=2,5$, $p=0,1$; $\chi^2_{2-3}=8,1$, $p=0,005$
	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=0,0$, $p=1,0$	$\chi^2=9,2$, $p=0,01$	$\chi^2=0,1$, $p=0,9$	Критерий Фридмана, $df=2$		
		$Q=0,0$, $p=1,0$	$Q=0,0$, $p=1,0$	$Q=0,0$, $p=1,0$	Критерий Q (МСПС<-18%, st=2)		
		$Q=2,0$, $p=0,4$	$Q=2,0$, $p=0,4$	$Q=8,0$, $p=0,02$	Критерий Q (МСПС<-16%, st=2)		
	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-20,0 [-20,0; -22,0]	-20,0 [-19,0; -23,0]	-15,0 [-15,0; -20,0]	$H=11,8$, $p=0,003$	$U_{1-2}=95,0$, $p=0,9$; $U_{1-3}=30,0$, $p=0,001$; $U_{2-3}=32,5$, $p=0,006$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	1/15 (6,7%)	1/13 (7,7%)	8/13 (61,5%)	$\chi^2=14,3$, $p<0,001$	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,004$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,006$, $p<0,05$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	8/13 (61,5%)	$\chi^2=21,4$, $p<0,001$	$F_{1-3}=0,0004$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,0008$, $p<0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	$\chi^2=0,5$, $p=0,9$	$\chi^2=8,4$, $p=0,039$	$\chi^2=1,1$, $p=0,8$	Критерий Фридмана, $df=3$		
		$Q=12,0$, $p=0,007$	$Q=12,0$, $p=0,007$	$Q=15,0$, $p=0,002$	Критерий Q (МСПС<-18%, st=3)		
		$Q=11,8$, $p=0,008$	$Q=6,3$, $p=0,09$	$Q=10,2$, $p=0,02$	Критерий Q (МСПС<-16%, st=3)		

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ			Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой
			1	2	3		
10 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-20,0 [-18,0; -22,0]	-21,0 [-19,0; -23,0]	-14,0 [-10,0; -17,8]	H=33,5, p<0,001	U ₁₋₂ =430,5, p=0,2; U ₁₋₃ =123,0, p<0,001; U ₂₋₃ =148,0, p<0,001;
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	6/27 (22,2%)	5/39 (12,8%)	22/30 (73,3%)	$\chi^2=29,9$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=14,9$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=26,1$, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	1/27 (3,7%)	4/39 (10,3%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=25,7$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,6, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=14,4$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=13,3$, p<0,001
	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-20,0 [-19,0; -22,0]	-18,0 [-18,0; -19,0]	-15,0 [-14,0; -19,0]	H=16,8, p<0,001	U ₁₋₂ =211,5, p=0,001; U ₁₋₃ =171,5, p=0,001; U ₂₋₃ =307,0, p=0,02
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	6/25 (24,0%)	5/33 (15,2%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=11,3$, p=0,004	F ₁₋₂ =0,5, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=3,7$, p=0,056; $\chi^2_{2-3}=8,5$, p=0,004
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	1/25 (4,0%)	0/33 (0%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=33,7$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,4, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=13,1$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=20,6$, p<0,001
	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-22,0 [-20,0; -22,0]	-22,0 [-18,0; -22,0]	-12,0 [-12,0; -22,0]	H=19,5, p<0,001	U ₁₋₂ =402,5, p=0,9; U ₁₋₃ =145,0, p<0,001; U ₂₋₃ =204,0, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	5/25 (20,0%)	3/33 (9,1%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=16,1$, p<0,001	F ₁₋₂ =0,3, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=4,9$, p=0,026; $\chi^2_{2-3}=12,4$, p<0,001

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ			Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой
			1	2	3		
10 сегмент	Визит 3 (через 12 мес.)	Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=37,6$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-3}=16,1$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=20,6$, $p<0,001$
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=3,6$, $p=0,2$	$\chi^2=14,1$, $p=0,001$	$\chi^2=5,6$, $p=0,06$	Критерий Фридмана, df=2	
			$Q=2,0$, $p=0,4$	$Q=4,0$, $p=0,1$	$Q=14,0$, $p=0,001$	Критерий Q (МСПС <-18%, st=2)	
			$Q=2,0$, $p=0,4$	$Q=8,0$, $p=0,018$	$Q=2,0$, $p=0,4$	Критерий Q (МСПС <-16%, st=2)	
	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-22,0 [-20,5; -22,0]	-22,0 [-22,0; -25,0]	-15,0 [-12,0; -22,0]	$H=11,4$, $p=0,003$	$U_{1-2}=76,0$, $p=0,3$; $U_{1-3}=42,5$, $p=0,008$; $U_{2-3}=27,5$, $p=0,002$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	1/15 (6,7%)	2/13 (15,4%)	8/13 (61,5%)	$\chi^2=11,9$, $p=0,003$	$F_{1-2}=0,6$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,004$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,02$, $p<0,05$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	8/13 (61,5%)	$\chi^2=21,4$, $p<0,001$	$F_{1-3}=0,0004$, $p<0,05$; $F_{2-3}=0,0008$, $p<0,05$
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=5,9$, $p=0,1$	$\chi^2=8,7$, $p=0,034$	$\chi^2=7,1$, $p=0,07$	Критерий Фридмана, df=3	
			$Q=12,8$, $p=0,005$	$Q=7,4$, $p=0,06$	$Q=15,0$, $p=0,002$	Критерий Q (МСПС <-18%, st=3)	
			$Q=3,0$, $p=0,4$	$Q=12,0$, $p=0,007$	$Q=15,0$, $p=0,002$	Критерий Q (МСПС <-16%, st=3)	
11 сегмент	Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	-20,0 [-19,5; -21,5]	-22,0 [-19,0; -24,0]	-16,0 [-14,3; -18,8]	$H=21,4$, $p<0,001$	$U_{1-2}=468,5$, $p=0,5$; $U_{1-3}=146,0$, $p<0,001$; $U_{2-3}=262,5$, $p<0,001$
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	1/27 (3,7%)	8/39 (20,5%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=19,2$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,07$, $p>0,05$; $\chi^2_{1-3}=14,4$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=8,1$, $p=0,005$
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/27 (0%)	3/39 (7,7%)	10/30 (33,3%)	$\chi^2=15,4$, $p<0,001$	$F_{1-2}=0,3$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,0009$, $p<0,05$; $\chi^2_{2-3}=5,7$, $p=0,017$

Продолжение таблицы 20

Сегменты ЛЖ		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Сравнение групп между собой	
		1	2	3			
11 сегмент	Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	-22,0 [-21,0; -25,0]	-22,0 [-21,0; -24,0]	-16,0 [-12,0; -22,0]	H=16,6, p<0,001	U ₁₋₂ =368,0, p=0,5; U ₁₋₃ =164,0, p=0,001; U ₂₋₃ =213,0, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	1/25 (4,0%)	2/33 (6,1%)	15/28 (53,6%)	$\chi^2=26,8$, p<0,001	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; $\chi^2_{1-3}=13,1$, p<0,001; $\chi^2_{2-3}=14,7$, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	10/28 (35,7%)	$\chi^2=23,4$, p<0,001	F ₁₋₃ =0,00002, p<0,05; F ₂₋₃ =0,0, p<0,05
	Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	-25,0 [-22,0; -25,0]	-22,0 [-18,0; -24,0]	-18,0 [-13,3; -19,0]	H=30,5, p<0,001	U ₁₋₂ =231,5, p=0,004; U ₁₋₃ =70,0, p<0,001; U ₂₋₃ =215,0, p<0,001
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	1/25 (4,0%)	1/33 (3,0%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=11,6$, p=0,004	F ₁₋₂ =1,0, p>0,05; F ₁₋₃ =0,03, p<0,05; F ₂₋₃ =0,009, p<0,05
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/25 (0%)	0/33 (0%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=18,3$, p<0,001	F ₁₋₃ =0,005, p<0,05; F ₂₋₃ =0,001, p<0,05
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=18,3$, p<0,001	$\chi^2=0,8$, p=0,7	$\chi^2=0,3$, p=0,9	Критерий Фридмана, df=2	
			Q=0,0, p=1,0	Q=12,3, p=0,002	Q=14,3, p=0,001	Критерий Q (МСПС<-18%, st=2)	
			NaN	Q=6,0, p=0,05	Q=4,0, p=0,1	Критерий Q (МСПС<-16%, st=2)	
	Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	-25,0 [-22,0; -25,0]	-22,0 [-21,0; -24,0]	-19,0 [-15,0; -23,0]	H=7,9, p=0,019	U ₁₋₂ =67,0, p=0,1; U ₁₋₃ =43,0, p=0,01; U ₂₋₃ =50,0, p=0,07
		Кол-во пациентов с МСПС <-18 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	6/13 (46,2%)	$\chi^2=15,1$, p<0,001	F ₁₋₃ =0,005, p<0,05; F ₂₋₃ =0,008, p<0,05
		Кол-во пациентов с МСПС <-16 %, n (%)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	5/13 (38,5%)	$\chi^2=12,3$, p=0,003	F ₁₋₃ =0,01, p<0,05; F ₂₋₃ =0,02, p<0,05
	Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=16,5$, p=0,001	$\chi^2=3,4$, p=0,3	$\chi^2=6,0$, p=0,1	Критерий Фридмана, df=3	
			Q=3,0, p=0,4	Q=18,6, p<0,001	Q=17,5, p=0,001	Критерий Q (МСПС<-18%, st=3)	
			NaN	Q=9,0, p=0,03	Q=11,8, p=0,008	Критерий Q (МСПС<-16%, st=3)	

Примечание: МСПС, % – максимальный систолический продольный стрейн.

Таким образом, при динамическом обследовании пациентов на контрольных визитах отмечается положительная динамика показателей и снижение количества пациентов с выявленными нарушениями (восстановление объема ЛП, снижение количества пациентов с выявленной легочной гипертензией, а также положительная динамика параметров, характеризующих скрытые диастолическую и систолическую дисфункции ЛЖ). Необходимо отметить, что на всех этапах исследования наиболее выраженные изменения имели пациенты с более тяжелой степенью поражения легочной ткани.

3.3. Анализ диастолической дисфункции левого желудочка в динамике у пациентов после перенесенного COVID-19

Был проведен анализ количества пациентов с выявленной диастолической дисфункцией левого желудочка через 3 месяца после заболевания (таблица 21). Диастолическая дисфункция левого желудочка была определена на основе показателя МК E_m/A_m , которая была выявлена у 23,9% пациентов от общего количества исследованных лиц: у 11,1% пациентов 1-й группы, у 23,1% – 2-й группы, у 36,7% – 3-й группы. Соотношение между ними статистически не различалось. На 2-м визите ДДЛЖ была выявлена у 10,5% пациентов: у 4,0% из 1-й группы, у 9,1% – из 2-й группы, у 17,9% – из 3-й группы. На 3-м визите нарушения были выявлены у 8,1% пациентов: у 9,1% из 2-й группы и у 14,3% лиц из 3-й группы. На 4-м визите нарушения были выявлены у 12,2% пациентов: у 15,4% из 2-й группы и у 23,1% из 3-й группы. Увеличение частоты встречаемости нарушения, вероятно, связано с уменьшением выборки пациентов на 4-м визите. В динамике через 3 года наблюдалась нормализация функции ЛЖ во всех группах, статистически значимое улучшение было отмечено во 2-й ($p=0,001$) и 3-й группах ($p<0,001$). Стоит также отметить, что все пациенты с выявленной ДДЛЖ на 1-м этапе участвовали в дальнейших трех этапах: 3 человека из 1-й группы, 9 человек из 2-й и 11 человек – из 3-й.

На 1-м визите у 69,6% из тех, у кого выявлена ДДЛЖ, выявлено расширение левого предсердия, у 65,2 % – легочная гипертензия, у 26,1% – нарушение глобальной сократительной способности левого желудочка, у 69,6% – эндотелиальная дисфункция, у 73,9% пациентов – нарушение вариабельности сердечного ритма, у 52,2% – желудочковые экстрасистолии, а у 73,9% – наджелудочковые.

Во 2-й группе в динамике через 3 года нормализовались все описанные показатели у данных пациентов, кроме расширения ЛП, которое сохранилось у 1 из двух пациентов на 4-м визите. В 3-й группе в динамике через 3 года у двух из трех пациентов сохранились нарушения

всех исследованных параметров. Критерий Кокрена не имел статистически значимой разницы количества пациентов в динамике, что, вероятно, можно объяснить малой выборкой для анализа.

Таблица 21

Частота встречаемости нарушений основных изученных показателей у пациентов с выявленной диастолической дисфункции левого желудочка в динамике

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
ДДЛЖ (МК E_n/A_m < 0,8)	Визит 1 (через 3 мес.)	3/27 (11,1%) 23/96 (23,9%)	9/39 (23,1%) 3/33 (9,1%)	11/30 (36,7%) 5/28 (17,9%)	$\chi^2=5,1$, df=2, p=0,08
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/25 (4,0%) 9/86 (10,5%)	3/33 (9,1%) 7/86 (8,1%)	5/28 (17,9%)	$\chi^2=2,8$, df=2, p=0,3
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/25 (0%) 7/86 (8,1%)	3/33 (9,1%) 4/28 (14,3%)	4/28 (14,3%)	$\chi^2=3,7$, df=2, p=0,2
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%) 5/41 (12,2%)	2/13 (15,4%) 3/13 (23,1%)	3/13 (23,1%)	$\chi^2=3,6$, df=2, p=0,2
	Оценка значимости динамических изменений	Q=7,2, p=0,07	Q=17,6, p=0,001	Q=18,6, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3
Расширение ЛП (ИОЛП > 28 мл/м2)	Визит 1 (через 3 мес.)	2/3 (66,7%) 16/23 (69,6%)	5/9 (55,6%)	9/11 (81,8%)	$\chi^2=1,6$, df=2, p=0,4
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 7/9 (77,8%)	2/3 (66,7%) 4/5 (80,0%)	4/5 (80,0%)	$\chi^2=0,5$, df=2, p=0,8
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 4/7 (57,1%)	3/4 (75,0%)	F ₂₋₃ =0,5, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	1/2 (50,0%) 3/5 (60,0%)	2/3 (66,7%)	F ₂₋₃ =1,0, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=3,0, p=0,4	Q=3,0, p=0,4	Критерий Кокрена, st=3
Легочная гипертензия (СДЛА > 35 мм рт.ст.)	Визит 1 (через 3 мес.)	2/3 (66,7%) 15/23 (65,2%)	3/9 (33,3%)	10/11 (90,9%)	$\chi^2=4,9$, df=2, p=0,09
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%) 3/5 (60,0%)	3/5 (60,0%)	$\chi^2=1,4$, df=2, p=0,5
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 3/7 (42,9%)	2/4 (50,0%)	F ₂₋₃ =1,0, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	0/2 (0%) 2/5 (40,0%)	2/3 (66,7%)	F ₂₋₃ =0,4, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, p=0,3	Q=3,0, p=0,4	Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 21

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
СДЛЖ (AVG <-18%)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/3 (33,3%) 6/23 (26,1%)	1/9 (11,1%)	4/11 (36,4%)	$\chi^2=1,7$, df=2, p=0,4
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%) 3/5 (60,0%)		$\chi^2=1,4$, df=2, p=0,5
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 3/7 (42,9%)	2/4 (50,0%)	$F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)		0/2 (0%) 2/5 (40,0%)	2/3 (66,7%)	$F_{2-3}=0,4$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=3,0, p=0,4	Q=3,0, p=0,4	Критерий Кокрена, st=3
Дисфункция эндотелия (критерий K≤ 0 усл.ед.)	Визит 1 (через 3 мес.)	2/3 (66,7%) 16/23 (69,6%)	5/9 (55,6%)	9/11 (81,8%)	$\chi^2=1,6$, df=2, p=0,4
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%) 3/5 (60,0%)		$\chi^2=1,4$, df=2, p=0,5
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 3/7 (42,9%)	2/4 (50,0%)	$F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)		0/2 (0%) 2/5 (40,0%)	2/3 (66,7%)	$F_{2-3}=0,4$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, p=0,3	Q=3,0, p=0,4	Критерий Кокрена, st=3
Нарушение ВСР (SDNN)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/3 (33,3%) 17/23 (73,9%)	5/9 (55,6%)	11/11 (100%)	$\chi^2=8,0$, df=2, p=0,019
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%) 3/5 (60,0%)		$\chi^2=1,4$, df=2, p=0,5
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 3/7 (42,9%)	2/4 (50,0%)	$F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)		0/2 (0%) 2/5 (40,0%)	2/3 (66,7%)	$F_{2-3}=0,4$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, p=0,3	Q=3,0, p=0,39	Критерий Кокрена, st=3
Нарушение ВСР (LF/HF)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/3 (33,3%) 17/23 (73,9%)	5/9 (55,6%)	11/11 (100%)	$\chi^2=8,0$, df=2, p=0,019
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 5/9 (55,6%)	1/3 (33,3%) 3/5 (60,0%)		$\chi^2=1,4$, df=2, p=0,5
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 3/7 (42,9%)	2/4 (50,0%)	$F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)		0/2 (0%) 2/5 (40,0%)	2/3 (66,7%)	$F_{2-3}=0,4$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, p=0,3	Q=3,0, p=0,39	Критерий Кокрена, st=3

Продолжение таблицы 21

Параметры исследования	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика
Нарушения ритма сердца (наджелудочковые экстрасистолии)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/3 (33,3%) 17 /23 (73,9%)	6/9 (66,7%) 1/5 (20%)	$\chi^2=4,5$, df=2, p=0,1
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%) 1/5 (20%)	$\chi^2=2,4$, df=2, p=0,3
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 2/7 (28,6%)	F=1,0, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	0/2 (0%) 1/5 (20%)	F=1,0, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, p=0,3 Q=6,0, p=0,1	Критерий Кокрена, st=3
Нарушения ритма сердца (желудочковые экстрасистолии)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/3 (33,3%) 12/23 (52,2%)	3/9 (33,3%) 1/5 (20%)	$\chi^2=3,6$, df=2, p=0,2
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/1 (100%) 3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%) 1/5 (20%)	$\chi^2=2,4$, df=2, p=0,3
	Визит 3 (через 12 мес.)	NaN	1/3 (33,3%) 2/7 (28,6%)	F=1,0, p>0,05
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	0/2 (0%) 1/5 (20%)	F=1,0, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	NaN	Q=4,0, p=0,3 Q=6,0, p=0,1	Критерий Кокрена, st=3

Примечание: ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; МК Е_m/A_m, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; ЛП – левое предсердие; ИОЛП, мл/м² – индексированный объем левого предсердия; СДЛА, мм рт.ст. – систолическое давление в легочной артерии; СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; критерий К – коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига; ВСР – вариабельность сердечного ритма; SDNN, мс – суммарная вариабельность сердечного ритма. LF/HF – отношение низких к высокочастотным компонентам спектра.

Таким образом, после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 3 месяца у некоторых пациентов с выявленной диастолической дисфункцией левого желудочка установлено увеличение индексированного объема левого предсердия, систолического давления в легочной артерии, нарушение глобального и сегментарного систолического стрейна левого желудочка, а также нарушение вариабельности сердечного ритма. Чаще всего данные изменения были характерны для лиц с тяжелым течением заболевания. Отмечается положительная динамика во всех группах.

3.3.1. Клинические факторы риска развития диастолической дисфункции левого желудочка после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Известно, что основными факторами риска развития ХСН, и в частности ДДЛЖ, являются пожилой возраст, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, сахарный диабет, неограниченное употребление соли в пищу и другие [23]. Наличие этих основных параметров мы проверили у пациентов с выявленной ДДЛЖ на основе клинических и анамнестических данных (таблица 22). Так, было выявлено, что на 1-м визите у 23,9% пациентов с наличием диастолической дисфункции левого желудочка (11,1% из 1-й группы, 23,1% из 2-й группы и 36,7% пациентов из 3-й группы), респираторная поддержка потребовалась в процессе лечения всем отобранным пациентам из 2-й и 3-й группы (86,9% всех пациентов) ($p<0,001$), мужчины чаще встречались в данной выборке (16 мужчин из 23 человек) ($p=0,008$), тахикардия была выявлена у 33,3% лиц из 1-й группы, у 66,7% – из 2-й группы и 72,7% – из 3-й ($p=0,039$). Следует отметить, что количество человек старше 46 лет оказалось 65,2% ($p=0,039$), а пациентов с признаками избыточной массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) – 73,9% ($p=0,002$). Длительность лечения составила более 20 дней у 65,2% ($p=0,039$).

Таблица 22

Клинические факторы риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметры исследования	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)
ДДЛЖ (МК $E_m/A_m < 0,8$)	3/27 (11,1%)	9/39 (23,1%)	11/30 (36,7%)
	23/96 (23,9%)		
	$\chi^2=52,1, p<0,001$		
Возраст старше 46 лет	2/3 (66,7%)	4/9 (44,4%)	9/11 (81,8%)
	15/23 (65,2%)		
	$\chi^2=4,3, p=0,039$		
ИМТ $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$	2/3 (66,7%)	6/9 (66,7%)	9/11 (81,8%)
	17/23 (73,9%)		
	$\chi^2=10,5, p=0,002$		
Тахикардия (ЧСС $> 90 \text{ уд./мин}$)	1/3 (33,3%)	6/9 (66,7%)	8/11 (72,7%)
	15/23 (65,2%)		
	$\chi^2=4,3, p=0,039$		
Мужской пол	2/3 (66,7%)	4/9 (44,4%)	10/11 (90,9%)
	16/23 (69,6%)		
	$\chi^2=7,0, p=0,008$		
Необходимость респираторной поддержки при лечении COVID-19	0/3 (0%)	9/9 (88,9%)	11/11 (100%)
	20/23 (86,9%)		
	$\chi^2=25,1, p<0,001$		
Продолжительность госпитального этапа > 20 дней	0/3 (0%)	6/9 (%)	9/11 (81,8%)
	15/23 (65,2%)		
	$\chi^2=4,3, p=0,039$		

Примечание: ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; МК E_m/A_m , усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту.

Следует сделать вывод, что после перенесенной новой коронавирусной инфекции основными факторами риска развития диастолической дисфункции левого желудочка являются избыточная масса тела, возраст старше 46 лет, тахикардия, мужской пол, респираторная поддержка и длительность стационарного лечения > 20 дней.

Оценка развития диастолической дисфункции левого желудочка сердца у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции была проведена с помощью **бинарного логистического корреляционного анализа**. Значение показателя E_m/A_m менее 0,8 указывает на наличие скрытой диастолической дисфункции левого желудочка. Для анализа были отобраны значимые клинические и инструментальные данные пациентов. Была выявлена значимая корреляционная связь с помощью коэффициента корреляции ρ Спирмана между показателем E_m/A_m с параметрами, представленными в таблице 23.

Так, умеренная положительная связь была выявлена с показателем сатурации кислорода в крови ($\rho=0,556$).

Умеренная отрицательная связь была выявлена между показателем E_m/A_m и длиной ЛЖ ($\rho= -0,440$), индексированным объемом ЛЖ ($\rho=-0,316$) и систолическим давлением в легочной артерии ($\rho= -0,265$). Также необходимо отметить аналогичную связь с объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК ($\rho= -0,388$), мужским полом ($\rho=-0,286$), избыточной массой тела ($\rho= -0,483$), длительностью лечения в стационаре ($\rho= -0,495$) и необходимостью респираторной поддержки в виде НИВЛ ($\rho= -0,275$).

Таблица 23

Корреляционный анализ значимых кардиогемодинамических и клинических данных
с показателем диастолической функции ЛЖ

Показатель	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость	Направленность	Сила связи
Клинические и анамнестические данные				
Длительность лечения в стационаре	-0,495	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
ИМТ	-0,483	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
Мужской пол	-0,286	p=0,002	Отрицательная	Умеренная
Необходимость НИВЛ	-0,275	p=0,003	Отрицательная	Умеренная
Возраст	-0,220	p= 0,017	Отрицательная	Слабая
SpO ₂	0,556	p<0,001	Положительная	Умеренная

Показатель	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость	Направленность	Сила связи
Эхокардиографические данные				
ФВ ЛЖ	0,196	p=0,033	Положительная	Слабая
НПВ	-0,187	p=0,042	Отрицательная	Слабая
IVRT _m	-0,187	p=0,043	Отрицательная	Слабая

Примечания: НПВ – диаметр нижней полой вены; IVRT_m – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; возраст – возраст пациента на момент исследования; ЛПд – длина левого предсердия; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ППЛТ – процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК на момент лечения пациента от COVID-19; ИМТ – индекс массы тела пациента на момент исследования; НИВЛ – необходимость в неинвазивной вентиляции легких пациента на момент лечения в стационаре; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; AVG – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; SpO₂ – сатурация кислорода в крови пациента на момент лечения в стационаре.

3.4. Анализ систолической дисфункции левого желудочка в динамике у пациентов после перенесенного COVID-19

Был проведен анализ количества пациентов с выявленной скрытой систолической дисфункцией левого желудочка (при снижении показателя глобальной сократительной способности миокарда AVG < -18%) через 3 месяца после заболевания на 1-м контрольном визите (таблица 24). Скрытая систолическая дисфункция левого желудочка была определена у 30,2% пациентов от общего количества исследованных лиц: у 22,2% пациентов 1-й группы, у 17,9% – 2-й группы, у 53,3% – 3-й группы. Статистически значимые различия выявлены между 1-й и 3-й группами (p=0,02) и 2-й и 3-й группами (p=0,005). На 2-м визите СДЛЖ была выявлена у 31,4% пациентов: у 16% из 1-й группы, у 21,2% – из 2-й группы, у 57,1% – из 3-й группы. На 3-м визите нарушения были выявлены у 19,8% пациентов: у 16% из 1-й группы, у 15,2% из 2-й группы и у 28,6% лиц из 3-й группы. На 4-м визите нарушения были выявлены у 38,5% из 3-й группы, что эквивалентно 12,2% пациентов всей выборки. Нарушение частоты встречаемости, вероятно, связано с уменьшение количества участвующих пациентов. В динамике через 3 года наблюдалась нормализация функции ЛЖ во всех группах, статистически значимое улучшение было отмечено также во всех группах. Стоит также отметить, что большинство пациентов с выявленной СДЛЖ на 1-м этапе участвовали в дальнейших трех этапах: 6 человека из 1-й группы и 7 человек из 2-й группы посетили все четыре этапа, а 13 из 16 человек из 3-й дошли до 4-го этапа.

На 1-м визите у 72,4% из тех, у кого была выявлена СДЛЖ, выявлено расширение левого предсердия, у 55,2% – легочная гипертензия, у 20,7% – нарушение диастолической функции левого желудочка, у 24,1% – нарушение диастолической функции правого желудочка, у 55,2% –

эндотелиальная дисфункция, у 58,6% пациентов – нарушение вариабельности сердечного ритма, а также наличие экстрасистолий: наджелудочковых у 68,9% и желудочковых у 44,8%. Отмечается положительная динамика во всех исследуемых группах. Однако, критерий Кокрена не во всех случаях имел статистически значимую разницу количества пациентов в динамике, что, вероятно, можно объяснить малой выборкой для анализа.

Таблица 24

Частота встречаемости нарушений основных изученных показателей у пациентов с выявленной систолической дисфункцией левого желудочка в динамике

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2
СДЛЖ (AVG < -18%)	Визит 1 (через 3 мес.)	6/27 (22,2%) 29/96 (30,2%)	7/39 (17,9%)	16/30 (53,3%)	$\chi^2=11,2$, p=0,004
	Визит 2 (через 6 мес.)	4/25 (16,0%) 27/86 (31,4%)	7/33 (21,2%)	16/28 (57,1%)	
	Визит 3 (через 12 мес.)	4/25 (16,0%) 17/86 (19,8%)	5/33 (15,2%)	8/28 (28,6%)	$\chi^2=2,0$, p=0,4
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%) 5/41 (12,2%)	0/13 (0%)	5/13 (38,5%)	
	Оценка значимости динамических изменений	Q=12,7, st=3, p=0,005	Q=17,1, st=3, p=0,001	Q=19,3, st=3, p<0,001	Критерий Кокрена
Расширение ЛП (ИОЛП > 28 мл/м2)	Визит 1 (через 3 мес.)	4/6 (66,7%) 21/29 (72,4%)	4/7 (57,1%)	13/16 (81,3%)	$\chi^2=1,5$, p=0,5
	Визит 2 (через 6 мес.)	2/4 (50%) 18/27 (66,7%)	3/7 (42,9%)	13/16 (81,3%)	
	Визит 3 (через 12 мес.)	2/4 (50%) 12/17 (70,6%)	3/5 (60%)	7/8 (87,5%)	$\chi^2=2,2$, p=0,3
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	4/5 (80%)	NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=4,0, st=2, p=0,14	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=3,0, st=3, p=0,4	Критерий Кокрена
Легочная гипертензия (СДЛА > 35 мм рт.ст.)	Визит 1 (через 3 мес.)	2/6 (33,3%) 16/29 (55,2%)	3/7 (42,9%)	11/16 (68,8%)	$\chi^2=2,8$, p=0,3
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%) 13/27 (48,1%)	2/7 (28,6%)	10/16 (62,5%)	
	Визит 3 (через 12 мес.)	1/4 (25%) 9/17 (52,9%)	2/5 (40%)	6/8 (75%)	$\chi^2=3,2$, p=0,2
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	2/5 (40%)	NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=6,0, st=2, p=0,05	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=9,0, st=3, p=0,029	Критерий Кокрена

Продолжение таблицы 24

Параметры исследования	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2
ДДЛЖ (TK Em/Am < 0,8)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/6 (16,7%) 7/29 (24,1%)	1/7 (14,3%) 3/16 (18,8%)	$\chi^2=0,9$, p=0,6
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%) 5/27 (18,5%)	1/7 (14,3%) 3/16 (18,8%)	$\chi^2=0,2$, p=0,9
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%) 0/17 (0%)	0/5 (0%) 0/8 (0%)	NaN
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	0/5 (0%)
	Оценка значимости динамических изменений	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=12,0, st=3, p=0,007
ДДЛЖ (MK Em/Am < 0,8)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/6 (16,7%) 6/29 (20,7%)	1/7 (14,3%) 4/16 (25%)	$\chi^2=0,4$, p=0,8
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%) 5/27 (18,5%)	1/7 (14,3%) 3/16 (18,8%)	$\chi^2=0,2$, p=0,9
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%) 3/17 (17,6%)	1/5 (20%) 2/8 (25%)	$\chi^2=1,2$, p=0,6
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	2/5 (40%)
	Оценка значимости динамических изменений	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q<0, st=2, p=1,0	Q=4,7, st=3, p=0,2
Дисфункция эндотелия (критерий K≤ 0 усл.ед.)	Визит 1 (через 3 мес.)	2/6 (33,3%) 16/29 (55,2%)	5/7 (71,4%) 9/16 (56,3%)	$\chi^2=1,9$, p=0,4
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%) 5/27 (18,5%)	1/7 (14,3%) 3/16 (18,8%)	$\chi^2=0,2$, p=0,9
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%) 4/17 (23,5%)	1/5 (20%) 3/8 (37,5%)	$\chi^2=2,1$, p=0,3
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	1/5 (20%)
	Оценка значимости динамических изменений	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=7,0, st=2, p=0,018	Q=8,0, st=3, p=0,046
Нарушение ВСР (SDNN)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/6 (16,7%) 17/29 (58,6%)	5/7 (71,4%) 11/16 (68,8%)	$\chi^2=5,5$, p=0,06
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%) 6/27 (22,2%)	1/7 (14,3%) 4/16 (25%)	$\chi^2=0,3$, p=0,8
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%) 1/17 (5,9%)	0/5 (0%) 1/8 (12,5%)	$\chi^2=1,2$, p=0,6
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	0/5 (0%)
	Оценка значимости динамических изменений	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=8,4, st=2, p=0,015	Q=11,3, st=3, p=0,01

Продолжение таблицы 24

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Критерий χ^2 Пирсона, df=2
Нарушение ВСР (LF/HF)	Визит 1 (через 3 мес.)	1/6 (16,7%)	5/7 (71,4%)	11/16 (68,8%)	$\chi^2=5,5$, p=0,06
			17/29 (58,6%)		
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%)	1/7 (14,3%)	4/16 (25%)	$\chi^2=0,3$, p=0,8
			6/27 (22,2%)		
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%)	1/5 (20%)	2/8 (25%)	$\chi^2=1,2$, p=0,6
			3/17 (17,6%)		
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	1/5 (20%)	NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=2,0, st=2, p=0,4	Q=7,0, st=2, p=0,018	Q=8,6, st=3, p=0,036	Критерий Кокрена
	Визит 1 (через 3 мес.)	2/6 (33,3%)	6/7 (85,7%)	12/16 (75%)	$\chi^2=4,7$, p=0,09
			20/29 (68,9%)		
Нарушения ритма сердца (НЖЭ)	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%)	1/7 (14,3%)	2/16 (12,5%)	$\chi^2=0,4$, p=0,8
			4/27 (14,8%)		
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%)	1/5 (20%)	2/8 (25%)	$\chi^2=1,2$, p=0,6
			3/17 (17,6%)		
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	1/5 (20%)	NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=3,0, st=2, p=0,2	Q=8,0, st=2, p=0,018	Q=9,0, st=3, p=0,029	Критерий Кокрена
	Визит 1 (через 3 мес.)	2/6 (33,3%)	3/7 (42,9%)	8/16 (50%)	$\chi^2=0,5$, p=0,8
			13/29 (44,8%)		
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/4 (25%)	1/7 (14,3%)	2/16 (12,5%)	$\chi^2=0,4$, p=0,8
			4/27 (14,8%)		
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/4 (0%)	1/5 (20%)	2/8 (25%)	$\chi^2=1,2$, p=0,6
			3/17 (17,6%)		
	Визит 4 (через 3 года)	NaN	NaN	1/5 (20%)	NaN
	Оценка значимости динамических изменений	Q=3,0, st=2, p=0,2	Q=4,0, st=2, p=0,14	Q=9,0, st=3, p=0,029	Критерий Кокрена

Примечание: СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; ЛП – левое предсердие; ИОЛП, мл/м² – индексированный объем левого предсердия; СДЛА, мм рт.ст. – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; МК E_m/A_m, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; критерий K – коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига; ВСР – вариабельность сердечного ритма; SDNN, мс – суммарная вариабельность сердечного ритма. LF/HF – отношение низких к высокочастотным компонентам спектра; НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолии; ЖЭ – желудочковые экстрасистолии.

Можно сделать вывод, что после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 3 месяца у некоторых пациентов с выявленной систолической дисфункцией левого желудочка отмечается увеличение индексированного объема левого предсердия, систолического давления в

легочной артерии, нарушение диастолической функции левого и правого желудочков, а также нарушение вариабельности сердечного ритма. Данные изменения наиболее часто встретились у лиц с тяжелым течением заболевания. Однако, отмечается положительная динамика показателей во всех группах, что говорит о восстановлении функции миокарда с течением времени.

3.4.1. Клинические факторы риска развития систолической дисфункции левого желудочка после перенесенной новой коронавирусной инфекции

По аналогии с анализом клинических параметров пациентов с ДДЛЖ, была оценена группа больных с выявленной систолической дисфункцией левого желудочка (таблица 25). Так, было выявлено, что на 1-м визите у 30,2% пациентов с наличием систолической дисфункции левого желудочка (у 22,2% пациентов 1-й группы, у 17,9% – 2-й группы, у 53,3% – 3-й группы), респираторная поддержка потребовалась в процессе лечения всем отобранным пациентам из 2-й и 3-й группы (79,3% всех пациентов) ($p<0,001$), мужчины достоверно чаще встречались в данной выборке (20 из 29 человек, что соответствует 68,9%) ($p=0,004$), тахикардия была выявлена у 33,3% лиц из 1-й группы, у 71,4% – из 2-й группы и 50% – из 3-й ($p=0,08$). Пациентов старше 46 лет оказалось 65,5% ($p=0,019$), а лиц с избыточной массой тела – 68,9% ($p=0,004$). Тахикардия была выявлена у 65,5% ($p=0,019$). А длительность лечения составила срок более 20 дней почти у 71,4% пациентов из 2-й группы и у 93,8% – из 3-й ($p=0,004$).

Таблица 25

Клинические факторы риска развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметры исследования	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)
СДЛЖ (AVG < -18%)	6/27 (22,2%)	7/39 (17,9%)	16/30 (53,3%)
	29/96 (30,2%)		
	$\chi^2=30,1$, $p<0,001$		
Возраст старше 46 лет	3/6 (50%)	5/7 (71,4%)	11/16 (68,8%)
	19/29 (65,5%)		
	$\chi^2=5,6$, $p=0,019$		
ИМТ > 25 кг/м ²	3/6 (50%)	5/7 (71,4%)	12/16 (75%)
	20/29 (68,9%)		
	$\chi^2=8,4$, $p=0,004$		
Тахикардия (ЧСС > 90 уд./мин)	3/6 (50%)	5/7 (71,4%)	11/16 (68,8%)
	19/29 (65,5%)		
	$\chi^2=5,6$, $p=0,019$		
Мужской пол	4/6 (50%)	5/7 (71,4%)	11/16 (68,8%)
	20/29 (68,9%)		
	$\chi^2=8,4$, $p=0,004$		
Респираторная поддержка	0/6 (0%)	7/7 (100%)	16/16 (100%)
	23/29 (79,3%)		
	$\chi^2=19,9$, $p<0,001$		

Продолжение таблицы 25

Параметры исследования	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)
Продолжительность госпитального этапа > 20 дней	0/6 (0%)	5/7 (71,4%)	15/16 (93,8%)
		20/29 (68,9%)	
		$\chi^2=8,4$, p=0,004	

Примечание: СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; ИМТ, кг/м² – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений в минуту.

Таким образом, предрасполагающими факторами развития дисфункции левого желудочка у больных после новой коронавирусной инфекции являются: избыточная масса тела, возраст старше 46 лет, мужской пол, тахикардия, необходимость в респираторной поддержке и длительность стационарного лечения более 20 дней.

3.4.2. Прогнозирование развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Характер корреляционных взаимосвязей между показателем, отражающим наличие скрытой систолической дисфункции левого желудочка, и некоторыми клиническими и инструментальными данными пациентов

Был проведен **бинарный логистический корреляционный анализ** для оценки развития систолической дисфункции левого желудочка сердца у пациентов, перенесших COVID-19. При снижении показателя AVG < -18% можно говорить о наличии скрытой систолической дисфункции левого желудочка. В анализ были включены все имеющиеся клинические и инструментальные данные пациентов, из которых были отобраны значимые. Так, была выявлена связь с помощью коэффициента корреляции ρ Спирмана между показателем AVG со следующими другими параметрами, представленными в таблице 26. Была выявлена сильная отрицательная связь показателя AVG с уровнем NTproBNP и наличием у таких пациентов желудочковых экстрасистолий.

Таблица 26

Корреляционный анализ значимых кардиогемодинамических и клинических данных с показателем систолической функции левого желудочка (AVG)

Клинические и анамнестические данные				
Показатель	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость	Направленность	Сила связи
ИМТ	-0,222	p=0,016	Отрицательная	Слабая
Тахикардия	-0,21	p=0,02	Отрицательная	Слабая
Возраст	-0,289	p=0,002	Отрицательная	Умеренная

Продолжение таблицы 26

Показатель	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость	Направленность	Сила связи
Длительность лечения в стационаре	-0,366	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
ППЛТ	-0,454	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
Мужской пол	-0,289	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
НИВЛ	-0,451	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
SpO ₂	0,497	p<0,001	Положительная	Умеренная
Эхокардиографические данные				
ФВ ЛЖ	0,278	p=0,002	Положительная	Умеренная
МК E _m	0,256	p=0,019	Положительная	Умеренная
IVRT _m	-0,192	p=0,038	Отрицательная	Слабая
DTE _m	0,182	p=0,048	Положительная	Слабая
МК E _m /A _m	0,197	p=0,033	Положительная	Слабая
МК А	0,205	p=0,026	Положительная	Слабая
МК S _m	-0,188	p=0,041	Отрицательная	Слабая
ИОЛП	-0,403	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
СДЛА	-0,413	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
IVRT	-0,359	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
E/E _m	-0,401	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
ЛПд	-0,363	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
Данные исследования функции эндотелия				
ЭЗВД	0,276	p=0,002	Положительная	Умеренная
Коэффициент К	0,239	p=0,009	Положительная	Слабая
Другие данные				
NTproBNP	-0,858	p=0,002	Отрицательная	Сильная
ЖЭ	-0,514	p<0,001	Отрицательная	Сильная

Примечание: ИМТ – индекс массы тела пациента на момент исследования; IVRT_m – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Тахикардия – наличие частоты сердечных сокращений более 90 уд. в минуту на момент 1-го визита пациента; Возраст – количество лет пациента на момент исследования; ППЛТ – процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК на момент лечения пациента от COVID-19; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; СДЛА – sistолическое давление в легочной артерии; IVRT - время изоволюметрического расслабления левого желудочка; МК E\Em – отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца; ЛПд – длина левого предсердия; НИВЛ – необходимость в неинвазивной вентиляции легких пациента на момент лечения в стационаре; NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; DTE_m – время замедления волны Em раннего диастолического движения; МК Em/Am – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК А – максимальная скорость потока атриального наполнения; S_m – максимальная sistолическая скорость медиального фиброзного кольца митрального клапана; SpO₂ – сатурация кислорода в крови пациента на момент лечения в стационаре; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; МК Em – пиковая скорость изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация; ЖЭ – желудочковые экстрасистолии.

Нами был использован **многомерный логистический регрессионный анализ** для оценки риска развития sistолической дисфункции ЛЖ (по показателю AVG) с помощью

факторных признаков. Таким образом, была выявлена наиболее тесная связь развития указанного нарушения с показателями в таблице 27.

Таблица 27

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития
sistолической дисфункции левого желудочка

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость	95% доверительный интервал для EXP(B)	
					Нижняя	Верхняя
ИМТ, кг/м ²	0,586	0,195	9,008	p=0,003	1,225	2,634
Пол пациента	1,783	0,645	7,645	p=0,006	1,681	21,063
Возраст пациента, годы	0,203	0,063	10,421	p=0,001	1,083	1,385
ППЛТ, %	0,027	0,012	5,421	p=0,020	1,004	1,051
Константа	-25,963	6,070	18,295	p<0,001	-	-

Примечание: ИМТ – индекс массы тела пациента на момент исследования; ППЛТ – процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК на момент лечения пациента от COVID-19.

Таким образом, уравнение логистической регрессии для оценки риска развития sistолической дисфункции ЛЖ у пациентов, перенесших COVID-19, имеет следующий вид:

$$A = \frac{1}{1+e^{25,963 - 1,783 \times \text{ПП} - 0,586 \times \text{ИМТ} - 0,027 \times \text{ППЛТ} - 0,203 \times \text{ВП}}},$$

где A – коэффициент, характеризующий риск развития sistолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) у пациентов, перенесших COVID-19, ПП – пол пациента (принимает значение «1» если «мужской», «0» – «женский»), ИМТ – индекс массы тела (кг/м²), ППЛТ – процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (%), ВП – возраст пациента (годы).

При значении A≥0,3 имеется высокая вероятность развития СДЛЖ у больных, перенесших COVID-19.

Для оценки качества математической модели проведен ROC-анализ (рисунок 11).

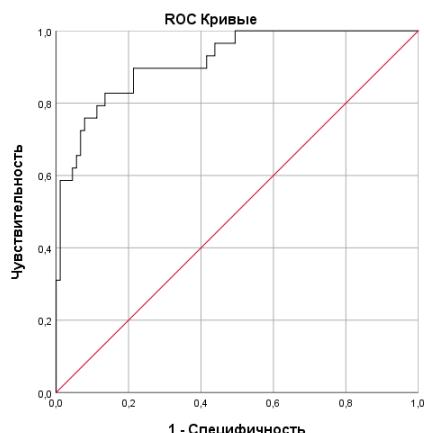


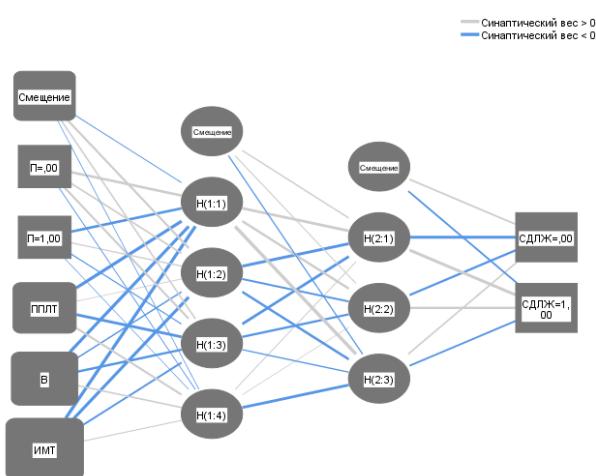
Рисунок 11 – ROC-кривая математической модели прогнозирования развития sistолической дисфункции ЛЖ

Площадь под кривой равна ROC-AUC=0,916 ±0,029 [95% ДИ 0,859 - 0,973], p<0,001. Чувствительность – 82,8%, специфичность – 97,8%, точность – 94,1%.

Таким образом, выделены независимые предикторы развития систолической дисфункции левого желудочка (пол и возраст пациента, ИМТ, объем поражения легких) с использованием многофакторного регрессионного анализа, на основе которого была создана нейросеть.

Нейросеть прогнозирования развития систолической дисфункции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Для оценки риска развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19, применяли встроенный модуль Neural Networks программы SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14). Наиболее статистически значимые клинические показатели были включены в качестве входных нейронов в архитектуру многослойного персептрана, обучение которого позволило прогнозировать развитие систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19. Так, пол и возраст пациента, ИМТ, а также объем поражения легочной ткани во время заболевания были выбраны в качестве входных нейронов. Архитектура многослойного персептрана содержит 2 скрытых слоя (рисунок 12). Оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях составило 4 и 3 соответственно, что позволяет максимально эффективно прогнозировать интересующий исход (наличие ($СДЛЖ=1$) или отсутствие ($СДЛЖ=0$) систолической дисфункции). Сигмоидная функция активации была выбрана для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов. В качестве функции активации в выходном слое также выступал сигмоид, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон (0; 1).

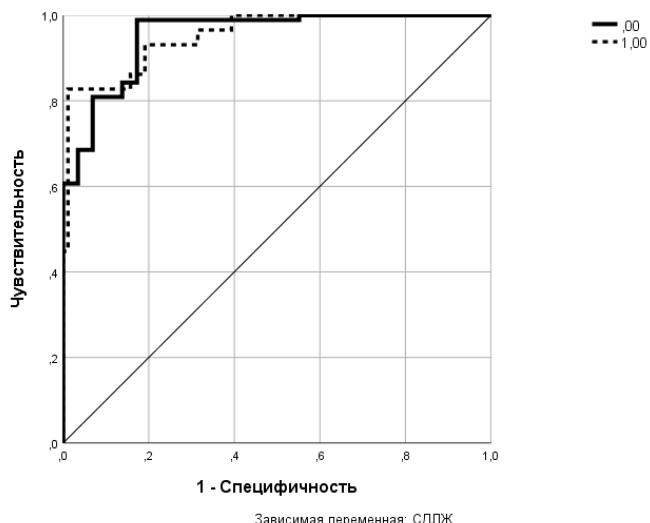


Примечание: П – пол пациента (мужской/женский); ППЛТ – процент поражения легочной ткани, %; В – возраст пациента, ИМТ – индекс массы тела, кг/м²; СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка; Н – нейроны, входящие в скрытые слои.

Рисунок 12 – Нейросеть прогнозирования развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Результаты прогноза развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19

Информативность прогноза представлена в кривых ROC-анализа на рисунке 13. Площадь под кривой (AUC) = 0,953 [95% ДИ 0,819 - 0,986], $p < 0,001$, позволяет считать разработанную модель достаточно информативной. Чувствительность – 83%, специфичность – 84%.

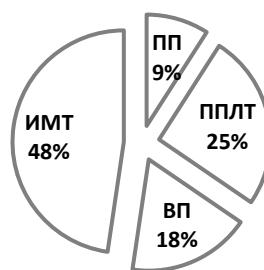


Примечание: СДЛЖ – систолическая дисфункция левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19. Результат 1 – наличие дисфункции левого желудочка. Результат 0 – отсутствие дисфункции левого желудочка.

Рисунок 13 – ROC-анализ вероятности развития систолической дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19

В процессе тестирования нейронной сети на выборке из 35 пациентов доля неверных предсказаний составила 25,7% (9/35), что объясняется более низкой численностью тестовой выборки.

Также необходимо отметить наибольшую значимость ИМТ (48%) (рисунок 14), что позволяет сделать вывод о важности ведения здорового образа жизни, в том числе снижения массы тела.



Примечание: ИМТ – индекс массы тела пациента, ППЛТ – наибольший процент поражения легочной ткани на момент заболевания, ПП – пол пациента, ВП – возраст пациента.

Рисунок 14 – Важность изучаемых параметров в структуре разработанной нейронной сети

Была разработана **программа ЭВМ** – «Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19» (рисунок 15) [52]. Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных о половой принадлежности (женский / мужской), возрасте (годы), весе (кг) и росте (см) пациента на момент исследования, а также максимальном проценте поражения легочной ткани (%), который был зафиксирован на момент лечения в стационаре по поводу COVID-19. Вывод результата осуществляется в форме сообщения о наличии высокого или низкого риска развития дисфункции левого желудочка. Программа носит прикладной характер для оценки риска развития дисфункции ЛЖ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Рисунок 15 – Интерфейс программы ЭВМ «Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19»

Таким образом, можно сделать вывод, что на развитие систолической дисфункции левого желудочка влияют пол и возраст пациента, объем поражения легочной ткани в течение заболевания, а также избыточная масса тела.

3.5. Анализ некоторых значимых показателей холтеровского мониторирования ЭКГ в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Холтеровское мониторирование ЭКГ было проведено 96 пациентам на 1-м визите, 65 больным – на 2-м и 3-м визитах и 41 пациенту – на 4-м визите (рисунок 16).



Рисунок 16 – Количество пациентов, прошедших холтеровское мониторирование на контрольных визитах

По данным ХМЭКГ количество пациентов с нарушением ритма сердца по типу **суправентрикулярной экстрасистолии** через 6 месяцев после заболевания уменьшилось: так, в 1-й группе у 22,2% пациентов выявились НЖЭ на 1-м визите, тогда как на 2-м визите только 4,8% ($p=0,025$), во второй снизилось с 43,6% до 12,0% ($p<0,001$), а в третьей – с 83,3% до 10,5% ($p<0,001$). На 3-м визите в 1-й группе ни у кого не были выявлены НЖЭ ($st=2$, $p=0,006$), во 2-й группе – у 4,0% ($st=2$, $p<0,001$), а в 3-й – также осталось у 10,5% ($st=2$, $p<0,001$). Через 3 года НЖЭ были зарегистрированы только у 1 пациента из 3-й группы ($st=3$, $p<0,001$).

Желудочковые экстрасистолы высоких градаций (частая, полиморфная, III класс) были установлены только у одного пациента в группе с КТ1-2 и у одного больного с КТ3-4. В основном регистрировались редкие экстрасистолы, менее 30 одиночных экстрасистол за 60 минут в течение суток (I класс по Лауну-Вольфу). Количество пациентов с желудочковыми экстрасистолами через 6 месяцев в 1-й группе уменьшилось с 18,5% до 4,8% ($p=0,08$), во 2-й – с 23,1% до 8% ($p=0,008$), в 3-й – с 43,3% до 10,5% ($p<0,001$). Через 12 месяцев в 1-й группе ЖЭ не было зарегистрировано ни у кого ($st=2$, $p=0,015$), а в 3-й группе снизилось до 5,3% ($p<0,001$). Через 12 месяцев количество пациентов с нарушением ритма сердца по типу экстрасистолии встречались в единичных случаях (I класс по Лауну-Вольфу) (таб. 21). Так, через 3 года во 2-й и 3-й группах было выявлено только по 1-му пациенту с ЖЭ ($p<0,001$). Неустойчивая наджелудочковая тахикардия и мерцание предсердий у обследованных пациентов через 6 и 12 месяцев не регистрировались (таблица 28).

Количество пациентов с нарушениями ритма сердца
при динамическом обследовании после COVID-19 (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1–2)	Группа 3 (КТ 3–4)	Тестовая статистика	
					Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
НЖЭ	Визит 1 (через 3 мес.)	6/27 (22,2 %)	17/39 (43,6%)	25/30 (83,3%)	$\chi^2=22,3$, $p<0,001$	$\chi^2_{1-2}=2,3$, $p=0,1$; $\chi^2_{1-3}=21,4$, $p<0,001$; $\chi^2_{2-3}=11,2$, $p<0,001$
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/21 (4,8 %)	3/25 (12%)	2/19 (10,5%)	$\chi^2=0,8$, $p=0,7$	$F_{1-2}=0,6$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,6$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	Q=5,0 , p=0,025	Q=14,0 , p<0,001	Q=17,0 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=1	
	Визит 3 (через 12 мес.)	0/21 (0%)	1/25 (4,0%)	2/19 (10,5%)	$\chi^2=2,5$, $p=0,3$	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,2$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,6$, $p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	Q=10,3 , p=0,006	Q=28,5 , p<0,001	Q=34,0 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	$\chi^2=2,2$, $p=0,3$	$F_{1-3}=0,5$, $p>0,05$; $F_{2-3}=0,5$, $p>0,05$
ЖЭ	Оценка значимости динамических изменений	Q=15,6 , p=0,001	Q=31,2 , p<0,001	Q=32,3 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	
	Визит 1 (через 3 мес.)	5/27 (18,5%)	9/39 (23,1%)	13/30 (43,3%)	$\chi^2=5,2$, $p=0,08$	$\chi^2_{1-2}=0,02$, $p=0,9$; $\chi^2_{1-3}=2,9$, $p=0,09$; $\chi^2_{2-3}=2,3$, $p=0,1$
	Визит 2 (через 6 мес.)	1/21 (4,8%)	2/25 (8%)	2/19 (10,5%)	$\chi^2=0,5$, $p=0,8$	$F_{1-2}=1,0$, $p>0,05$; $F_{1-3}=0,6$, $p>0,05$; $F_{2-3}=1,0$, $p>0,05$
	Оценка значимости динамических изменений	Q=3,0 , p=0,08	Q=7,0 , p=0,008	Q=11,0 , p<0,001	Критерий Кокрена, st=1	

Продолжение таблицы 28

Параметры исследования		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1–2)	Группа 3 (КТ 3–4)	Тестовая статистика	
					Критерий χ^2 Пирсона, df=2	Попарное сравнение групп
ЖЭ	Визит 3 (через 12 мес.)	0/21 (0%)	2/25 (8%)	1/19 (5,3%)	$\chi^2=1,7$, p=0,4	$F_{1-2}=0,5$, p>0,05; $F_{1-3}=0,5$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	Q=8,4, p=0,015	Q=14,0, p=0,001	Q=22,2, p<0,001	Критерий Кокрена, st=2	
	Визит 4 (через 3 года)	0/15 (0%)	1/13 (7,7%)	1/13 (7,7%)	$\chi^2=1,2$, p=0,6	$F_{1-2}=0,5$, p>0,05; $F_{1-3}=0,5$, p>0,05; $F_{2-3}=1,0$, p>0,05
	Оценка значимости динамических изменений	Q=12,8, p=0,005	Q=20,5, p<0,001	Q=33,3, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3	

Примечания: НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолии, ЖЭ – желудочковые экстрасистолии.

Таким образом, количество больных с наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма сердца статистически значимо уменьшалось уже через 6 месяцев, через 1 год после COVID-19 нарушения ритма встречались в единичных случаях (НЖЭ у 7,7% пациентов из 3-й группы, ЖЭ – по 7,7% пациентов из 2-й и 3-й групп).

Хотя на всех этапах исследования показатель LF/HF оставался достоверно различным между тремя группами ($p<0,001$), необходимо отметить положительную динамику (таблица 29): во 2-й группе спустя год показатель достоверно снизился на 32,2% ($p<0,001$), а спустя 3 года – на 45,8% во 2-й группе ($p<0,001$) и на 31,7% – в 3-й группе ($p<0,001$). На основании вышеперечисленного можно сделать вывод о восстановлении баланса вегетативной нервной системы.

Проведя корреляционный анализ с помощью коэффициента корреляции Спирмена показателя LF/HF с некоторыми клиническими данными, была выявлена прямая умеренная связь с избыточной массой тела ($\rho= 0,279$, $p=0,002$), что диктует необходимость приверженности к здоровому образу жизни и снижению веса. Также выявлена слабая отрицательная связь с показателем эндотелиальной дисфункции, коэффициентом K ($\rho= -0,196$, $p= 0,033$).

Таблица 29

Динамические изменения показателя LF\HF в исследуемых группах
(Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Показатель LF\HF		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, $df=2$	Попарное сравнение групп	
Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, %	2,2 [2,2; 3,0]	5,9 [3,9; 7,6]	6,0 [4,2; 6,1]	$H=48,9,$ $p<0,001$	$U_{1-2}=35,0, p<0,001;$ $U_{1-3}=42,0, p<0,001;$ $U_{2-3}=579,0, p=0,9$	
	Кол-во пациентов с увеличением LF\HF, n (%)	1/27 (3,7%)	10/39 (25,6%)	12/30 (40%)	$\chi^2=10,4,$ $p=0,006$	$\chi^2_{1-2}=0,02, p<0,05;$ $\chi^2_{1-3}=0,001, p<0,05$	
	Всего, n=96	23/96 (23,9%)					
Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, %	2,2 [2,2; 2,5]	4,32 [4,0; 5,9]	5,7 [4,4; 6,0]	$H=38,1,$ $p<0,001$	$U_{1-2}=9,0, p<0,001;$ $U_{1-3}=16,0, p<0,001;$ $U_{2-3}=208,0, p=0,5$	
	Кол-во пациентов с увеличением LF\HF, n (%)	1/21 (4,8%)	5/25 (20%)	6/19 (31,6%)	$\chi^2=4,8,$ $p=0,09$	$F_{1-2}=0,2, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,04, p<0,05;$ $F_{2-3}=0,5, p>0,05$	
	Всего, n=65	12/65 (18,5%)					
Оценка значимости динамических изменений		NaN	Q=5,0, $p=0,025$	Q=6,0, $p=0,014$	Критерий Кокрена, st=1		
Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, %	2,2 [2,2; 2,5]	4,0 [3,0; 4,3]	5,5 [4,4; 6,0]	$H=39,1,$ $p<0,001$	$U_{1-2}=36,0, p<0,001;$ $U_{1-3}=16,0, p<0,001;$ $U_{2-3}=97,0, p=0,001$	
	Кол-во пациентов с увеличением LF\HF, n (%)	0/21 (0%)	4/25 (16%)	5/19 (26,3%)	$\chi^2=5,9,$ $p=0,05$	$F_{1-2}=0,1, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,02, p<0,05;$ $F_{2-3}=0,5, p>0,05$	
	Всего, n=96	9/65 (13,9%)					
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=4,0,$ $p=0,14$	$\chi^2=24,4,$ $p<0,001$	$\chi^2=5,4,$ $p=0,07$	Критерий Фридмана, df=2		
		Q=2, $p=0,4$	Q=10,3, $p=0,006$	Q=12,3, $p=0,002$	Критерий Кокрена, st=2		
Визит 4 (через 3 года)	Значение, %	2,2 [2,0; 2,2]	3,2 [3,0; 4,15]	4,1 [4,0; 5,0]	$H=27,4,$ $p<0,001$	$U_{1-2}=16,0, p<0,001;$ $U_{1-3}=4,0, p<0,001;$ $U_{2-3}=40,0, p=0,008$	
	Кол-во пациентов с увеличением LF\HF, n (%)	0/15 (0%)	1/13 (7,7%)	3/13 (23,1%)	$\chi^2=4,3,$ $p=0,1$	$F_{1-2}=0,5, p>0,05;$ $F_{1-3}=0,09, p>0,05;$ $F_{2-3}=0,3, p>0,05$	
	Всего, n=96	4/41 (9,8%)					
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=4,0,$ $p=0,15$	$\chi^2=18,0,$ $p<0,001$	$\chi^2=21,8,$ $p<0,001$	Критерий Фридмана, df=3		
		Q=3,0, $p=0,4$	Q=18,0, $p<0,001$	Q=19,3, $p<0,001$	Критерий Кокрена, st=3		

LF/HF – показатель, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

3.5.1. Клинические факторы риска развития желудочковых экстрасистолий после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Была проведена оценка клинических факторов риска у пациентов с выявленной желудочковой экстрасистолией (таблица 30). В нашем исследовании было выявлено 27 пациентов с зарегистрированной желудочковой экстрасистолией: из 1-й группы 5 (18,5%) пациентов из 27 человек, из 2-й – 9 (23,1%) из 39 человек, из 3-й – 13 (43,3%) из 30 человек.

Пациентов старше 46 лет, мужского пола и лиц, нуждавшихся в респираторной поддержке при лечении COVID-19, оказалось по 66,7% ($p=0,015$). Длительность лечения в стационаре более 20 дней была выявлена у 37% пациентов ($p=0,06$).

Таблица 30

Клинические факторы риска развития желудочковых экстрасистолий у пациентов,
перенесших новую коронавирусную инфекцию

Параметры исследования	Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)
ЖЭ	5/27 (18,5%)	9/39 (23,1%)	13/30 (43,3%)
		27/96 (28,1%)	
		$\chi^2=36,8$, $p<0,001$	
Возраст старше 46 лет	4/5 (80%)	5/9 (55,6%)	9/13 (69,2%)
		18/27 (66,7%)	
		$\chi^2=6,0$, $p=0,015$	
ИМТ > 25 кг/м ²	4/5 (80%)	6/9 (66,7%)	9/13 (69,2%)
		19/27 (70,4%)	
		$\chi^2=8,9$, $p=0,003$	
Мужской пол	4/5 (80%)	5/9 (55,6%)	9/13 (69,2%)
		18/27 (66,7%)	
		$\chi^2=6,0$, $p=0,015$	
Необходимость респираторной поддержки при лечении COVID-19	0/5 (0%)	8/9 (88,9%)	10/13 (76,9%)
		18/27 (66,7%)	
		$\chi^2=6,0$, $p=0,015$	
Продолжительность госпитального этапа > 20 дней	0/5 (0%)	2/9 (22,2%)	8/13 (61,5%)
		10/27 (37%)	
		$\chi^2=3,6$, $p=0,06$	

Примечание: ЖЭ – желудочковые экстрасистолии. ИМТ – индекс массы тела пациента на момент исследования.

Необходимо отметить, что некоторые пациенты (30% из 2-й группы и 100% из 3-й) во время заболевания принимали гидроксихлорохин. По данным ХМ ЭКГ у всех 30% пациентов 2-й группы, принимавших гидроксихлорохин при лечении COVID-19, на момент 1-го этапа исследования были нарушения ритма сердца. Тогда как все пациенты 3-й группы принимали

данный препарат во время лечения заболевания, и только у 83,3% из них возникли аналогичные нарушения.

Таким образом, предрасполагающими факторами развития желудочковых экстрасистолий у больных после новой коронавирусной инфекции являются: мужской пол, возраст старше 46 лет, избыточная масса тела и необходимость в респираторной поддержке при лечении.

3.5.2. Прогнозирование развития неблагоприятных аритмий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Характер корреляционных взаимосвязей между фактом наличия желудочковых экстрасистолий и некоторыми клиническими и инструментальными данными

Был проведен **бинарный логистический корреляционный анализ** для оценки развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших COVID-19. В анализ были включены все имеющиеся клинические и инструментальные данные пациентов, из которых были отобраны значимые. Была выявлена значимая корреляционная связь с помощью коэффициента корреляции ρ Спирмана между показателями, представленными в таблице 31.

Так, факт развития желудочковых экстрасистолий имеет корреляционные связи с морфологическими характеристиками левых отделов сердца: умеренная положительная связь выявлена с индексированным объемом и длиной левого предсердия ($\rho= 0,383$ и $\rho= 0,313$, соответственно). Показатели диастолической дисфункции продемонстрировали также наличие значимых корреляционных связей: слабая отрицательная связь выявлена с отношением диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана МК E_m/A_m ($\rho= -0,205$), положительная умеренная – с временем изоволюметрического расслабления левого желудочка IVRT ($\rho= 0,322$), а умеренная отрицательная – с пиковой скоростью, изученной на медиальном фиброзном кольце митрального клапана МК E_m ($\rho=-0,271$). Показатели sistолической функции имеют отрицательную корреляционную связь: умеренную отрицательную связь с глобальным продольным sistолическим стрейном левого желудочка AVG ($\rho=-0,514$) и слабую – с фракцией выброса ЛЖ ($\rho= -0,183$).

Анализ показал, что мужской пол ($\rho=0,369$), возраст ($\rho= 0,366$), а также индекс массы тела ($\rho=0,431$) имеют положительную умеренную связь с риском развития желудочковых экстрасистолий.

Параметры, связанные с процессом лечения заболевания COVID-19, также имеют значимые корреляционные связи с риском развития ЖЭ: отрицательная умеренная связь с

длительностью лечения в стационаре более 20 дней ($\rho = -0,408$) и показателем сатурации кислорода в крови ($\rho = -0,377$); умеренная положительная связь отмечается с необходимостью использования неинвазивной вентиляции легких на момент лечения в стационаре ($\rho = 0,379$) и объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК на момент лечения пациента от COVID-19 ($\rho = 0,283$).

Таблица 31

Корреляционный анализ значимых кардиогемодинамических и клинических данных
с фактом наличия желудочковых экстрасистолий у пациентов

Показатель	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость	Направленность	Сила связи
Клинические и анамнестические данные				
Продолжительность госпитального этапа > 20 дней	-0,408	$p < 0,001$	Отрицательная	Умеренная
SpO_2	-0,377	$p < 0,001$	Отрицательная	Умеренная
ИМТ	0,431	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
Необходимость НИВЛ	0,379	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
Мужской пол	0,369	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
Возраст	0,366	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
ППЛТ	0,283	$p = 0,002$	Положительная	Умеренная
Данные Холтеровского мониторирования ЭКГ				
LF/HF	0,289	$p = 0,002$	Положительная	Умеренная
Удлинение интервала QT	0,376	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
Эхокардиографические данные				
AVG	-0,514	$p < 0,001$	Отрицательная	Умеренная
МК E_m	-0,271	$p = 0,003$	Отрицательная	Умеренная
МК E_m/A_m	-0,205	$p = 0,026$	Отрицательная	Слабая
ФВ ЛЖ	-0,183	$p = 0,048$	Отрицательная	Слабая
ИОЛП	0,383	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
IVRT	0,322	$p < 0,001$	Положительная	Умеренная
ЛПд	0,313	$p = 0,001$	Положительная	Умеренная
СДЛА	0,243	$p = 0,008$	Положительная	Слабая

Примечания: AVG – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; SpO_2 – сатурация кислорода в крови пациента на момент лечения в стационаре; МК E_m – пиковая скорость, изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК E_m/A_m – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела пациента на момент исследования; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; Необходимость НИВЛ – необходимость в неинвазивной вентиляции легких пациента на момент лечения в стационаре; Возраст – возраст пациента на момент исследования; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; ЛПд – длина левого предсердия; ППЛТ – процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК на момент лечения пациента от COVID-19; LF/HF – показатель, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Нами был использован **многомерный логистический регрессионный анализ** для оценки риска развития неблагоприятных аритмий (частых, полиморфных желудочковых экстрасистолий) у пациентов, перенесших COVID-19, с помощью факторных признаков. Таким образом, была выявлена наиболее тесная связь развития нарушения с показателями в таблице 32.

Таблица 32

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования
развития желудочковых экстрасистолий

Обозначение в уравнении	Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Значимость	95% доверительный интервал для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
В	Возраст пациента	0,286	0,120	5,716	p=0,017	1,053	1,683
ПОЛ	Пол пациента	3,027	1,295	5,467	p=0,019	1,632	261,148
ИМТ	ИМТ, кг/м ²	1,733	0,618	7,869	p=0,005	1,686	19,000
КТ	Объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, %	0,056	0,023	6,280	p=0,012	1,012	1,106
–	Константа	-63,014	19,971	9,956	p=0,002	–	

Примечания: КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ИМТ – индекс массы тела пациента на момент исследования.

Таким образом, уравнение логистической регрессии для оценки риска развития неблагоприятных аритмий (частых, полиморфных желудочковых экстрасистолий) у пациентов, перенесших COVID-19, имеет следующий вид:

$$B = \frac{1}{1 + e^{63,014 - 3,027 \times \text{ПОЛ} - 0,056 \times \text{КТ} - 0,286 \times \text{В} - 1,733 \times \text{ИМТ}}},$$

где В – коэффициент, характеризующий риск развития неблагоприятных аритмий у пациентов, перенесших COVID-19, ПОЛ – пол пациента (принимает значение «1» при мужском поле, «0» - при женском), КТ – наибольший процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (%), В – возраст пациента (годы), ИМТ – индекс массы тела (кг/м²).

При значении В≥0,11 имеется высокий риск развития ЖЭ у больных, перенесших COVID-19.

Для оценки качества математической модели проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой (рисунок 17).

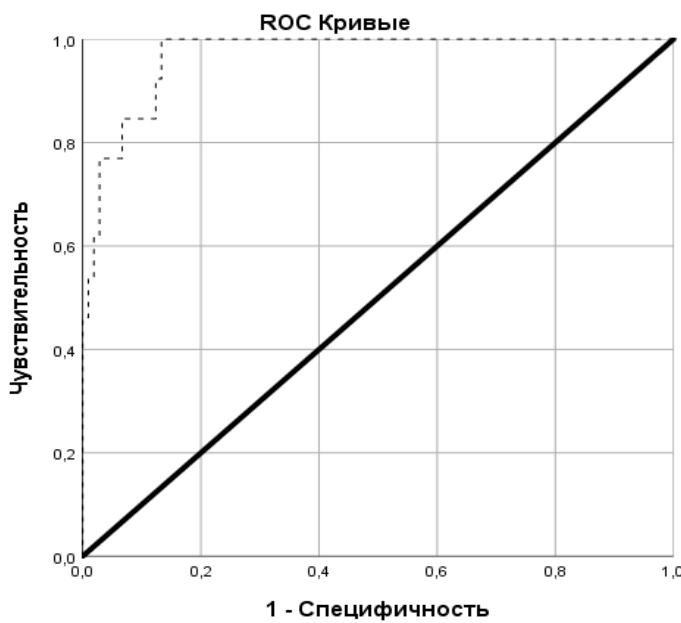


Рисунок 17 – ROC-кривая математической модели прогнозирования развития желудочковых экстрасистолий

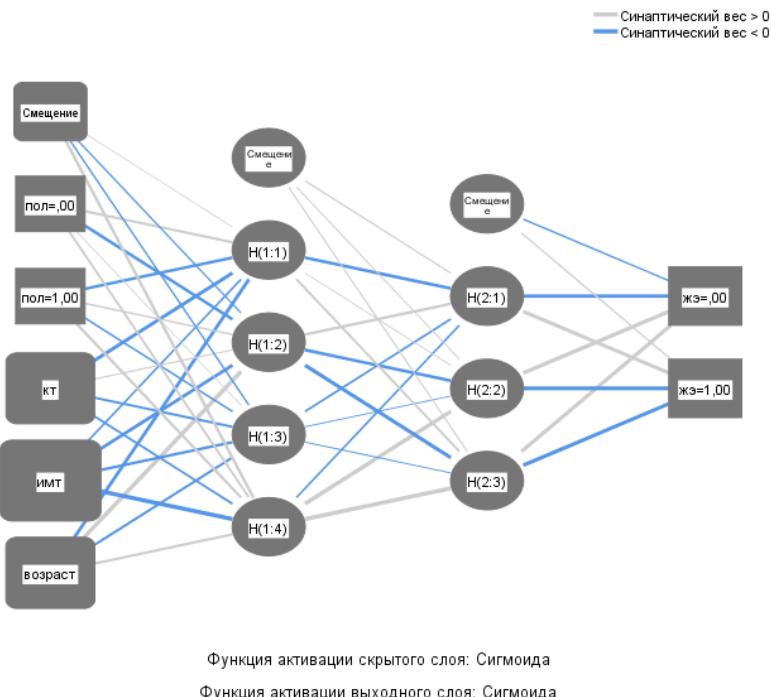
Площадь под кривой равна ROC-AUC=0,968±0,025 [95% ДИ 0,937 – 1,000], $p<0,001$, позволяет считать разработанную модель достаточно информативной. Чувствительность – 100%, специфичность – 86,7%.

Таким образом, выделены независимые предикторы развития неблагоприятных аритмий (частых, полиморфных желудочковых экстрасистолий) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (пол и возраст пациента, ИМТ, а также процент поражения легких), используя многофакторный регрессионный анализ, на основе которого была создана нейросеть.

Нейросеть прогнозирования развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Для оценки риска развития неблагоприятных аритмий (частых, полиморфных желудочковых экстрасистолий) у пациентов, перенесших COVID-19, применяли встроенный модуль Neural Networks программы SPSS Statistics Version 25,0 (IBM, США; лицензия № Z125-3301-14). Статистически значимые клинические показатели были включены в качестве входных нейронов в архитектуру многослойного персептрона, обучение которого позволило прогнозировать развитие желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших COVID-19. Так, мужской пол и возраст пациентов, процент поражения легочной ткани во время заболевания, а также ИМТ, были выбраны в качестве входных нейронов. Архитектура многослойного персептрона содержит 2 скрытых слоя (рисунок 18). Оптимальное количество нейронов в

указанных скрытых слоях составило 4 и 3 соответственно, что позволяет максимально эффективно прогнозировать интересующий исход (наличие ($\text{ЖЭ}=1$) или отсутствие ($\text{ЖЭ}=0$) желудочковых экстрасистолий). Сигмоидная функция активации была выбрана для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов. В качестве функции активации в выходном слое также выступал sigmoid, так как данная функция определена для действительных переменных и переводит их в диапазон (0; 1).

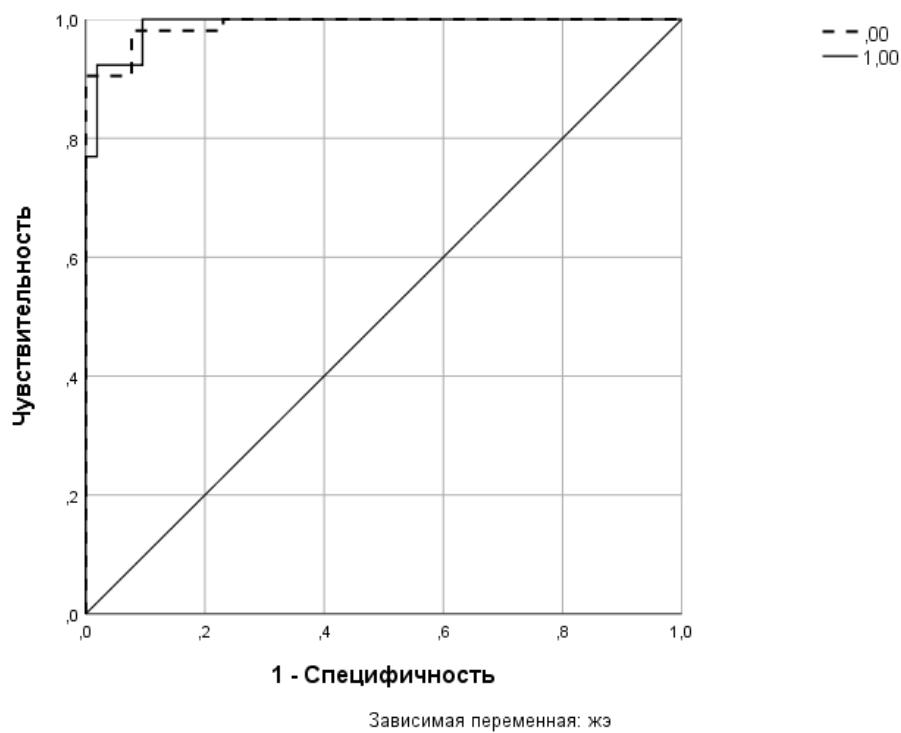


Примечание: Пол – пол пациента, КТ – процент поражения легочной ткани, %, ИМТ – индекс массы тела, кг/м², Возраст – возраст пациента, годы; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; Н – нейроны, входящие в скрытые слои.

Рисунок 18 – Нейросеть прогнозирования развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Результаты прогноза развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших COVID-19

Информативность прогноза представлена в кривых ROC-анализа на рисунке 19. Площадь под кривой (AUC) = 0,99 [95% ДИ 0,96 – 0,99], p<0,001. Чувствительность – 95,8%, специфичность – 99%, точность – 95,8%.

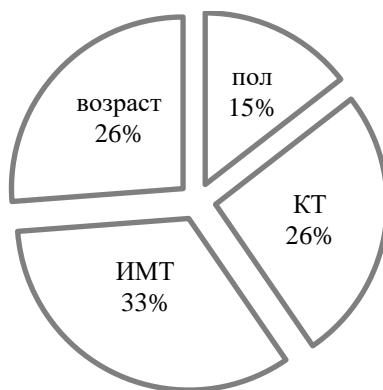


Примечание: ЖЭ – желудочковые экстрасистолии у пациентов, перенесших COVID-19. Результат 1 – наличие желудочковых экстрасистолий. Результат 0 – отсутствие желудочковых экстрасистолий.

Рисунок 19 – ROC-анализ вероятности развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших COVID-19

В процессе тестирования модели на выборке 35 пациентов доля составила 25,7% (9:35) что объясняется малым количеством выборки.

Также необходимо отметить наибольшую значимость ИМТ (33%) (рисунок 20), что позволяет сделать вывод о наибольшем значении приверженности здоровому образу жизни пациентом в анамнезе.



Примечание: пол – пол пациента, мужской/женский; КТ – наибольший процент поражения легочной ткани на момент заболевания, %; ИМТ – индекс массы тела пациента, кг/м²; возраст – возраст пациента, годы.

Рисунок 20 – Важность изучаемых параметров в структуре разработанной нейронной сети

3.6. Анализ эндотелиальной функции в динамике после перенесенной новой коронавирусной инфекции

При оценке динамических изменений эндотелиальной функции (таблица 33) в 1-й группе коэффициент чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига увеличился на 48,1% через год ($p=0,014$), также сократилось число пациентов с нулевым и отрицательным значением коэффициента К (на 1-м визите – 18,5% пациентов, на 3-м – 4,0% ($p=0,039$)). Через 3 года показатель коэффициента повысился еще на 25% ($p=0,036$), а пациентов с нарушением функции эндотелия не оказалось ($p=0,01$). Во 2-й группе за год прирост коэффициента составил 42,9% ($p=0,022$), а также количество пациентов с выявленными нарушениями функции эндотелия на 1-м визите составило 38,5%, на 3-м 30,3% ($p=0,02$). Через 3 года значение показателя повысилось еще в 2 раза ($p=0,024$), а количество пациентов составило 15,4% ($p<0,001$). В 3-й группе прирост составил 166,7%, а количество пациентов сократилось с 60% на 1-м визите до 39,3% на 3-м визите ($p=0,001$). Через 3 года количество пациентов сократилось до 38,5% ($p<0,001$).

Таблица 33

Динамические изменения эндотелиальной дисфункции на примере критерия К
в исследуемых группах (Медиана [25-й; 75-й перцентили])

Критерий К		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, $df=2$	Попарное сравнение групп
		1	2	3		
Визит 1 (через 3 мес.)	Значение, усл.ед.	0,15 [0,1; 0,37]	0,02 [-0,43; 0,09]	-0,095 [-0,39; 0,09]	$H=17,8,$ $p<0,001$	$U_{1-2}=234,0, p<0,001;$ $U_{1-3}=180,0, p<0,001;$ $U_{2-3}=576,0, p=0,9$
	Кол-во пациентов с $K \leq 0$, n (%)	5/27 (18,5%)	15/39 (38,5%)	18/30 (60,0%)	$\chi^2=10,3,$ $p=0,006$	$\chi^2_{1-2}=2,1, p=0,15;$ $\chi^2_{1-3}=10,2, p=0,002;$ $\chi^2_{2-3}=3,15, p=0,08$
	Всего, n=96	38/96 (39,6%)				
Визит 2 (через 6 мес.)	Значение, усл.ед.	0,27 [0,11; 0,82]	0,07 [-0,34; 0,21]	-0,07 [-0,25; 0,09]	$H=11,6,$ $p=0,003$	$U_{1-2}=213,5, p=0,002;$ $U_{1-3}=191,0, p=0,005;$ $U_{2-3}=436,0, p=0,7$
	Кол-во пациентов с $K \leq 0$, n (%)	4/25 (16,0%)	13/33 (39,4%)	18/28 (64,3%)	$\chi^2=12,8,$ $p=0,002$	$\chi^2_{1-2}=2,7, p=0,1;$ $\chi^2_{1-3}=12,7, p<0,001;$ $\chi^2_{2-3}=3,8, p=0,05$
	Всего, n=86	35/86 (40,7%)				

Продолжение таблицы 33

Критерий К		Группа 1 (КТ 0)	Группа 2 (КТ 1-2)	Группа 3 (КТ 3-4)	Тестовая статистика, df=2	Попарное сравнение групп	
		1	2	3			
Визит 3 (через 12 мес.)	Значение, усл.ед.	0,4 [0,11; 0,82]	0,1 [-0,19; 0,2]	0,06 [-0,1; 0,13]	H=13,8, p=0,001	U ₁₋₂ =187,0, p<0,001; U ₁₋₃ =185,5, p=0,003; U ₂₋₃ =436,5, p=0,7;	
	Кол-во пациентов с K ≤ 0, n (%)	1/25 (4,0%)	10/33 (30,3%)	11/28 (39,3%)	$\chi^2=9,3$, p=0,01	F ₁₋₂ =0,02, p<0,05; $\chi^2_{1-3}=7,5$, p=0,007; $\chi^2_{2-3}=0,2$, p=0,6	
	Всего, n=86	22/86 (25,6%)					
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=5,6$, p=0,014	$\chi^2=7,6$, p=0,022	$\chi^2=15,5$, p<0,001	Критерий Фридмана, df=2		
		Q=6,5, p=0,039	Q=7,6, p=0,02	Q=14,0, p=0,001	Критерий Кокрена, st=2		
Визит 4 (через 3 года)	Значение, усл.ед.	0,3 [0,13; 0,83]	0,22 [0,19; 0,4]	0,07 [-0,1; 0,09]	H=4,9, p=0,09	U ₁₋₂ =81,0, p=0,5; U ₁₋₃ =52,0, p=0,04; U ₂₋₃ =55,0, p=0,1	
	Кол-во пациентов с K ≤ 0, n (%)	0/15 (0%)	2/13 (15,4%)	5/13 (38,5%)	$\chi^2=7,3$, p=0,03	F ₁₋₂ =0,2, p>0,05; F ₁₋₃ =0,01, p<0,05; F ₂₋₃ =0,2, p>0,05	
	Всего, n=41	7/41 (17,1%)					
Оценка значимости динамических изменений		$\chi^2=8,6$, p=0,036	$\chi^2=9,5$, p=0,024	$\chi^2=7,7$, p=0,053	Критерий Фридмана, df=3		
		Q=11,3, p=0,01	Q=27,0, p<0,001	Q=19,8, p<0,001	Критерий Кокрена, st=3		

Критерий К – коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига.

Таким образом, можно сделать вывод о восстановлении функции эндотелия в динамике во всех исследуемых группах.

Характер корреляционных взаимосвязей между показателем эндотелиальной функции и некоторыми клиническими и инструментальными данными

Был проведен бинарный логистический корреляционный анализ для оценки развития эндотелиальной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19. При значении коэффициента K≤0 можно говорить о наличии эндотелиальной дисфункции. В анализ были включены все имеющиеся клинические и инструментальные данные пациентов, из которых были отобраны значимые. Так, была выявлена значимая корреляционная связь с помощью коэффициента корреляции ρ Спирмана между коэффициентом К с параметрами, представленными в таблице 34.

Так, умеренная положительная связь была выявлена с показателем сатурации кислорода в крови ($\rho = 0,433$), время замедления волны E_m раннего диастолического движения DTE_m ($\rho = 0,356$), объемом поражения легочной ткани ($\rho = -0,492$), индексированным объемом левого предсердия ($\rho = -0,333$), временем изоволюметрического расслабления левого желудочка IVRT ($\rho = -0,359$), тахикардией ($\rho = -0,399$), отношением скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца МК E/E_m ($\rho = -0,327$), системическим давлением в легочной артерии ($\rho = -0,315$), а также длительностью лечения в стационаре более 20 дней ($\rho = -0,280$).

Таблица 34

Корреляционный анализ значимых кардиогемодинамических и клинических данных

с показателем эндотелиальной функции

Показатель	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость	Направленность	Сила связи
Клинические и анамнестические данные				
Объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК на момент лечения COVID-19	-0,492	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
Продолжительность госпитального этапа > 20 дней	-0,280	p=0,002	Отрицательная	Умеренная
Тахикардия	-0,399	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
SpO ₂	0,433	p<0,001	Положительная	Умеренная
Возраст	-0,205	p= 0,026	Отрицательная	Слабая
Необходимость НИВЛ	-0,182	p=0,048	Отрицательная	Слабая
Эхокардиографические данные				
ИОЛП	-0,333	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
СДЛА	-0,315	p=0,001	Отрицательная	Умеренная
IVRT	-0,359	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
МК E/E_m	-0,327	p<0,001	Отрицательная	Умеренная
DTE _m	0,356	p<0,001	Положительная	Умеренная
ЛПд	-0,235	p=0,01	Отрицательная	Слабая
НПВ	-0,182	p=0,049	Отрицательная	Слабая
AVG	0,239	p=0,009	Положительная	Слабая
МК E_m	0,204	p=0,027	Положительная	Слабая
МК E_m/A_m	0,209	p=0,023	Положительная	Слабая
Данные Холтеровского мониторирования ЭКГ				
LF/HF	-0,196	p=0,033	Отрицательная	Слабая

Примечания: Возраст – возраст пациента на момент исследования; НИВЛ – необходимость в неинвазивной вентиляции легких пациента на момент лечения в стационаре; Тахикардия – частота сердечных сокращений >90 уд./мин на момент 1-го визита; LF/HF – показатель, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы; ЛПд – длина левого предсердия; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; СДЛА – системическое давление в легочной артерии; НПВ – диаметр нижней полой вены; IVRT, мс – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; МК E/E_m – отношение скорости

трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца; AVG – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; SpO₂ – сатурация кислорода в крови пациента на момент лечения в стационаре; МК E_m – пиковая скорость изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК E_m/A_m – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; DTE_m, мс – время замедления волны E_m раннего диастолического движения.

3.7. Оценка уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у пациентов через 3 месяца и 3 года

Поскольку мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) образуется в левом желудочке сердца и играет важную роль в диагностике сердечной недостаточности [23], он был интересен в отношении пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Были отобраны 10 пациентов из группы КТ 3-4. Все пациенты имели нарушения диастолической функции, у 50% из них также отмечалось уменьшение глобальной систолической функции левого желудочка и нарушения сердечного ритма и проводимости. Значение NT-Pro-BNP составило 110 [61,3; 156,3] пг/мл. У четырех из 10 пациентов (40%) было выявлено увеличение показателя больше 125 пг/мл, однако значения > 300 пг/мл ни у кого не было выявлено (таблица 35).

При проведении корреляционного анализа уровня NT-proBNP и AVG на 1-м визите с помощью критерия Спирмена отмечается сильная отрицательная связь ($\rho = -0,853$, $p=0,002$), что также подтверждает влияние этого гормона на развитие сердечной недостаточности. Нужно отметить, что с показателем МК E_m/A_m достоверной связи выявлено не было ($\rho = -0,493$, $p=0,15$). На 3-м визите достоверной корреляционной связи не было выявлено вовсе ($\rho = -0,129$, $p=0,7$ для AVG и $\rho = -0,444$, $p=0,2$ для МК E_m/A_m).

Через 3 года уровень пептида достоверно уменьшился в динамике (критерий Вилкоксона $Z=2,8$, $p=0,005$), и ни у одного из тех же пациентов не было выявлено увеличение уровня NT-proBNP выше порогового значения, что может говорить о положительной динамике состояния миокарда.

Таблица 35

Значение уровня NT-proBNP в динамике у пациентов 3-й группы
Медиана [25-й; 75-й перцентили]

Пациенты	Значение уровня					
	Визит 1 (через 3 мес.)			Визит 4 (через 3 года)		
	NT-proBNP, пг/мл	AVG, %	МК E _m /A _m	NT- proBNP, пг/мл	AVG, %	МК E _m /A _m
1	100	-20,7	0,42	<10	-22,6	0,9
2	120	-17,0	0,64	25	-17,0	0,9

Продолжение таблицы 35

Пациенты	Значение уровня					
	Визит 1 (через 3 мес.)			Визит 4 (через 3 года)		
	NT-proBNP, пг/мл	AVG, %	MK E _m /A _m	NT-proBNP, пг/мл	AVG, %	MK E _m /A _m
3	130	-17,0	0,7	48	-14,1	0,6
4	80	-18,3	0,7	14	-20,6	1,3
5	55	-18,2	0,7	<10	-18,5	1,05
6	170	-14,0	0,7	52	-13,7	0,7
7	55	-20,7	0,77	40	-23,0	1,1
8	165	-17,0	0,7	24	-17,0	0,6
9	55	-20,7	0,77	12	-22,0	1,1
10	166	-17,0	0,61	<10	-16,0	1,1
Медиана [25-й; 75-й перцентили]	110,0 [61,3; 156,3]	-17,6 [-17,0; - 20,1]	0,7 [0,7;0,8]	19,0 [10,5; 36,3]	-17,8 [-16,3; - 21,7]	0,9 [0,8; 1,1]

Примечание: NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; MK E_m/A_m, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана.

В заключение можно сделать вывод, что через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции отмечается наличие лабораторных признаков сердечной недостаточности, которые в динамике спустя 3 года наблюдения нивелируются.

3.8. Клинические примеры

3.8.1. Клинический пример № 1

В исследовании приняла участие пациентка 1987 года рождения, спустя 55 дней от начала COVID-19.

Пациентка по профессии медицинская сестра, наличие в анамнезе сахарного диабета, заболеваний сердца и крови, онкологических и венерологических заболеваний, ВИЧ, туберкулеза, гемотрансфузии у себя и родственников отрицает; отмечает гипертоническую болезнь по линии матери. Курение и употребление алкогольных и наркотических веществ отрицает, чрезмерное употребление кофе и крепкого чая отрицает. Ведет здоровый образ жизни. Наличие травм, в том числе черепно-мозговых, отрицает. В анамнезе – вирусный гепатит А в детстве. Аллергологический анамнез отягощен: на антибиотик цефтриаксон, лакокрасочные материалы. В 2019 году перенесла операцию по поводу нефроптоза справа (до 8 см). Беременность и роды одни. Условия проживания, питания, физическая активность удовлетворительные.

До января 2021 года считала себя относительно здоровым человеком, отмечала редкие сезонные ОРВИ. В январе 2021 года появились жалобы на непродуктивный кашель, общую слабость, озноб, аносмию, головные и мышечные боли, сердцебиение в покое. Был проведен курс стационарного лечения с установленным диагнозом:

Основной: новая коронавирусная инфекция (подтвержденная), нетяжелая форма.
Осложнение: внебольничнаялевосторонняя полисегментарная пневмония, нетяжелое течение, КТ 1.

Диагноз выставлен 15.01.21 года на основании:

- жалоб (аносмия, непродуктивный кашель, общая слабость, озноб, головные и мышечные боли, сердцебиение в покое);
- объективных данных (температура тела до 38 °C, ЧСС в покое до 130 уд/мин, ЧДД 18 в мин, ДН 0, SpO₂ 98 %);
- лабораторных исследований (лейкоциты 16,07 ×10⁹/л, СОЭ до 20мм/ч; «положительный» носоглоточный мазок на SARS-Co-V-2 методом ПЦР);
- инструментальных исследований (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки – КТ-признаки левосторонней полисегментарной пневмонии, 20% поражения легочной ткани – КТ 1).

Больная была госпитализирована в стационар, назначено следующее лечение:

- Tab. Hydroxichloroxini 0,2 по схеме;

- Tab. Ambroxoli 30 мг по 1 таб. 3 раз в день, per os после еды;
- Tab. Paracetamoli 500 мг при повышении температуры тела выше 38°C;
- Sol. Dexametasoni 0,008 мг + Sol. Natrii chloridi 0.9% – 200,0 1 раз в день, внутривенно капельно, в течение 4 дней;
- Sol. Parnaparini sodii 4240 ед. п/к 1 раз в день вечером, в течение 7 дней;
- Дыхательная гимнастика;
- Обильное питье.

Спустя 7 дней отмечена положительная динамика, однако у пациентки сохранялись общая слабость, кашель и сердцебиение в покое.

12 марта 2021 (через 2 месяца после COVID-19) обратилась к участковому терапевту с жалобами на сохраняющиеся одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, слабость, сухой кашель, головокружение, перебои в работе сердца, сердцебиение, боли в области сердца, чувство нехватки воздуха. Был выставлен диагноз: постковидный синдром (новая коронавирусная инфекция подтвержденная от 15.01.2021 г., нетяжелое течение). Желудочковая экстрасистолия, 3В класс по Лаун, неуточненной этиологии. ХСН 1, ФК 1 с сохраненной ФВ (75%), 2 ф. кл. Не исключается вирусный миокардит.

Было назначено лечение:

- Tab.«МагнеВ6» по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 недель;
- Sol. Levocarnitini («Элькар») 300мг/мл по 750мг (2,5 мл) 1-2 раза в день в течение 30 дней;
- Tab. Metoprololi succinatis («Беталок ЗОК») 50 мг по 1/2 таблетке 1 раз в день;
- Caps. Meldonii 0,5 внутрь по 1 капсуле 2 раза в день в течение 21 дня.
- Tab. Nimesulidi 0,1 2 раза в день в течение 14 дней.

На момент 1 визита принимает «триметазидин», «беталок ЗОК» 12,5 мг в сутки.

На **ПЕРВОМ ЭТАПЕ** исследования больная отмечает **жалобы** со стороны сердечно-сосудистой системы (сердцебиение, перебои в работе сердца, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке), также имели место астено-невротические проявления (сохранение слабости, чувство тревоги, потливость).

По данным **объективного статуса** на момент первого этапа исследования: общее состояние удовлетворительное. ИМТ 18,9 (вес 51,5 кг, рост 165 см), ППТ 1,5 м², температура тела 36,2 °C, ЧДД 18 в мин., сатурация крови 99%, ЧСС 76 уд/мин, А.Д. 110/70 мм рт.ст. При осмотре отдельных частей тела отклонений не выявлено.

Заключение эхокардиографического исследования от 13.03.2021: По ЭхоКГ краевое уплотнение аортальных створок, аортальная регургитация 1 степени; митральная регургитация 1-2 степени; полости сердца не расширены. Нарушения ритма по типу частой экстрасистолии.

По данным **холтеровского мониторирования** ЭКГ от 30.03.21 регистрируется синусовый ритм с ЧСС от 56 до 151, средняя 85 уд. в мин. На фоне синусового ритма зарегистрированы нарушения ритма и проводимости: - одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы -1747(164 в час); -мономорфные желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии-1163; класс тяжести желудочковых нарушений 3В по Lown-Wolf, по Ryan; эпизодов ишемического смещения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ, не выявлено. Продолжительность корригированного интервала QT средняя 422 мс – в пределах нормы. Вариабельность ритма сердца сохранена (SDNN 106 мс) (таблица 38).

На момент осмотра нами выставлен диагноз:

Основной: постковидный синдром (новая коронавирусная инфекция, подтвержденная от 15.01.21 г., нетяжелое течение).

Осложнение: желудочковая экстрасистолия, 3В класс по Лаун. ХСН 1, ФК 2 с сохраненной ФВ (75%).

Диагноз выставлен на основании жалоб и данных инструментальных исследований. Пациентке рекомендовано продолжить лечение прежней направленности.

Спустя **6 месяцев** после заболевания пациентка вновь была приглашена на **ВТОРОЙ ЭТАП** исследования 21.05.2021. Она отмечает сохранение перебоев в работе сердца, мышечную слабость, наличие повышенной потливости.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной влажности. Отеков нет. Дыхание везикулярное. ЧДД 18 в мин. Область сердца не изменена. Тоны сердца аритмичные за счет наличия экстрасистол, ЧСС 78-95 уд/мин. - аритмия, АД на левой руке 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный.

По данным ЭхоКГ от 21.05.2021 без существенной динамики: изменения клапанного аппарата и степени регургитации прежние.

Принимает прежнее лечение.

Через 12 месяцев после начала заболевания новой коронавирусной инфекцией **НА ТРЕТЬЕМ ЭТАПЕ** 17.10.22 пациентка отмечает сохранение перебоев в работе сердца и мышечную слабость.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной влажности. Отеков нет. Дыхание везикулярное. ЧДД 19 в мин. Область сердца не изменена. Тоны

сердца ритмичные, ЧСС 80 уд/мин., АД на левой руке 110/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный.

По данным ЭхоКГ от 17.10.2022 без существенной динамики: изменения клапанного аппарата и степени регургитации прежние.

По данным **холтеровского мониторирования ЭКГ от 30.11. 2022 года** (таблица 38): регистрировался синусовый ритм с ЧСС от 49 до 167, средняя 78 уд. в мин. На фоне данного ритма зарегистрированы нарушения ритма и проводимости: - одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы -2010 (204 в час); -мономорфные желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии-834; класс тяжести желудочковых нарушений 3В по Lown- Wolf, по Ryan. Эпизодов ишемического смещения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ, не выявлено. Продолжительность корrigированного интервала QT днем 424 мс, ночью 434 мс, среднее 427 мс - в пределах нормы. Вариабельность ритма сердца сохранена (SDNN 182 мс).

Пациентке кардиологом назначено лечение: Sol. Asparcami 10.0 ml+Sol. Natrii chloridi 0.9% - 200,0 ml. в/в капельно 1 р/д., Sol. Meldonii 10.0 ml+Sol. Natrii chloridi 0.9% - 200,0 ml, в/в капельно 1 р/д.

Через 2,5 года в 2023 году НА ЧЕТВЕРТОМ ЭТАПЕ, при проведении нескольких **эхокардиографических исследований** (23.05, 23.06 и 23.10) отмечается появление жидкости в полости перикарда, а также уплотнение листков перикарда. В период между 3-м и 4-м визитами отмечает только сезонные ОРВИ в легкой форме.

При проведении **холтеровского мониторирования** от 13.05, 1.07 и 10.10 можно отметить наличие синусового ритма с одиночными мономорфными желудочковыми экстрасистолами, а также мономорфные желудочковые экстрасистолы по типу бигеминии; Класс тяжести желудочковых нарушений 3В по Lown-Wolf, по Ryan. Продолжительность корrigированного интервала QT в пределах нормы. Вариабельность ритма сердца сохранена (таблица 38).

По данным **УЗИ щитовидной железы** и анализа крови от 23.05.2023 (выполнены самостоятельно пациенткой вне данного исследования) патологии не выявлено:

- Тиреотропный гормон 3 регенерации 1,69 мк МЕ/мл (норма 0,34-4,00 мк МЕ/мл);
- Свободный трийодтиронин Т3 5,36 п моль/л (норма 3,8-6,0 п моль/л);
- Свободный тироксин Т4 п моль/л 12,12 (7-16 п моль/л).

По данным ЭКГ от 30.11.2023 (рисунок 21): синусовый ритм, ЧСС 64 уд/мин. Частые желудочковые мономорфные экстрасистолы аллоритмированные по типу бигеминии.

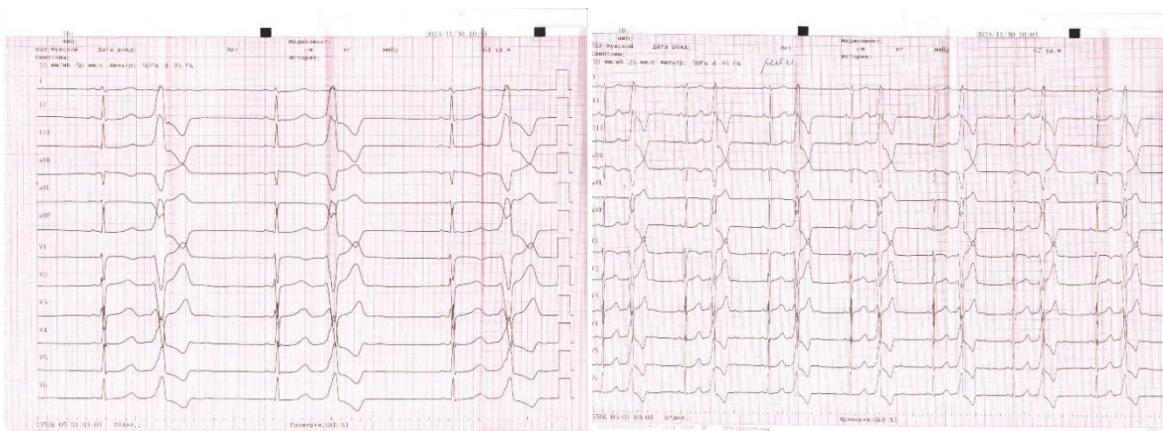


Рисунок 21 – Изображение ЭКГ в 12 отведениях, полученное на 4-м визите

Для выявления вероятности развития **желудочковых экстрасистолий** у данного пациента использовали формулу:

$$B = \frac{1}{1+e^{63,014 - 3,027 \times 0 - 0,056 \times 20 - 0,286 \times 33 - 1,733 \times 18,9}} = 2,78E^{-9}$$

где В – коэффициент, характеризующий риск развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших COVID-19, ПОЛ – пол пациента (в данном примере показатель принимает значение «0», т.к. пациентка женщина), КТ – наибольший процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (20%), ВП – возраст пациента (33 года), ИМТ – индекс массы тела ($18,9 \text{ кг}/\text{м}^2$)

Показатель В равен $2,78E^{-9}$ (меньше 0,11), что прогнозирует низкий риск развития желудочковых экстрасистолий для данного пациента. Однако, поскольку у данного пациента в настоящем присутствуют ЖЭ, можно сделать вывод, что причина развития ЖЭ скрыта в других патогенетических факторах, не связанных с полом, возрастом, степенью поражения легких и ИМТ. Можно предположить, что развитие подострого и затяжного вирусного миокардита, при котором формируются необратимые изменения в миокарде (фиброз, липоматоз) [34], составляют морфологическую основу аритмий для данного пациента.

В таблице 36 представлены эхокардиографические показатели левых отделов сердца, оцененные в динамике. Показатели не выходили за рамки нормы на всех этапах исследования.

Таблица 36
Эхокардиографические показатели левых отделов сердца пациентки в динамике
на контрольных визитах

Показатели	Этапы исследования			
	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
КДР ЛЖ, мм	40	40	46	46
ЛПш, мм	32	32	34	33
ЛПд, мм	40	40	40	46

Показатели	Этапы исследования			
	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
ИОЛП, мл/м ²	27	27	27	28
СДЛА, мм рт.ст.	34	34	33	33
МК Е, м/с	0,85	0,9	0,9	0,9
МК А, м/с	0,48	0,54	0,5	0,5
МК Е/А, усл.ед.	1,7	1,6	1,8	1,8
IVRT, мс	99	100	94	95
DTE, мс	324	244	210	210
S _m , м/с	0,09	0,08	0,09	0,09
МК Е _m , м/с	0,14	0,12	0,12	0,11
МК А _m , м/с	0,08	0,07	0,07	0,07
E _m /A _m , усл.ед.	1,8	1,7	1,7	1,6
IVRT _m , мс	58	60	65	65
DTE _m , мс	85	99	109	109
E/E _m , усл.ед.	6	7,5	7,5	8
СДЛА, мм рт.ст.	34	34	34	34
НПВ, мм	18	17	20	18

Примечание: КДР ЛЖ, мм – конечный диастолический размер левого желудочка; ЛПш, мм – ширина левого предсердия в 4-камерной позиции; ЛПв, мм – высота левого предсердия в 4-камерной позиции; ИОЛП, мл/м² – индексированный объем левого предсердия, мм; СДЛА, мм рт.ст. – систолическое давление в легочной артерии; МК Е, м/с – пиковая скорость раннего диастолического наполнения желудочков; МК А, м/с – максимальная скорость потока атриального наполнения; МК Е/А, усл. ед. – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT, мс – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; DTE, мс – фаза медленного наполнения; МК Е_m, см/с – пиковая скорость изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК А_m, см/с – пиковая скорость изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК Е_m/A_m, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; S_m – максимальная систолическая скорость медиального фиброзного кольца митрального клапана; IVRT_m, мс – время изоволюметрического расслабления левого желудочка DTE_m, мс – время замедления волны Em раннего диастолического движения, МК Е\Em – отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца.

Значения сегментарной и глобальной сократимости левого желудочка на всех этапах исследования отражены в таблице 37.

Таблица 37

Сегментарная и глобальная продольная деформация ЛЖ пациента, оцененные в динамике на всех этапах исследования

Параметры исследования, %	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
1 сегмент	16	16	16	16
2 сегмент	17	17	17	17
3 сегмент	18	18	18	19
4 сегмент	22	22	21	22

Параметры исследования, %	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
5 сегмент	21	22	21	22
6 сегмент	20	20	20	20
7 сегмент	29	25	26	26
8 сегмент	21	20	23	23
9 сегмент	20	23	23	22
10 сегмент	26	25	25	22
11 сегмент	24	23	23	25
12 сегмент	23	25	21	23
13 сегмент	27	25	26	25
14 сегмент	26	27	26	26
15 сегмент	27	27	27	27
16 сегмент	27	27	28	29
17 сегмент	27	25	25	27
AVG	23,2	24	24	25
LAX	27,6	27	28	27
A4C	21,5	21	22	21
A2C	20,6	21	22	21

Примечание: AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; LAX, % – значение продольного стрейна из верхушечной позиции по длинной оси ЛЖ; A2C, % – значение продольного стрейна из верхушечной 2-камерной позиции; A4C, % – значение продольного стрейна из верхушечной 4-камерной позиции.

Для выявления вероятности развития **систолической дисфункции** левого желудочка у данного пациента использовали формулу:

$$A = \frac{1}{1+e^{25,963-1,783 \times ПП - 0,586 \times ИМТ - 0,027 \times ППЛТ - 0,203 \times ВП}} = 0,0005$$

где А – коэффициент, характеризующий риск развития систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) у пациентов, перенесших COVID-19, ППЛТ – наибольший процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (20%), ИМТ – индекс массы тела ($18,9 \text{ кг}/\text{м}^2$), ПП – пол пациента (принимает значение «0», т.к. пациентка женщина), ВП – возраст пациента (33 года).

Т.к. $A=0,0005 < 0,3$, вероятность развития дисфункции левого желудочка низкая, что подтверждается результатами эхокардиографического исследования. При использовании разработанной нами компьютерной программы [52] также были получены результаты, характеризующие наличие низкого риска развития дисфункции левого желудочка у пациента (рисунок 22).

Header Footer Form

Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19

Внесите необходимые данные

Пол пациента	Возраст пациента	Процент поражения легочной ткани
женский	33	20
Рост пациента	Вес пациента	
165	51,5	
см	кг	

Условные обозначения

Project2

Вес пациента, человека, килограмм

Рост пациента, человека, сантиметр

Процент поражения легочной ткани

анализе у стационара

Оце

Имеется низкий риск развития дисфункции левого желудочка

тела вается в тела в нивают в В данном

окрыть

OK

Рисунок 22 – Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у данного пациента

Таблица 38

Результаты Холтеровского мониторирования ЭКГ

Параметры исследования	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
SDNN	106	86	182	192
SDANN	108	73	166	176
SDNNi	55	40	54	56
mRR	702	608	721	762
mNN	725	605	802	778
RMSSD	27	16	33	28
NN50	5643	1994	5822	7989
pNN50	6,86	1,54	10,79	8,44
NN100	334	207	246	243
pNN100	0,41	0,16	0,46	0,26
NN200	19	26	4	12
pNN200	0,02	0,02	0,01	0,01
M NN	776	623	974	952
HRVti	0,0367	0,0451	0,0204	0,0214
TINN	434	348	813	808
Top P	29412	7246	31920	33680
ULfP	26916	5768	29424	30807
VLfP	1751	948	1628	1672
LfP	609	416	692	983
HfP	173	75	137	172
L/H	3,51	5,54	5,03	5,69

Продолжение таблицы 38

Параметры исследования	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
Общее кол-во НЖЭС	0	67	0	405
Общее кол-во ЖЭС	2910	4186	2844	4237
Эпизоды депрессии/ элевации ST	0	0	0	0
Паузы	0	0	0	0

Изменений параметров эндотелийзависимой вазодилатации не было выявлено ни на одном из этапов исследования.

В дальнейшем пациентке рекомендовано наблюдение кардиолога.

Таким образом, у пациентки через 3 месяца после COVID-19 отмечаются нарушения ритма сердца (желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии), по данным ЭхоКГ – уплотнение створок аортального клапана, наличие выпота в перикарде, снижение сегментарного систолического стрейна в 1 и 2 сегментах ЛЖ. Вариабельность ритма сердца, морфофункциональные параметры левых отделов сердца и эндотелиальная функция сохранены в течение всего периода наблюдения.

Вероятно, данные изменения связаны с воздействием вируса SARS-CoV-2 на кардиомиоциты: как прямое повреждение клеток через рецепторы АПФ 2, так и косвенно путем развития «цитокинового шторма», кроме того, обусловлены нарушением микроциркуляции и развитием гипоксии, тромбозов микроциркуляторного русла. Все это приводит, вероятно, к развитию хронического вирусного миокардита с постепенным формированием фиброза миокарда ЛЖ (снижение сегментарного стрейна в базальном переднем и передне-перегородочном сегментах), эндокардита (уплотнение створок аортального клапана), перикардита (наличие жидкости в перикарде).

3.8.2. Клинический пример № 2

В исследовании принял участие пациент 1980 года рождения, спустя 131 день от начала заболевания.

Из **Anamnesis Morbi**: до сентября 2020 года считал себя относительно здоровым человеком, отмечал редкие сезонные ОРВИ. Считает себя больным с 14.09.2020, когда впервые начала повышаться температура тела до 37,2° С, появился сухой кашель, першение в горле, общая слабость. Самостоятельно лечился приемом препаратов капс. «Ингавирин», табл. «Гексорал», сироп «Гербион». На фоне лечения температура тела стала повышаться до 39,2° С. Был сдан носоглоточный мазок на SARS-CoV-2 18.09.2020, результат положительный. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в поликлинике по месту жительства 19.09.2020, выявлена вирусная пневмония. Поступил в дежурный стационар 20.09.2020 в ГКБ № 1, где по итогам КТ ОГК была выявлена двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение (КТ-3), вовлечение паренхимы легких около 70%.

По данным ЭКГ от 20.09.2020: синусовый ритм, ЧСС 66 уд/мин.

После госпитализации был выставлен диагноз:

Основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Осложнение: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, КТ 3.

Диагноз выставлен на основании:

- жалоб (аносмия, непродуктивный кашель, першение в горле, общая слабость, озноб, головные и мышечные боли);
- объективных данных (температура тела до 39,2 °С, ЧСС в покое до 100 уд/мин, ЧДД 21 в минуту, ДН 0-1, SpO₂ 95%);
- лабораторных методов исследования («положительный» носоглоточный мазок на SARS-CoV-2 методом ПЦР);
- инструментальных методов исследования (по данным КТ ОГК: двусторонняя полисегментарная пневмония, вирусно-бактериального генеза, поражение легочной ткани 70%, КТ 3).

Необходимо отметить отсутствие лейкоцитоза (лейкоциты 4,36-7,1 x10⁹/л), а также уровень С-реактивного белка 0-6 мг/л в течение всего периода лечения.

Пациенту было назначено лечение:

- Tabl. Hydroxychloroquini 0,2 mg по 1 таб. 2 раза – 1 день, далее по 1/2 табл. 2 раза per os независимо от приема пищи.

- Ceftriaxoni 2,0 ml+Sol. Natrii chloride 0,9% - 200,0 ml в/в кап 1 раз в сутки в течение 10 дней;
- Tab. Paracetamoli 0,5 mg 1 табл. при высокой температуре тела;
- Sol. Dexametasoni 0,04 mg+Sol. Natrii chloridi 0.9%-200.0 ml, 2 раза в день по 0,02 мг, внутривенно капельно в течение 20 дней;
- Sol. Heparini 5000 ЕД 2 р/день п/к в течение 14 дней.
- Респираторная поддержка в виде неинвазивной вентиляции легких.

По данным КТ ОГК в динамике от 05.10.2020: двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, тяжелое течение (КТ-3), вовлечение паренхимы легкого около 70%, фаза обратного развития.

Спустя 25 дней пациент был выписан с положительной динамикой, однако у него сохранялась общая слабость, одышка при умеренной физической нагрузке и появилось чувство редких перебоев в работе сердца. Рекомендовано наблюдение у терапевта по месту жительства, прием препарата tab. Arīhabani («Эликвис») 20 мг по 1 табл. 1 раз в день, Tab. Metoprololi succinatis («Беталок ЗОК») 50 мг по 1/2 таблетке 1 раз в день, «Омепразол» по 1 табл. в день в утреннее время, избегать переохлаждений, посещение бани и горячего душа, занятия дыхательной гимнастикой, диета, богатая витаминами, а также санаторно-курортное лечение.

На момент проведения **ПЕРВОГО ЭТАПА** исследования 29.01.21 г. пациент отмечает **жалобы** со стороны сердечно-сосудистой системы (чувство перебоев в работе сердца, одышка при умеренной физической нагрузке), также отмечает сохранение астено-невротического синдрома (чувство тревоги, периодические головные боли, нарушение сна).

Нами из **Anamnesis vitae** выяснено, что пациент не работает. Ранее при диспансеризации патологий выявлено не было. Наличие в анамнезе сахарного диабета, онкологических и венерологических заболеваний, ВИЧ, гепатита, туберкулеза, гемотрансфузии у себя и родственников отрицает. Наследственные заболевания: отмечает гипертоническую болезнь по линии матери. Курение и употребление алкогольных и наркотических веществ отрицает, чрезмерное употребление кофе и крепкого чая отрицает. Ведет здоровый образ жизни. Прием лекарственных препаратов на постоянной основе отрицает. Наличие травм, в том числе черепно-мозговых, отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Условия проживания, питание, физическая активность удовлетворительные. Профилактические прививки проведены в срок.

По данным **объективного статуса** на момент первого этапа исследования:

Общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела равен 24,8 (рост 185 см, вес 85 кг), температура тела 36,5 °C, ЧДД 18 в мин., сатурация 99%, ЧСС 80 уд/мин, А.Д. 125/90 мм рт.ст. на обеих руках. При осмотре отдельных частей тела отклонений не выявлено.

По данным эхокардиографического исследования от 29.01.2021: нарушение диастолической функции левого желудочка, незначительная дилатация полости левого предсердия, признаки умеренной легочной гипертензии.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ от 30.01.21 регистрируется синусовый ритм с ЧСС от 57 до 150, средняя 86 уд. в мин. На фоне синусового ритма зарегистрированы нарушения ритма и проводимости: одиночные мономорфные желудочковые экстрасистолы - 543 (50 в час); класс тяжести желудочковых нарушений 2 по Lown-Wolf, по Ryan; эпизодов ишемического смещения сегмента ST, согласно критериям ВОЗ, не выявлено. Продолжительность корректированного интервала QT средняя 436 мс – в пределах нормы. Вариабельность ритма сердца сохранена (SDNN 109 мс).

На момент осмотра нами выставлен диагноз:

Основной: Постковидный синдром (коронавирусная инфекция, подтвержденная от 20.09.2020, КТ 3, тяжелое течение). Осложнение: желудочковая экстрасистолия, 2 класс по Лаун. ХСН 1, ФК 2 с сохраненной ФВ (70%).

Диагноз выставлен на основании жалоб и данных инструментальных исследований.

Был рекомендован прием капс. Meldonii 0,5 внутрь по 1 капсуле 2 раза в день, в течение 21 дня, дополнительно к рекомендованному ранее лечению.

Спустя **6 и 12 месяцев** пациент вновь был приглашен на **ВТОРОЙ и ТРЕТИЙ ЭТАПЫ** исследования. Он отмечает сохранение одышки при умеренной физической нагрузке. Признаков желудочковых нарушений ритма выявлено не было. Объективный статус: прежний. По данным ЭхоКГ без существенной динамики.

Через 2,5 года НА ЧЕТВЕРТОМ ЭТАПЕ исследования в 2023 году, жалоб не предъявляет. Объективный статус прежний. В таблице отражены эхокардиографические показатели левых отделов сердца. Можно отметить наличие расширения ЛП на всех этапах исследования, легочной гипертензии, диастолической дисфункции ЛЖ (таблица 39).

Таблица 39
Структурно-функциональные параметры на всех этапах исследования

Параметры исследования, %	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
КДР ЛЖ, мм	52	51	51	53
ЛПш, мм	40	40	38	40
ЛПд, мм	60	55	53	60
ИОЛП, мл/м ²	33	35	31	33
МК Е, м/с	0,78	0,8	0,82	0,82
МК А, м/с	0,86	0,95	0,9	0,9
МК Е/А, м/с	0,91	0,9	1	0,9
ИВР, мс	125	110	98	100

Продолжение таблицы 39

Параметры исследования, %	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
ДТЕ, мс	194	199	215	205
МК Em, см/с	0,09	0,12	0,15	0,14
МК Am, см/с	0,14	0,09	0,08	0,08
МК Em/Am	0,6	0,6	0,7	0,7
ИВР, мс	89	92	90	89
ДТЕ, мс	209	188	194	95
Sm, см/с	0,07	0,06	0,05	0,05
МК E/Em	8,7	6,7	5,5	5,9
СДЛА, мм рт.ст.	41	37	41	38
НПВ, мм	28	17	18	18

Примечание: КДР ЛЖ, мм – конечный диастолический размер левого желудочка; ЛПш, мм – ширина левого предсердия в 4-камерной позиции; ЛПв, мм – высота левого предсердия в 4-камерной позиции; ИОЛП, мл/м² – индексированный объем левого предсердия, мм; СДЛА, мм рт.ст. – систолическое давление в легочной артерии; МК Е, м/с – пиковая скорость раннего диастолического наполнения желудочков; МК А, м/с – максимальная скорость потока атриального наполнения; МК Е/A, усл. ед. – соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT, мс – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; DT_E, мс – фаза медленного наполнения; МК E_m, см/с – пиковая скорость изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК A_m, см/с – пиковая скорость изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; МК E_m/A_m, усл. ед. – отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана; S_m – максимальная систолическая скорость медиального фиброзного кольца митрального клапана; IVRT_m, мс – время изоволюметрического расслабления левого желудочка DTEm, мс – время замедления волны Em раннего диастолического движения, МК E/Em – отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца.

Ниже представлены таблица 40 и рисунок 23, отражающие параметры сегментарного и глобального систолического стрейна ЛЖ, по данным которых можно отметить стабильно низкое сокращение апикальных отделов, смещение зон пограничных значений сократимости от базальных передних и нижних к базальным перегородочным. Аналогичное смещение срединных сегментов от передних к перегородочным. Необходимо отметить, что через год после заболевания отмечается снижение глобального систолического стрейна ЛЖ.

Таблица 40

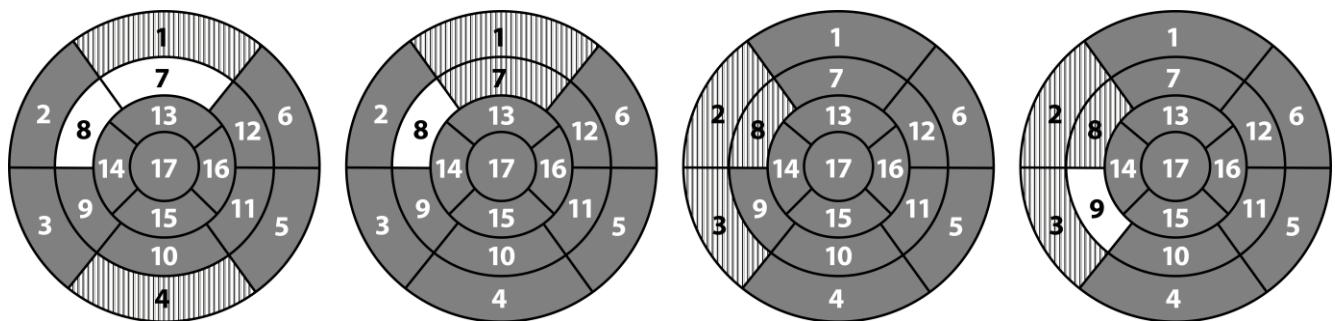
Сегментарный и глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ

Параметры исследования, %	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
1 сегмент	18	18	16	16
2 сегмент	14	16	18	18
3 сегмент	12	14	18	18
4 сегмент	18	16	10	4
5 сегмент	13	13	13	12

Продолжение таблицы 40

Параметры исследования, %	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
6 сегмент	13	13	13	12
7 сегмент	19	18	16	14
8 сегмент	19	19	18	18
9 сегмент	10	14	16	19
10 сегмент	16	16	16	4
11 сегмент	10	10	11	11
12 сегмент	15	15	14	12
13 сегмент	16	15	16	13
14 сегмент	15	15	15	14
15 сегмент	15	15	11	10
16 сегмент	12	12	12	13
17 сегмент	15	15	14	12
AVG	18	18,1	16	13,2
LAX	16,5	16	10,2	8,7
A4C	14,7	14,5	15,1	15,5
A2C	15,2	15,2	15,4	15,4

Примечание: AVG, % – глобальный продольный систолический стрейн ЛЖ; LAX, % – значение продольного стрейна из верхушечной позиции по длинной оси ЛЖ; A2C, % – значение продольного стрейна из верхушечной 2-камерной позиции; A4C, % – значение продольного стрейна из верхушечной 4-камерной позиции.



Примечание: белым цветом обозначены сегменты, в которых было зарегистрировано значение сегментарного систолического стрейна по данным медианы показателей сократимости >18%, в полоску – равное 18%, серым – ≤16%.

Рисунок 23 – Схемы сегментарного строения левого желудочка с указанием сегментарного систолического стрейна у пациента в динамике

У пациента была взята кровь в лаборатории для анализа уровня NT-Pro-BNP в сыворотке крови (результат был в пределах допустимых значений).

Для выявления вероятности развития **систолической дисфункции** левого желудочка у данного пациента использовали формулу:

$$A = \frac{1}{1+e^{25,963-1,783 \times ПП - 0,586 \times ИМТ - 0,027 \times ППЛТ - 0,203 \times ВП}} = 0,59,$$

где А – коэффициент, характеризующий риск развития систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ) у пациентов, перенесших COVID-19, ПП – пол пациента (принимает значение «1», т.к. пациент мужчина), ИМТ – индекс массы тела ($24,8 \text{ кг}/\text{м}^2$), ППЛТ – объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (70%), ВП – возраст пациента (40 лет).

Т.к. коэффициент А равен 0,59, что больше 0,3, вероятность развития систолической дисфункции левого желудочка высокая, что подтверждается результатами эхокардиографического исследования. При использовании разработанной нами компьютерной программы [52] также были получены результаты, характеризующие наличие высокого риска развития дисфункции левого желудочка у пациента (рисунок 24).

Header Footer Form

Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19

Внесите необходимые данные

	Пол пациента		Возраст пациента		Процент поражения легочной ткани
мужской	40	годы	70	%	
	Рост пациента		Вес пациента		
185	см	85	кг		

Условные обозначения

Вес пациента человека килограмм	Project2	X
Рост пациента человека сантиметр	Имеется высокий риск развития дисфункции левого желудочка	Человека вается в человека в иваются в В данном
Процент процент анализе стациона		рить
Оце	OK	

Рисунок 24 – Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у данного пациента

Для выявления вероятности развития **желудочковых экстрасистолий** у данного пациента использовали формулу:

$$B = \frac{1}{1+e^{63,014 - 3,027 \times \text{ПОЛ} - 0,056 \times \text{КТ} - 0,286 \times \text{ВП} - 1,733 \times \text{ИМТ}}} = 0,16,$$

где В – коэффициент, характеризующий риск развития желудочковых экстрасистолий у пациентов, перенесших COVID-19, ПОЛ – пол пациента (принимает значение «1», т.к. пациент мужчина), КТ – объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (70%), ВП – возраст пациента (40 года), ИМТ – индекс массы тела ($24,8 \text{ кг}/\text{м}^2$)

Коэффициент В равен 0,16, что больше 0,11, что прогнозирует высокий риск развития желудочковых экстрасистолий для данного пациента.

Кроме того, при первых двух визитах отмечается наличие признаков эндотелиальной дисфункции (таблица 41).

Таблица 41

Показатели эндотелиальной функции у пациента на контрольных визитах

Параметры исследования	Визит 1 (через 3 мес.)	Визит 2 (через 6 мес.)	Визит 3 (через 12 мес.)	Визит 4 (через 3 года)
Эндотелийзависимая вазодилатация, %	9,1	9,1	9,5	9,6
Коэффициент K	-0,3	-0,2	0,1	0,3

Пациенту после 4-го визита рекомендовано дальнейшее наблюдение у кардиолога, прием Caps. Meldonii 0,5 внутрь по 1 капсуле 2 раза в день в течение 21 дня.

Таким образом, клинический случай отражает поражение левых отделов сердца, сохранение легочной гипертензии, дисфункции эндотелия на протяжении трех лет после перенесенного COVID-19. Между тем необходимо отметить, что через 3 года после заболевания отмечается снижение систолической функции ЛЖ в виде снижения глобального эндокардиального систолического стрейна, что подтверждает информацию из клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности о возможности прогрессирования нарушений систолической функции [23]. Необходимо отметить наличие желудочковых экстрасистолий только через 3 месяца после перенесённого заболевания с дальнейшим их нивелированием.

Учитывая хронологическую связь развития патологических морфо-функциональных изменений сердечно-сосудистой системы с перенесенной коронавирусной инфекцией, нам представляется логичным предложить для определения вышеуказанных проявлений термин *хронический постковидный миокардит*.

Обсуждение полученных результатов

Спустя 5 лет после начала пандемии новой коронавирусной инфекции стало очевидно влияние вируса на все системы человеческого организма, в том числе и на сердечно-сосудистую. В 20-40% случаев новой коронавирусной инфекции протекает с вовлечением сердечно-сосудистой системы [43, 50, 68, 74, 88, 90, 115, 136, 185, 211].

Широко описаны осложнения, возникающие в остром периоде заболевания [70, 90, 96, 111, 117, 123, 126, 140, 145, 158, 184, 200]. Так, согласно отечественным и зарубежным данным описаны снижение фракции выброса левого желудочка ($\text{ФВ ЛЖ} < 50\%$) или его дальнейшее снижение для больных с $\text{ФВ ЛЖ} < 50\%$, нарушения общей или сегментарной сократимости [10, 26, 131, 158, 126, 145, 182], увеличение объема ЛЖ [182], перикардиальный выпот [26, 96], легочная гипертензия [59, 26, 213], глобальная sistолическая дисфункция левого желудочка [38, 53, 71, 96, 155], диастолическая дисфункция левого желудочка [96, 126, 21, 11, 53], дисфункция правого желудочка [10, 96, 158, 126, 145].

Однако, основные выделенные пост-COVID-ассоциированные осложнения сердечно-сосудистой системы (входящие в «постковидный синдром») описаны спустя относительно небольшой отрезок времени после начала новой коронавирусной инфекции (к ним отнесли формирование кардиомиопатии, развитие перикардита, миокардита, эндокардита, тромбоэмболии, сердчной недостаточности, а также эндотелиита и васкулита) [74, 89, 114, 191, 85, 114]. Поэтому до конца остаются не изученными вопросы отдаленных последствий перенесенной коронавирусной инфекции, и дальнейшие исследования должны пролить свет на существующие пробелы в знаниях, а также позволить усовершенствовать профилактику, диагностику и лечение сердечно-сосудистых осложнений в будущем.

Целью данной работы стало изучение клинико-инструментальных особенностей дисфункции левых отделов сердца и установление прогностических критериев ее формирования у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

В наше продольное проспективное исследование было включено 96 человек, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию, на основе критериев включения, невключения и исключения, а также 22 здоровых человека составили контрольную группу. Пациенты были разделены на 3 клинические группы: в 1-ю вошли пациенты без поражения легочной ткани (КТ 0) ($n=27$), во 2-ю – с нетяжелым поражением легких $\leq 50\%$ (КТ 1-2) ($n=39$), в 3-ю – с тяжелым поражением легочной ткани $>50\%$ (КТ 3-4) ($n=30$). Все пациенты, в том числе лица, входящие в контрольную группу, были сопоставимы по полу и возрасту.

Исследование было проведено в 4 этапа: 1-й визит был запланирован через 3 месяца после заболевания, 2-й – через 6 месяцев, 3-й – через 12 месяцев, а также 4-й – через 3 года. Необходимо

отметить, что на втором и последующих визитах количество обследуемых сократилось в связи с их отказом от дальнейшего наблюдения. На каждом этапе было проведено расширенное эхокардиографическое исследование, исследование функции эндотелия, холтеровское мониторирование ЭКГ, а также были взяты анализы крови для определения NT-ProBNP у тех же десяти человек из 3-й группы на 4-м этапе.

Пациенты получали стационарное лечение в объеме, соответствующем актуальным рекомендациям на момент госпитализации: антибиотикотерапия (макролиды, цефалоспорины III поколения), антикоагулянты, отхаркивающие, противовирусные препараты, Hydroxychlorochinum (30% пациентов 2-й группы и 100% – 3-й группы, $p<0,001$), антиагрегантные препараты (Acidum acetylsalicylicum и Clopidogrelum), а также был рекомендован прием на амбулаторном этапе Meldonii 0,5 внутрь по 1 капсуле 2 раза в день.

При анализе клинических симптомов заболевания на 1-м визите пациенты отмечали жалобы на слабость и повышенную утомляемость (57,3%), одышку при умеренной физической нагрузке (45,8%), сердцебиение (36,5%), сухой кашель (32,3%), головные боли (26,0%), перебои в работе сердца (17,7%), головокружение (16,7%). Такие жалобы, как боли, дискомфорт в области сердца (10,4%) и нарушение сна (9,4%) были установлены только у пациентов 2-й и 3-й групп. Также нужно отметить высокий процент встречаемости нарушений восприятия вкуса и запаха пациентами в 83,3% случаев.

С течением времени отмечается положительная динамика: на 4-м визите сохраняются единичные упоминания утомляемости, чувства перебоев в работе сердца и снижения памяти, большинство из которых определены у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания. О повышении артериального давления ($САД \geq 140$ мм рт. ст. и/или $ДАД \geq 90$ мм рт. ст.) упоминали 5,2% пациентов (5/96 человек). Пациентам была назначена гипотензивная терапия, преимущественно из групп ингибиторов АПФ и блокаторов к АТ, а также даны немедикаментозные рекомендации (отказ от курения, соблюдение диеты, контроль объема потребления поваренной соли). Через полгода наблюдения артериальное давление пришло в рамки нормы, все пациенты соблюдали рекомендованную гипотензивную терапию.

Аналогичные динамические изменения описаны и другими авторами [3, 24, 74, 85, 89, 93, 95, 99, 100, 102, 103, 114, 138, 141, 143, 159]. Так, например, о сохранении одышки при умеренной физической нагрузке в динамике сообщается в нескольких работах: исследователи из Австрии – через 100 дней после COVID-19 у 36% пациентов из 145 исследованных лиц [87], из Китая – у 63,5% из 52 человек [102], из Италии – у 43,4% спустя 2 месяца, с сохранением небольшого процента даже спустя 6 месяцев [93], из Франции – одышка беспокоила 36,7% (55/150) пациентов на 30-й день и 30% (39/130) на 60-й день [143], из Великобритании в 2020 году – у 40% из 200

исследованных лиц через 4-6 недель [152]. Другие же исследователи из Великобритании в 2022 году сообщают о сохранении одышки в покое (aHR 2,20, ДИ 1,57–3,08) после 12 недель у негоспитализированных взрослых пациентов из 486 149 взрослых с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и 1 944 580 без зарегистрированных признаков инфекции [215]. Возможной причиной одышки является застойное полнокровие в легких, что приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах [23].

По данным эхокардиографии, через 3 месяца после заболевания было зарегистрировано увеличение размеров левого предсердия ($\text{ИОЛП} > 29 \text{ мл}/\text{м}^2$) у 25,9% пациентов из 1-й группы, у 30,8% – из 2-й, у 66,7% – из 3-й ($H=30,4$, $p<0,001$). С каждым последующим визитом объем ЛП в каждой группе стремился к норме, однако достоверной разницы в динамике внутри групп отмечено не было. Между тем, более выраженные изменения были у больных с более тяжелой формой заболевания. Необходимо отметить, что количество человек в динамике значимо уменьшилось во 2-й группе через год ($p=0,008$) и через 3 года ($p<0,001$), в 3-й группе лишь через 3 года ($p=0,002$). Увеличение размера левого предсердия может свидетельствовать о патологическом ремоделировании миокарда с повышением давления наполнения левого желудочка, а также отражает степень диастолической дисфункции и вероятность повышения давления в малом круге кровообращения.

Наше исследование подтверждается данными других авторов, где показано, что увеличение объема ЛП ассоциировано с риском возникновения фибрилляции предсердий [130, 164] и тромбоэмболией, если увеличение объема ЛП сопровождается дисфункцией у больных с мерцанием предсердий [163]. Кроме того, известно, что у больных с сохраненной фракцией выброса и синусовым ритмом увеличение индексированного объема ЛП ассоциировано с неблагоприятным сердечно-сосудистым исходом [194]. Также в немецком исследовании под руководством V.O. Puntmann (2020) были выявлены увеличение объема левого желудочка у пациентов после недавно перенесенного COVID-19 и более низкая фракция выброса левого и правого желудочков в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$) [182].

В нашем исследовании при изучении продольной деформации миокарда ЛЖ методом Speckle Tracking нарушение сегментарной сократимости миокарда было в большинстве сегментов во всех исследуемых группах, с более выраженными изменениями в группе тяжелого течения заболевания. Так, у пациентов 1-й группы (КТ 0) и 2-й группы (КТ 1-2) регистрируется нарушение сегментарного систолического стрейна в базальных нижних сегментах, в то время как в 3-й группе (КТ 3-4) – в базальных, медиальных нижне-перегородочных и нижних сегментах. Данные подтверждаются публикациями других авторов [125, 86].

Наше исследование показало, что через 3 месяца глобальный продольный sistолический стрейн ЛЖ был снижен ($AVG < -18\%$) у 22,2% пациентов 1-й группы, у 17,9% – 2-й и у 53,3% – 3-й ($p<0,001$). В динамике через год сохраняется снижение скорости в базальном переднем сегменте в группах КТ 0 и КТ 1-2, а через 3 года отмечается полное восстановление по всему объему левого желудочка. Однако, необходимо отметить сохранение нарушений в группе КТ 3-4 в базальном срединном нижнем, срединном нижне-перегородочном сегментах ЛЖ через 3 года наблюдений. Схожие результаты показали греческие исследователи: сохранение нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ через 3 и 6 месяцев после перенесенного COVID-19 [155]. Другое немецкое исследование, опубликованное в 2023 году, сообщает о восстановлении показателя глобальной продольной деформации ЛЖ через полгода в сравнении с тремя месяцами после коронавирусной инфекции ($-18,82 \pm 2,02$ против $-19,46 \pm 2,05$ соответственно, $p < 0,001$) [71].

Таким образом, происходит поражение преимущественно базальных сегментов ЛЖ. Известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2, являющийся вирусным рецептором, высоко экспрессируется в эпикардиальной жировой ткани, которая более выражена ближе к базальным сегментам атриовентрикулярной борозды и боковой стенки ЛЖ [131, 73, 205, 137, 56, 135, 9, 69, 75]. Согласно рекомендациям Американского общества ЭХОКГ выявленные участки со сниженными регионарными скоростями соответствуют территории кровоснабжения передней межжелудочковой ветви, правой коронарной артерии и передней нисходящей, возможно, свидетельствуют о нарушении регионарной функции ЛЖ, что является маркером ишемии миокарда [201]. Возможно, развитие ишемических нарушений, формирование фиброза и рубцов миокарда после коронавирусной инфекции приводят к нарушению деформационной функции ЛЖ, что подтверждается зарубежным исследованием, проведенным с использованием данных МРТ сердца [86]. Также можно сделать вывод, что с увеличением степени тяжести перенесенного заболевания увеличивается тяжесть поражения левого желудочка (увеличивается количество пораженных сегментов ЛЖ, снижается процент деформации каждого отдельного сегмента и показателя глобальной сократимости).

Эндотелиальная дисфункция играет важнейшую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и предшествует появлению ангиографических, ультразвуковых признаков атеросклероза. Между тем своеевременная медикаментозная коррекция нарушений функции эндотелия является основной целью терапевтического воздействия для улучшения выживаемости больных с риском сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день наиболее распространенный тест функции эндотелия основан на измерении эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на фармакологические или физиологические стимулы, за счет выделения

оксида азота – ингибитора агрегации тромбоцитов, адгезии моноцитов, пролиферации гладких мышц и сильного сосудорасширяющего средства. С помощью ультразвука исследуется плечевая артерия (коронарные артерии не визуализируются) и рассчитывается эндотелийзависимая вазодилатация. Метод неинвазивный, точный и воспроизводимый.

Так, наличие дисфункции эндотелия зарегистрировано на 1-м этапе исследования у 29,6% реконвалесцентов 1-й группы без поражения легочной ткани (выявлена чрезмерная дилатация артерии у 11,1% пациентов, у 18,5% – недостаточная), у 51,3% – из 2-й группы с нетяжелым поражением (5,1% и 46,2%, соответственно), а также у 70,0% – из 3-й группы с тяжелым поражением в виде только недостаточной дилатации ($p<0,001$). Также критерий К оказался ≤ 0 у 18,5% пациентов из 1-й группы, у 38,5% – из 2-й и 60% – из 3-й ($p<0,001$). Другие опубликованные исследования также подтверждают полученные данные [146, 228, 154]. Например, в исследовании от 2022 года из Италии, включавшем 658 участников, сообщается о нарушении эндотелиальной функции через 3 месяца после острой фазы COVID-19, которое также коррелировало со степенью тяжести поражения легких (обратная зависимость ЭЗВД и объемом поражения легких, $p < 0,0001$). При многомерном бинарном логистическом анализе тяжесть COVID-19 была связана с повышенным риском эндотелиальной дисфункции (OR: 1,354; 95% CI: 1,06–1,71; $p=0,011$). Нарушение эндотелиальной функции чаще выявлялось у госпитализированных пациентов, чем у лиц на домашнем уходе (78,3% против 21,7 соответственно, $p < 0,001$) [154].

В динамике отмечается восстановление эндотелиальной функции. Так, отмечается значительный прирост коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига в 1-й группе – на 48,1% через год ($p=0,014$) и через 3 года – еще на 25% ($p=0,036$), также сократилось число пациентов с нулевым и отрицательным значением коэффициента К (на 1-м визите – 18,5% пациентов, на 3-м – 4,0% ($p=0,039$), на 4-м таких пациентов не выявилось ($p=0,01$)). Во 2-й группе за год прирост коэффициента составил 42,9% ($p=0,022$), а через 3 года – еще в 2 раза ($p=0,024$), а также количество пациентов с выявленными нарушениями функции эндотелия при 1-м визите составило 38,5%, на 3-м 30,3% ($p=0,02$), а на 4-м – количество пациентов составило 15,4% ($p<0,001$). В 3-й группе прирост составил 166,7%, а количество пациентов сократилось с 60% при 1-м визите до 39,3% при 3-м визите ($p=0,001$). Через 3 года количество пациентов сократилось до 38,5% ($p<0,001$).

В литературе также описаны данные, сообщающие о восстановлении эндотелиальной функции в динамике [132, 167]. Например, греческое проспективное исследование от 2022 года сообщает о восстановлении эндотелиальной функции в динамике через полгода от зарегистрированного COVID-19 при поступлении в стационар, но остается нарушенной по

сравнению с контрольной группой. Так, ЭЗВД оказалась достоверно ниже у пациентов с коронавирусной инфекцией, чем в контрольной группе ($1,65 \pm 2,31\%$ против $6,51 \pm 2,91\%$ соответственно, $p < 0,001$), и значимо снижена у пациентов в ОРИТ в сравнении с пациентами в терапевтическом отделении ($0,48 \pm 1,01\%$ против $2,33 \pm 2,57\%$ соответственно, $p = 0,001$). В динамике отмечается увеличение показателя: в островом периоде ЭЗВД составила $1,75 \pm 2,19\%$ по сравнению с 1 месяцем: $4,23 \pm 2,02\%$, по сравнению с 6 месяцами: $5,24 \pm 1,62\%$; $p = 0,001$. Однако, показатель эндотелиальной функции у таких пациентов не восстановился до нормального значения по сравнению с контрольной группой ($6,48 \pm 3,08\%$) через 1 месяц ($p < 0,001$) и 6 месяцев ($p = 0,01$) после выписки из больницы [132].

Другое масштабное проспективное исследование от 2021 года сообщает о нарушении эндотелиальной функции у 397 (49,7%) из 798 пациентов. В своем многомерном анализе эндотелиальная дисфункция была одним из независимых факторов риска развития long-COVID-синдрома [167].

Таким образом, данный метод исследования подтверждает наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов изучаемых групп через 3 месяца после COVID-19, что, вероятно, подтверждает риск развития атеросклероза и эритроцитарных сладжей, а также, как следствие, развитие тромботической микроангиопатии в различных органах и тромбоза артерий и вен, в том числе с развитием тромбоэмболии [41, 131, 57, 118, 131, 9, 5, 9, 47, 133]. Вирус SARS-CoV-2 напрямую и косвенно провоцирует развитие эндотелиальной дисфункции, вероятно, за счет прямой цитотоксичности, в результате дисрегуляции иммунного ответа, приводящего к «цитокиновому шторму» с увеличением провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6 и ФНО- α), и дальнейшему повреждению эндотелиоцитов за счет развития васкулита, а также параллельным образованием активных форм кислорода. В результате увеличивается проницаемость сосудистой стенки с ее лейкоцитарной инфильтрацией и ангиоспазмом. А также есть научные данные вероятности развития аутоиммунных реакций за счет формирование эпитопов белков к SARS CoV-2 [57, 118, 131, 9, 5, 9, 47, 133, 105]. Также, есть множественные данные, описывающие влияние курения на состояние сосудов, однако в нашей работе данный фактор не учитывался, поскольку процент курящих был минимальный и не влиял на общую статистику [106, 215, 23].

Необходимы дальнейшие исследования, касающиеся обратимости раннего повреждения артерий с помощью современной антиатерогенной стратегии лечения пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легочной ткани по данным КТ.

При 1-м визите признаки развития умеренной легочной гипертензии (СДЛА > 35 мм рт.ст.) были отмечены у 22,2% пациентов из 1-й группы, у 23,1% – из 2-й, у 66,7% пациентов 3-

й группы. Во 2-й группе уже через год показатель значимо снизился (на 12%, $p=0,04$). Через 3 года количество человек с выявленным нарушением значимо снизилось в каждой группе. Однако, в целом, медиана оказалась достаточно стабильной на всех этапах исследования во всех группах, что говорит о сохранении легочной гипертензии в течение года. Через 3 года увеличение СДЛА сохраняется только у больных с КТ 3-4 у 7 из 13 пациентов (53,8% случаев). В литературе описаны схожие данные, подтверждающие развитие легочной гипертензии у лиц, перенесших COVID-19 [59, 199, 213]. Авторы из Египта сообщают о выявлении высокой частоты встречаемости (70%) легочной гипертензии у пациентов после перенесенного COVID-19 в проведенном наблюдении 50 лиц в течение двух лет [213]. Описываются также следующие факторы риска развития легочной гипертензии: возраст, избыточная масса тела, наличие сахарного диабета и снижение PaO_2 [213].

Также заслуживает внимания одноцентровое перекрестное обсервационное исследование с привлечением 200 пациентов с COVID-19, в котором показано, что распространенность дисфункции правого желудочка составила 14,5% и, как следствие, легочная гипотензия – 12,0 %. Последняя была выявлена у пациентов с более тяжелым течением основного заболевания, сопряжена с более высоким уровнем внутрибольничной смертности или случаев госпитализации или перевода в ОРИТ (41,7 % против 8,5 %; $p < 0,001$). Можно сделать вывод, что развитие легочной гипертензии отягощает течение COVID-19 и ухудшает прогноз пациентов [199].

Увеличение легочного давления, вероятно, связано с прямым повреждением легких пациентов, особенно при тяжелых формах поражения, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, что приводит к повреждению альвеол и легочных сосудов, а также с последующим развитием фиброза, что увеличивает сопротивление и давление в легочных сосудах. Также нельзя исключать вышеописанное развитие дисфункции эндотелия с последующими тромботическими осложнениями (в том числе из-за гиперкоагуляции), а также создает увеличение нагрузки на правые отделы сердца с развитием нарушения их структуры и функции [58, 59, 13, 15, 26, 28, 42, 45, 104, 124, 213]. Немаловажную роль играет и состояние длительной гиподинамии при стационарном лечении, особенно у пациентов с тяжелой формой заболевания, что также создает риск тромбообразования. Также легочная гипертензия может быть связана с гипоксией, развивающейся при COVID-19, что способствует вазоконстрикции как компенсаторному механизму и последующему повышению давления. Так, хроническая гипоксия может привести к ремоделированию легочных сосудов и стойкой легочной гипертензии. Во многих исследованиях описан избыточный выброс провоспалительных цитокинов, что ведет к развитию «цитокинового шторма» и может повреждать легочные сосуды и приводить к развитию легочной гипертензии.

По данным электрокардиографических исследований отечественных и зарубежных ученых были выделены основные нарушения, такие как диффузный подъем сегмента ST [79] и снижение сегмента ST с инверсией зубца Т в отведениях V1 и aVR [85, 89, 104], а также синусовая тахикардия и брадикардия, нарушения проводимости, трепетание и мерцание (фибрилляция) предсердий и желудочков и другие [123, 140, 117, 70, 90, 184, 200]. Опубликованное в 2023 году греческое исследование показывает наличие long-COVID-19-синдрома через 3 и 6 месяцев после перенесенного заболевания, который связывают с нарушением глобальной продольной деформации ЛЖ (AVG) и ВСР [155]. В настоящем исследовании у больных, перенесших COVID-19 через 3 месяца, чаще встречаются наджелудочковые аритмии (22,2%, 43,6% и 83,3% пациентов из 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно), причем наибольшее значение у больных КТ 3-4. Данный факт подтверждается, например, исследованием, в котором частота встречаемости сердечных аритмий составила 8,7% случаев из 241 госпитализированного человека с COVID-19 в бразильскую больницу третьего уровня, наиболее встречаемой из которых оказалась предсердная тахиаритмия (76,2%) [82].

Желудочковые аритмии высоких градаций регистрируются у больных КТ 1-2 и КТ 3-4. При анализе нарушения проводимости сердца в 3-й группе было выявлено увеличение корригированного интервала QT у 16% пациентов, атриовентрикулярная блокада встречалась редко и только у больных 2-й, 3-й групп. По данным ХМ ЭКГ у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, было выявлено снижение параметра SDNN отражающего общую (суммарную) вариабельность ритма сердца и показателя SDANN (стандартное отклонение средних значений SDNN за 5-минутные сегменты 24-часовой записи) по сравнению со здоровыми лицами. Греческое исследование также показывает сохранение нарушения вариабельности сердечного ритма по оценке стандартного отклонения нормальных интервалов RR (SDNN) через 3 и 6 месяцев после перенесенного COVID-19 [155]. Можно сделать вывод о смещении равновесия регуляции вегетативной нервной системы в сторону преобладания симпатического отдела.

Основными причинами развития аритмии после перенесенной коронавирусной инфекции, вероятно, могут быть прямое повреждение кардиомиоцитов вирусом, увеличение симпатической активности нервной системы, гипоксемия, прием проаритмогенных препаратов (таких как исключенные на данный момент из рекомендаций по лечению COVID-19 гидроксихлорохин, азитромицин), электролитные нарушения (связанные с потерей жидкости при лихорадке, рвоте или диарее), «цитокиновый штурм» (который вызывает воспаление и повреждение миокарда), метаболические и структурные нарушения миокарда, что приводит к изменению проводимости [123, 50, 70, 200]. Также у пациентов возникает тахикардия, возникающая как реакция на

лихорадку, гипоксию и стресс, что приводит также к увеличению преднагрузки на сердце. А развитие тромбоэмбологических осложнений, в частности тромбоэмболии легочной артерии, может провоцировать острую перегрузку правых отделов с дальнейшим развитием фибрилляции предсердий или желудочковой тахикардии.

В динамике количество пациентов с выявленными аритмическими нарушениями значительно сократилось: через 1 год после COVID-19 нарушения ритма встречались в единичных случаях (НЖЭ у 7,7% пациентов из 3-й группы, ЖЭ – по 7,7% пациентов из 2-й и 3-й групп). Также показатель LF/HF во 2-й группе спустя год достоверно снизился на 32,2% ($p<0,001$), а спустя 3 года – на 45,8% во 2-й группе ($p<0,001$) и на 31,7% – в 3-й группе ($p<0,001$) (таблица 21). Можно сделать вывод о восстановлении активности вегетативной нервной системы, вероятно, связанной с восстановлением кровотока и снижением уровня гипоксии в миокарде. Также, возможно, применение мельдония привело к некоторому восстановлению метаболизма кардиомиоцитов.

Сердце, являясь, помимо прочего, гормон-продуцирующим органом, в ответ на повышение давления в полостях и перерастяжение желудочков вырабатывает NT-Pro-BNP, который является мощным вазодилататором. Согласно клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» от 2024 года [23] всем пациентам с предполагаемым диагнозом хронической сердечной недостаточности рекомендуется проводить анализ уровня мозгового натрийуретического пептида, поскольку он является специфическим маркером сердечной недостаточности [78, 83, 72, 195, 80]. В нашем исследовании признаки сердечной недостаточности были подтверждены через 3 месяца после COVID-19 у 4 из 10 пациентов из группы КТ 3-4 с выявленным нарушением ДДЛЖ: значение NT-Pro-BNP >125 пг/мл, но < 300 пг/мл. Однако, у этих же пациентов через 3 года показатель не превышал пороговое значение, что свидетельствует о восстановлении миокарда в динамике. Таким образом, данный маркер может быть использован для оценки тяжести течения новой коронавирусной инфекции с наличием кардиологических осложнений с целью выявления патологии миокарда на ранних субклинических этапах, а также для контроля эффективности лечения в динамике.

Признаки скрытой ДДЛЖ на 1-м визите были выявлены в виде снижения показателя Е/A $<0,8$ у 7,4%, 5,1% и 13,3% пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно ($p=0,013$), увеличением показателя IVRT >90 мс у 33,3%, 53,8% и 96,7% соответственно ($p<0,001$), также было выделено 23 человека из 96 исследованных (23,9%) с наличием признаков скрытой диастолической дисфункции левого желудочка на основе показателя МК Em/Am, который оказался $<0,8$ ($p<0,001$): 11,1% пациентов в 1-й группе, 23,1% – во 2-й группе и 36,7% – в 3-й. У таких пациентов было выявлено снижение сегментарной сократимости левого желудочка (33,3%, 11,1%, 36,4% соответственно), расширение левого предсердия (66,7%, 55,6% и 81,8% соответственно),

умеренная легочная гипертензия (66,7%, 33,3% и 90,9% соответственно), дисфункция эндотелия (66,7%, 55,6%, 81,8% соответственно) и нарушение вариабельности сердечного ритма SDNN (33,3%, 55,6%, 100% соответственно) LF/HF. Необходимо отметить положительную тенденцию всех показателей в динамике на каждом этапе с полной компенсацией на 4-м визите во 2-й группе и сохранением нарушений у 66,7% пациентов из 3-й группы.

Основные клинические факторы развития диастолической дисфункции левого желудочка: объем поражения легочной ткани, избыточная масса тела, мужской пол, продолжительность госпитального этапа более 20 дней и необходимость в респираторной поддержке при лечении.

Диастолическая дисфункция развивается в результате нарушения активного расслабления и изменения механических свойств миокарда: снижается эластичность и податливость (в виду дилатации ЛЖ и увеличения преднагрузки), а также повышается жесткость (в виду развития фиброза или инфильтрации тканей сердца, что ведет к нарастанию давления наполнения ЛЖ), что ведет к нарастанию давления наполнения ЛЖ [23].

Аналогично были оценены сопутствующие изменения эхокардиографических показателей и клинических показателей у пациентов с выявленной скрытой систолической дисфункцией (AVG). Так, на 1-м визите через 3 месяца после новой коронавирусной инфекции количество пациентов с показателем AVG < -18% составило 29 человек из 96 (30,2%): в 1-й группе – 6 из 27 (22,2%) пациентов, во 2-й – 7 из 39 (17,9%) и в 3-й группе – 16 из 30 (53,3%) человек. Значение AVG < -16% было выявлено у 7,3% пациентов: 3,7% в 1-й группе и 20% в 3-й. В динамике количество пациентов прогрессивно снижалось: на 4-м визите лиц с выявленным показателем AVG<-18% составило 5 человек из 41 (12,2%), с сохранением нарушений только в группе КТ 3-4.

Основные клинические факторы развития систолической дисфункции левого желудочка: объем поражения легочной ткани, избыточная масса тела, возраст старше 46 лет, мужской пол, необходимость в респираторной поддержке при лечении и длительность лечения в стационаре более 20 дней.

Количественно превалировала систолическая дисфункция левых отделов сердца над диастолической (30,2% против 23,9% соответственно).

Параметры систолической функции ЛЖ (фракция выброса и систолическое укорочение) оставались в рамках нормы во всех исследованных группах. Несоответствие между фракцией выброса и параметром глобального продольного стрейна левого желудочка, предположительно, объясняется отсутствием значительных повреждений миокарда и компенсаторных механизмов, выявленные нарушения могут свидетельствовать только о скрытых нарушениях, которые на ранних стадиях не сразу влияют на параметры систолической функции. Также фракция выброса

преимущественно отражает циркулярное укорочение желудочка (его утолщение), тогда как AVG отражает продольное укорочение желудочка [23]. Согласно Клиническим рекомендациям «Хроническая сердечная недостаточность» от 2024 года данное состояние в отсутствии клинических симптомов можно отнести к предстадии сердечной недостаточности [23]. Вероятной причиной формирования изменений, возможно, являются сохраняющееся воспаление, выраженная иммунная реакция, повреждение эндотелия и тромбогенность микрососудов. Между тем не исключается и вероятность задержки вируса в кардиомиоцитах с формированием фиброзных изменений.

Тюменские и томские авторы за время наблюдения описали динамику восстановления систолической и снижения диастолической функций желудочков через 3, 12 и 26 месяцев после COVID-19 у 86 пациентов, проявляющуюся в виде увеличения глобального продольного стрейна левого желудочка ($p=0,034$), глобальной продольной деформации эндокардиального слоя правого желудочка ($p=0,004$) и систолической скорости движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана ($p<0,001$). Снизились ранняя диастолическая скорость движения септальной части митрального кольца ($p=0,014$) и максимальная диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца триkuspidального клапана ($p<0,001$) [21].

В 2022 году опубликовано отечественное наблюдение за 116 реконвалесцентами через 3 и 12 месяцев после НКИ с описанием развития сердечно-сосудистых осложнений: так, через год у 64,7% пациентов была выявлена артериальная гипертензия ($p=0,039$), у 40,5% – ХСН ($p=0,031$) и у меньшей части – нарушение диастолической и систолической функций ЛЖ [53].

В другом исследовании из Томска и Тюмени сообщается о возникновении кардиологических осложнений у почти половины (55%) пациентов с избыточной массой тела, в сравнении с такими же лицами с нормальной массой тела (17%) [11].

Выявленные нарушения являются ранними маркерами изменений внутрисердечной гемодинамики вследствие перенесённой новой коронавирусной инфекции. К развитию систолической и диастолической дисфункциям, вероятно, приводит сумма нескольких следующих факторов: непосредственное повреждение вирусом кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, развивающаяся эндотелиальная дисфункция, которая выявлена при исследовании плечевой артерии и, вероятно, отражающая аналогичные нарушения в коронарном русле, развивающиеся локальное и системное воспаление (воспалительными цитокинами и аутоиммунными факторами), гипоксические нарушения миокарда (снижение сатурации крови), повышение активности прессорных систем (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы) с дальнейшей периферической вазоконстрикцией, задержкой

натрия и жидкости, а, следовательно, увеличением гемодинамической нагрузки на ЛЖ, также вызывая прямое токсическое действие на миокард, стимулируя фиброз и апоптоз, что приводит к дальнейшему ремоделированию сердца и нарушению его функции. Все вышеперечисленные факторы, вероятно, ведут к развитию фиброза, увеличению жесткости стенок, и как следствие к снижению функций сокращения и расслабления кардиомиоцитов и нарушению деформации миокарда, патологическому ремоделированию миокарда с дилатацией полостей, а также потенциально атеро- и тромботическим изменениям и развитию аритмий [9, 41, 50, 233, 23, 153, 50].

Описанные клинические примеры показывают, что не только тяжелое (клинический случай № 2), но и нетяжелое течение перенесенного заболевания (клинический случай № 1) может привести к кардиологическим осложнениям с сохранением выявленных нарушений длительное время на протяжении трех лет наблюдения после COVID-19.

Отмеченная положительная динамика изученных параметров всех пациентов, возможно, также связана и с лечением больных препаратом Meldonii 0,5 2 раза в день в течение 21 дня [33, 197]. Механизм его действия основан на антигипоксическом, метаболическом и кардиопротекторном действиях [33].

Таким образом, данная работа подтверждает развитие сердечно-сосудистых изменений (расширение левого предсердия и ранние признаки диастолической дисфункции левого желудочка, умеренная легочная гипертензия, эндотелиальная дисфункция и нарушения ритма сердца) после перенесенной новой коронавирусной инфекции и сохранение нарушений в динамике через 3, 6, 12 месяцев и 3 года, с указанием на более выраженные и длительно сохраняющиеся изменения у контингента переболевших более тяжелой формой заболевания.

Кроме того, нельзя не учесть тот факт, что некоторые пациенты имели избыточную массу тела. Есть данные, что в висцеральной жировой ткани определяется высокий уровень АПФ-2, что ведет к формированию депо для вируса SARS-CoV-2 в адипоцитах [232].

Полученные данные указывают на необходимость дальнейшей оценки влияния долгосрочных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему.

Данная исследовательская работа вносит свой вклад в обогащение знаний о COVID-19, систематизирует имеющиеся актуальные данные о симптомах и диагностике, носит прикладной характер с созданием программ оценки рисков развития диастолической и систолической дисфункций левого желудочка, а также способствует дальнейшим поискам потенциальных терапевтических мишеней для лечения и реабилитации больных после новой коронавирусной инфекции.

Выводы

1. После перенесенной новой коронавирусной инфекции через 3 месяца у 30,2% больных выявлена дисфункция левого желудочка: снижение глобального эндокардиального систолического стрейна во всех случаях, нарушение диастолической функции левого желудочка у 20,7% пациентов, ремоделирование левого предсердия у 72,4%. Выявленные изменения чаще регистрировалась у реконвалесцентов тяжелой формы COVID-19 (53,3%) относительно нетяжелых вариантов заболевания ($p=0,004$).
2. У большинства пациентов (82,3%) через 3 месяца после COVID-19 снижается регионарная скорость сегментарного систолического стрейна левого желудочка; у пациентов с легкой (92,6%) и среднетяжелой формами COVID-19 (67%) преимущественно в базальных переднем и передне-боковом сегментах, у 93,3% больных с тяжелой формой заболевания – в базальных и медиальных нижне-перегородочных и нижних сегментах левого желудочка.
3. Через 3 месяца после заболевания у каждого второго реконвалесцента выявлены суправентрикулярные (50%), желудочковые (28%) нарушения ритма сердца; у пациентов с легким течением заболевания выявлена редкая наджелудочковая и желудочковая экстрасистолии, у больных с дисфункцией левого желудочка и тяжелой формой COVID-19 установлена частая полиморфная, парная мономорфная желудочковая экстрасистолия. У реконвалесцентов тяжелой COVID-19 и наличии дисфункции левого желудочка регистрируется вегетативный дисбаланс, преобладание симпатикотонии и ослабление вагусных влияний относительно лиц, перенесших нетяжелые формы инфекции ($p<0,001$). У 5% больных со среднетяжелой и 17% пациентов с тяжелой формой заболевания регистрируется увеличение продолжительности корригированного интервала QT. Выявлены корреляционные взаимосвязи между частотой возникновения желудочковых нарушений ритма сердца и глобальным систолическим стрейном ($p<0,001$), показателем, характеризующим вегетативную дисфункцию (LH/HF) ($p=0,002$), уровнем поражения легочной ткани (КТ 4) ($p=0,002$) и удлинением интервала QT ($p<0,001$).
4. У 51% реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции через 3 месяца выявлена эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся нарушением эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии; обнаруженные изменения развивались у 18,5% пациентов с легким течением заболевания, у 46,2% со среднетяжелым и у 70% пациентов с тяжелым течением COVID-19. Инструментальные проявления дисфункции эндотелия установлены в 55,2% случаев у пациентов с дисфункцией левых отделов сердца. Установлены корреляционные взаимосвязи между коэффициентом чувствительности на эндотелий и показателями, характеризующими

наличие дисфункции левого желудочка, вегетативной нервной системы и тяжестью течения COVID-19 ($p<0,001$).

5. Через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции дисфункция левого желудочка сохранялась в 31,4% случаев, проявляющаяся снижением глобального эндокардиального систолического стрейна левого желудочка у всех реконвалесцентов COVID-19, ремоделированием левого предсердия у 66,7%, диастолической дисфункцией левого желудочка и эндотелиальной дисфункцией у 18,5%, нарушениями ритма сердца у 14,8%. Через год после заболевания клинико-инструментальные проявления дисфункции левого желудочка сохранялись у 19,8% больных, сердечные аритмии – у 17,6%, через 36 месяцев дисфункция левого желудочка – у 12,2% пациентов, нарушения ритма сердца – у 20% реконвалесцентов COVID-19. Выявленные изменения через 36 месяцев наблюдались у больных, перенесших тяжелые варианты заболевания.
6. Прогностическими критериями развития дисфункции левого желудочка и неблагоприятных сердечных аритмий у больных, перенесших COVID-19, являются: объем поражения легочной ткани $>50\%$ (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки), мужской пол, возраст старше 46 лет, избыточная масса тела.

Практические рекомендации

С целью прогнозирования развития дисфункции ЛЖ и неблагоприятных сердечных аритмий после COVID-19 целесообразно проводить тщательный анализ таких параметров, как степень поражения легочной ткани, масса тела, возраст старше 46 лет, мужской пол. Пациентам высокого риска показано тщательное клинико-инструментальное и лабораторное обследование, включающее проведение эхокардиографии с изучением диастолической функции левого желудочка сердца методом тканевого допплеровского исследования фиброзного кольца митрального клапана, исследование глобального эндокардиального систолического стрейна левого желудочка, изучение эндотелиальной функции, суточное мониторирование ЭКГ, исследование вариабельности ритма сердца, продолжительности интервала QT для выявления поражения левого желудочка и сердечных аритмий. При выявлении кардиогемодинамических изменений и нарушений ритма сердца необходимо направление пациентов к кардиологу для своевременного лечения и динамического наблюдения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Продолжение изучения влияния новой коронавирусной инфекции в постковидном периоде позволит расширить имеющиеся знания о заболевании, что поможет оптимизировать комплексный подход к его диагностике и лечению, а также к выявлению скрытых осложнений новой коронавирусной инфекции, таких как дисфункция левых отделов сердца. В теории, дополнительные методы исследования, такие как магниторезонансная томография с контрастированием или биопсия миокарда, могли быть рекомендованы для более точного установления субстрата имеющихся нарушений.

Список сокращений

АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПФ2	– ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ 2	– ангиотензин 2
ВНС	– вегетативная нервная система
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВСР	– вариабельность сердечного ритма
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДВС	– синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка
ДИ	– доверительный индекс
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИОЛП	– индексированный объем левого предсердия
ИСНЛ	– индекс соотношения количества нейтрофилов к лимфоцитам
КДР ЛЖ	– конечный диастолический размер левого желудочка
Критерий К	– коэффициент чувствительности эндотелия к напряжению сдвига
КТ	– компьютерная томография
КФК	– креатинфосфокиназа
КФК-МБ	– изофермент креатинфосфокиназы
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ЛПв	– высота левого предсердия в 4-камерной позиции
ЛПш	– ширина левого предсердия в 4-камерной позиции
МК А	– максимальная скорость потока атриального наполнения
МК А _m	– поздняя пиковая диастолическая скорость, изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана
МК Е	– пиковая скорость раннего диастолического наполнения желудочков

МК E/A	– соотношение пиковых скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка
МК E/E _m	– отношение скорости трансмитрального диастолического потока к средней скорости движения митрального кольца
МК E _m	– ранняя пиковая диастолическая скорость, изученная на медиальном фиброзном кольце митрального клапана
МК E _m /A _m	– отношение диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НИВЛ	– неинвазивная искусственная вентиляция легких
НЛО	– нейтрофильно-лимфоцитарного отношения
ОГК	– органы грудной клетки
ОКС	– острый коронарный синдром
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ППТ	– площадь поверхности тела
Проба РГ	– реактивной гиперемии
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое артериальное давление
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СДЛЖ	– систолическая дисфункция левого желудочка
СРБ	– С-реактивный белок
СУ	– систолическое ускорение
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФВ	– фракция выброса ЛЖ
ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	– частота дыхательных движений в минуту
ЧСС	– частота сердечных сокращений в минуту
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография

AVG	– глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка
COVID-19	– Coronavirus disease 2019
D НПВ	– диаметр нижней полой вены
df	– степень свободы
DTE _E	– фаза медленного наполнения
DTE _m	– время замедления волны Em раннего диастолического движения
F	– критерий Фишера
H	– критерий Краскела-Уоллиса
IVRT	– время изоволюметрического расслабления левого желудочка
LF/HF	– отношение низких к высокочастотным компонентам спектра, показатель, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы
MERS-CoV	– Middle East respiratory syndrome coronavirus
NT-proBNP	– (англ. N-terminal pro b-type natriuretic peptide) мозговой натрийуретический пептид
p	– уровень статистической значимости
PaO ₂ /FiO ₂	– индекс оксигенации
pNN50	– доля последовательных интервалов RR
qSOFA	– упрощенная шкала оценки органной дисфункции при сепсисе
SARS-CoV 2	– Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDANN	– стандартное отклонение средних значений SDNN
SDNN	– суммарная вариабельность сердечного ритма
S _m	– максимальная систолическая скорость медиального фиброзного кольца митрального клапана
SpO ₂	– сатурация кислорода в крови
TINN	– метод триангулярной интерполяции гистограммы NN-интервалов
U	– тест Манна-Уитни
Z	– критерий Уилкоксона
τ ₀	– исходное напряжение сдвига на эндотелии
τ ₁	– напряжение сдвига на эндотелии при реактивной гиперемии
χ ²	– критерий Пирсона

Список литературы

1. Алехин М.Н. Двухмерная спекл-трекинг-эхокардиография для оценки деформации миокарда и камер сердца / М.Н. Алехин. – Москва : Видар, 2022. – 109 с. – ISBN 978-5-88429-274-1.
2. Анаев Э.Х. Коагулопатия при covid-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э.Х. Анаев, Н.П. Княжеская // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 3-11.
3. Асфандиярова Н.С. Постковидный синдром // Клиническая медицина. – 2021. – № 7-8. – С. 429-435.
4. Бабенко А.Ю. Сахарный диабет и Covid-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы / А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 3. – С. 304-311.
5. Бурячковская Л.И. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 / Л.И. Бурячковская, А.М. Мелькумянц, Н.В. Ломакин. – DOI 10.26442/20751753.2021.6.200939 // Consilium Medicum. – 2021. – № 6. – С. 469-476.
6. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) / Ю.А. Косолапова, Л.А. Морозов, Е.В. Инвияева [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. – 2021. – № 4 (34). – С. 63-70.
7. Воробьева Н.В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. – 2020. – № 4. – С. 210-225.
8. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» : версия 3 (01.11.2022) : [утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2022. – 264 с.
9. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» : версия 18 (26.10.2023) : [утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2023. – 250 с.
10. Динамика глобальной и сегментарной деформации как маркер восстановления сократимости правого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию / Н.Е. Широков, Е.И. Ярославская, Д.В. Криночкин, Н.А. Осокина. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5212 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 1. – С. 43-48.
11. 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. 45-55.
12. Драпкина О.М. Спорные вопросы применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 / О.М. Драпкина, Л.Э. Васильева. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2580 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19. – С. 2580.
 13. Значение показателей, характеризующих состояние сердечно–сосудистой системы, в оценке госпитального прогноза у больных COVID-19 / И.В. Ковтюх, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2021.10.n1553 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 10. – С. 26-35.
 14. Изменения кардиогемодинамики и нарушения ритма сердца у пациентов после коронавирусной инфекции / Я.В. Кудрявцева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.29001/2073-8552-2023-38-4-151-158 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 4. – С. 151-158.
 15. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Я.В. Кудрявцева [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5300 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 89-94.
 16. Инфекция SARS-CoV-2 ускоряет атеросклероз и приводит к инфаркту миокарда: гипотеза или объективная реальность? / Н.Г. Ложкина, О.И. Гущина, Н.Е. Евдокимова, О.М. Пархоменко // Здоровье и образование в XXI веке. – 2021. – № 3. – С. 95-101.
 17. Информационная панель ВОЗ по чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения ВОЗ (COVID-19). – URL: <https://covid19.who.int/region/euro/country/ru> ([дата обращения: 23.05.2025](#)).
 18. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Н.Г. Потешкина, М.А. Лысенко, Е.А. Ковалевская [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 277-287.
 19. Карлович Н.В. Ренин - ангиотензин - альдостероновая система: традиционная функция и плейотропные эффекты регуляции фосфорно - кальциевого метаболизма / Н.В. Карлович, Т.В. Мохорт, Ю.А. Волчек // Медицинские новости. – 2021. – № 10 (325). – С. 22-26.
 20. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6

- месяцев наблюдения) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4708 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 10. – С. 86-97.
21. Клинические параметры и показатели функции желудочков сердца у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями после пневмонии COVID-19: результаты двухлетнего проспективного наблюдения / Е.И. Ярославская, Н.Е. Широков, Д.В. Криночкин [и др.]. – DOI 10.24022/1997-3187-2023-17-4-502-513 // Креативная кардиология. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 502-513.
 22. Клинические рекомендации Евразийской Ассоциации Кардиологов (ЕАК) Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2024) / С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Т.М. Ускач [и др.]. – DOI 10.38109/2225-1685-2024-2-6-76 // Евразийский кардиологический журнал. – 2024. – № 2. – С. 6-76.
 23. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Хроническая сердечная недостаточность» : [утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2024.
 24. Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса, 6 октября 2021 г. – URL: WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf (дата обращения: 27.11.2024).
 25. Коростовцева Л.С. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? / Л.С. Коростовцева, О.П. Ротарь, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 2. – С. 124-132.
 26. Ларина В.Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В.Н. Ларина, М.Г. Головко, В.Г. Ларин // Вестник РГМУ. – 2020. – № 2. – С. 5-13.
 27. Макаров Л.М. Структура циркадного ритма сердца при холтеровском мониторировании // Кардиология. – 1999. – № 11. – С. 34-37.
 28. Мареев В.Ю. Клинические рекомендации ООСН РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсация (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В.Ю. Мареев, И.В. Фомин, Ф.Т. Агеев // Кардиология. – 2018. – № 58 (6S). – С. 8-158.
 29. Медведева Н.А. Поражение правых отделов сердца у больных после перенесенной коронавирусной инфекции / Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2023.4.n2455 // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 4. – С. 71-72. –

(Тезисы Национального конгресса с международным участием «Сердечная недостаточность 2022», г. Москва, 09.12.2022 – 10.12.2022).

30. Медведева Н.А. Состояние правых отделов сердца и гепатолиенального кровотока у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию (covid-19) / Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, Я.В. Кудрявцева // I ежегодная Научная сессия ФГБОУ ВО ЧГМА : сборник научных трудов, 15 декабря 2022 г., г. Чита / под редакцией Н.В. Ларевой. – Чита : РИЦ ЧГМА, 2022. – С. 74-75. – 1 CD-ROM. – Загл. с титул. экрана. – ISBN 978-5-904934-51-4.
31. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. – URL: <https://mkb-10.com> (дата обращения: 27.11.2024).
32. Международный регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (актив SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/15604071-2021-4470 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4470.
33. Милдронат // Регистр лекарственных средств России : [сайт]. – URL: <https://www.rlsnet.ru/drugs/mildronat-775?ysclid=m4gwp8yi47596502428> (дата обращения: 10.09.2023).
34. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2020.7.n1209 // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 4-10.
35. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровскогомониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6-71.
36. Новая коронавирусная инфекционная болезнь COVID-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации / М.Г. Бубнова, Е.В. Шляхто, Д.М. Аронов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4487 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 5. – С. 4487.
37. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – 8-е изд., доп. и перераб. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 560 с. – ISBN 5894819830.
38. Особенности клинических, лабораторных и инструментальных параметров медицинских работников с артериальной гипертонией в госпитальном периоде и через три месяца после пневмонии COVID-19 / Е.И. Ярославская, Д.А. Романенко, Е.А. Горбатенко [и др.].

- DOI 10.31089/1026-9428-2024-64-6-387-398 // Медицина труда и промышленная экология. – 2024. – Т. 63, № 6. – С. 387-398.
39. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях // Сб. трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, вып. 6. – С.18-22.
40. Оценка нарушений сердечного ритма и проводимости у пациентов с COVID-19 / А.А. Литвинова, Е.Д. Силинкина, К.А. Сафонова, И.А. Литвинова // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 24-26.
41. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Г.А. Березовская, Н.Н. Петрищев, Е.В. Волкова [и др.]. – DOI 10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47 // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 37-47.
42. Поражение сердца и эндотелиальная дисфункция у больных, перенесших коронавирусную инфекцию / Я.В. Кудрявцева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.] // Вестник терапевта. – 2023. – № 1 (56). – С. 1-7. – URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/porazhenieserdca-i-jendotelialnaja-disfunkcija-u-bolnyh-perenesshih-koronavirusnuju-infekciju/> (дата обращения: 22.05.2025).
43. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М.В. Чистякова, Д.Н. Зайцев, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4485 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 32-39.
44. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // Иммунология. – 2021. – № 2. – С. 175-178.
45. Ремоделирование правых отделов сердца и гепатолиенальное кровообращение у больных, перенесших коронавирусную инфекцию / Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.]. – DOI /10.29001/2073-8552-2022-37-4-70-76 // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 4. – С. 70-76.
46. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н.Ш. Загидуллин, Д.Ф. Гареева, В.Ш. Ишметов [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247 // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 26 (3). – С. 240-247.
47. Рецепторы протеолитических ферментов и адипонектина как потенциальные мишени лекарственной терапии COVID-19 / К.А. Рубина, Н.Р. Сабитова, А.Ю. Ефименко. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2791 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20 (3). – С. 2791.

48. Ройтман Е.В. Восстановление функции эндотелия при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (обзор литературы) / Е.В. Ройтман. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-14-78-86 // Медицинский совет. – 2021. – № 14. – С. 78-86.
49. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко [и др.]. – DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262 // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 3. – С. 248-262.
50. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, С.В. Виллевальде [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 3. – С. 129-148.
51. Рыбакова М.К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М.К. Рыбакова, В.В. Митьков. – 3 е изд. – Москва : Видар-М, 2016. – 288 с. – ISBN 978-5-88429-231-4.
52. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025680799 Российской Федерации. Программа для прогнозирования развития дисфункции левого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19 / Кудрявцева Я.В., Чистякова М.В., Кудрявцев Е.А., Говорин А.В. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2025669179 ; дата поступления 30.06.2025 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 08.08.2025. – 1 с.
53. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки / Е.И. Ярославская, Д.В. Криночкин, Н.Е. Широков [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2022.1.n1859 // Кардиология. – 2022. – Т. 62, № 1. – С. 13-23.
54. Трансплацентарная передача SARS-CoV-2-инфекции / А.Ж. Виванти, К. Вайлуп-Феллус, С. Прево [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – № 4 (30). – С. 85-93.
55. Хлынова О.В. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? / О.В. Хлынова, Н.С. Карпунина, Л.М. Василенец. – DOI 10.31146/1682-8658-есг-180-8-4-9 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 8 (180). – С. 4-9.

56. Эргашева З.А. COVID-19 и сердечно-сосудистая система // Re-healthjournal. – 2022. – № 3 (15). – С. 1-7.
57. Юпатов Е.Ю. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы / Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, Ю.Л. Тимошкова // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 20-23.
58. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы / Е.В. Цыганова, Н.В. Глухоедова, А.С. Жиленкова [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2021.09.201036 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 9. – С. 1091-1099.
59. COVID-19 как причина хронической легочной гипертензии: патофизиологическое обоснование и возможности инструментальной диагностики / Е. Кобелев, Т.А. Берген, А.Р. Таркова [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2021-2844 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 126-133.
60. A multisystem, cardio-renal investigation of post-COVID-19 illness / A.J. Morrow, R. Sykes, A. McIntosh [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-022-01837-9 // Nat Med. – 2022. – Vol. 28, № 6. – P. 1303-1313.
61. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase, № ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 / M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas [et al.]. – DOI 10.1161/01.res.87.5.e1 // Circ Res. – 2000. – Vol. 87, № 5. – e1-9.
62. A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001017 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, iss. 8. – P. 727-733.
63. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable batorigin / P. Zhou, X.L. Yang, X.G. Wang [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2951-z // Nature. – 2020. – Vol. 579, iss. 7798. – P. 270-273.
64. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun. – DOI 10.1111/jth.14768 // J ThrombHaemost. – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844-847.
65. Acute and Chronic Effects of COVID-19 on the Cardiovascular System / V. Arévalos, L. Ortega-Paz, J.J. Rodríguez-Arias [et al.]. – DOI 10.3390/jcdd8100128 // J Cardiovasc Dev Dis. – 2021. – Vol. 8, № 10. – P. 128.
66. Acute Myopericarditis with Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in a Patient with COVID-19 / R. Purohit, A. Kanwal, A. Pandit [et al.]. – DOI 10.12659/AJCR.925554 // Am J Case Rep. – 2020. – Vol. 21. – e925554.

67. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19 / J. Yoo, P. Grewal, J. Hotelling [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.13548 // ESC Heart Fail. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 4278-4287.
68. Akhmerov A. COVID-19 and the Heart / A. Akhmerov, E. Marbán. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055 // Circ Res. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1443-1455.
69. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 / M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015 // Circ Res. – 2020. – Vol. 126, № 10. – P. 1456-1474.
70. Arrhythmias and COVID-19: A Review / P. Dherange, J. Lang, P. Qian [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacep.2020.08.002 // JACC Clin Electrophysiol. – 2020. – Vol. 6, № 9. – P. 1193-1204.
71. Assessment of myocardial function and cardiac performance using left ventricular global longitudinal strain in athletes after COVID-19: a follow-up study / J. Schellenberg, L. Matits, D.A. Bizjak [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2023.1240278 // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 10. – P. 1240278.
72. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia / L. Wang, F. Chen, L. Bai [et al.]. – DOI 10.1155/2021/5537275 // Cardiol Res Pract. – 2021. – Vol. – 2021. – P. 5537275.
73. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bräuninger [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.3551 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 11. – P. 1281-1285.
74. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.0950 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 802-810.
75. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study / D. Wichmann, J.P. Sperhake, M. Lütgehetmann [et al.]. – DOI 10.7326/M20-2003 // Ann Intern Med. – 2020. – Vol. 173, № 4. – P. 268-277.
76. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 / A.M. Baig. – DOI 10.1111/cns.13372 // CNS Neurosci Ther. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 499-501.
77. Biventricular strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications / P. Krishnamoorthy, L.B. Croft, R. Ro [et al.]. – DOI 10.2217/fca-2020-0100 // Future Cardiology. – 2020. – Vol. 17, № 4. – P. 663-667.

78. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine / Z. Cao, Y. Jia, B. Zhu. – DOI 10.3390/ijms20081820 // Int J Mol Sci. – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 1820.
79. Bozkurt B. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines / B. Bozkurt, I. Kamat, P.J. Hotez. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135 // Circulation. – 2021. – Vol. 144, № 6. – P. 471-484.
80. CARD-COVID Investigators. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients / J. Caro-Codón, J.R. Rey, A. Buño [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2095 // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23, № 3. – P. 456-464.
81. Cardiac Arrhythmias and Autonomic Dysfunction Associated With COVID-19: A Scientific Statement From the American Heart Association / R. Gopinathannair, B. Olshansky, M.K. Chung [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000001290 // Circulation. – 2024. – Vol. 150 (21). – e449-e465.
82. Cardiac Arrhythmias in Patients with COVID-19 / M. Pimentel, A.P.A Magalhães, C.V. Novak [et al.]. – DOI 10.36660/abc.20200963 // Arq Bras Cardiol. – 2021. – Vol. 117 (5). – P. 1010-1015.
83. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series / A. Fazlollahi, M. Zahmatyar, M. Noori [et al.]. – DOI 10.1002/rmv.2318 // Rev Med Virol. – 2022. – Vol. 32, № 4. – e2318.
84. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review / X. Li, X. Pan, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-020-03183-z // Crit Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 468.
85. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zaccone [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1096 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 819-824.
86. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-19 identified using magnetic resonance imaging / L. Huang, P. Zhao, D. Tang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2020.05.004 // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13 (11). – P. 2330-2339.
87. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial / T. Sonnweber, S. Sahanic, A. Pizzini [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.03481-2020 // Eur Respir J. – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 2003481.
88. Cardiovascular complications in COVID-19 / B. Long, W.J. Brady, A. Koyfman, M. Gottlieb. – DOI 10.1016/j.ajem.2020.04.048 // Am J Emerg Med. – 2020. – Vol. 38, № 7. – P. 1504-1507.

89. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin, M.V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.03.031 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 18. – P. 2352-2371.
90. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1017 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 811-818.
91. Cardiovascular manifestations in severe and critical patients with COVID-19 / Q. Chen, L. Xu, Y. Dai [et al.]. – DOI 10.1002/clc.23384 // Clin Cardiol. – 2020. – Vol. 43, № 7. – P. 796-802.
92. Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID-19 survivors / M. Zhou, C.K. Wong, K.C. Un [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0246732 // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 2. – e0246732.
93. Carfi A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi. – DOI 10.1001/jama.2020.12603 // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 603-605.
94. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1998. – Vol. 32, suppl. 3. – S29-32.
95. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series / M.G. Argenziano, S.L. Bruce, C.L. Slater [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m1996 // BMJ. – 2020. – Vol. 369. – m1996.
96. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 / G. Giustino, L.B. Croft, G.G. Stefanini [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.08.069 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 76, № 18. – P. 2043-2055.
97. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-CoV-2 persistence and high level of antiheart antibodies / O. Blagova, Y. Lutokhina, E. Kogan [et al.]. – DOI 10.1002/clc.23886 // Clin Cardiol. – 2022. – Vol. 45, № 9. – P. 952-959.
98. Chronic therapeutic anticoagulation is associated with decreased thrombotic complications in SARS-CoV-2 infection / D.J. Lachant, N.A. Lachant, P. Kouides [et al.]. – DOI 10.1111/jth.15032 // J ThrombHaemost. – 2020. – Vol. 18, № 10. – P. 2640-2645.
99. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.1585 // JAMA. – 2020. – Vol. 323 (11). – P. 1061-1069.
100. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2002032 // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.

101. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City / P. Goyal, J.J. Choi, L.C. Pinheiro [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMc2010419 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382 (24). – P. 2372-2374.
102. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30079-5 // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P. 475-481.
103. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062.
104. 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.
105. Clinical Implications of COVID-19-Related Endothelial Dysfunction / M. Aljada, N. Khan, A.M. Beyer [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacadv.2024.101070 // JACC Adv. – 2024. – Vol. 3 (8). – P. 101070.
106. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-05991-x // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846-848.
107. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000004458 // Crit Care Med. – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 1358-1364.
108. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meer [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.041 // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 148-150.
109. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Bao, X. Liu, H. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacr.2020.03.006 // J Am Coll Radiol. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 701-709.
110. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated constrictive pericarditis / J.K. Beckerman, M. Alarfaj, C.M. Tracy [et al.]. – DOI 10.1136/bcr-2021-242018 // BMJ Case Rep. – 2021. – Vol. 14, № 5. – e242018.
111. COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021 / M. Chilazi, E.Y. Duffy, A. Thakkar, E.D. Michos. – DOI 10.1007/s11883-021-00935-2 // Curr Atheroscler Rep. – 2021. – Vol. 23, № 7. – P. 37.

112. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies / R. Gopinathannair, F.M. Merchant, D.R. Lakkireddy [et al.]. – DOI 10.1007/s10840-020-00789-9 // J Interv Card Electrophysiol. – 2020. – Vol. 59, № 2. – P. 329-336.
113. COVID-19 and cardiac arrythmias: a global perspective on arrythmias characteristics and management strategies / R. Gopinathannair, F.M. Merchant, D.R. Lakkireddy [et al.] // J Interv Card Electrophysiol. – 2020. – Vol. 59, № 2. – P. 329-336.
114. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives / M. Nishiga, D.W. Wang, Y. Han [et al.]. – DOI 10.1038/s41569-020-0413-9 // Nat Rev Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 543-558.
115. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside / M.K. Chung, D.A. Zidar, M.R. Bristow [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997 // Circ Res. – 2021. – Vol. 128, № 8. – P. 1214-1236.
116. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / B. Bikdeli, M.V. Madhavan, D. Jimenez [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.04.031 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950-2973.
117. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias / A.S. Manolis, A.A. Manolis, T.A. Manolis [et al.]. – DOI 10.1016/j.tcm.2020.08.002 // Trends Cardiovasc Med. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 451-460.
118. COVID-19's immuno-pathology and cardiovascular diseases / E.M. Nasab, H. Aghajani, R.H. Makoei, S.S. Athari. – DOI 10.1177/10815589221141841 // J Investig Med. – 2023. – Vol. 71, № 2. – P. 71-80.
119. Cui J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z.L. Shi // Nat. Rev. Microbiol. – 2019. – Vol. 17. – P. 181-192.
120. Death, discharge and arrhythmias among patients with COVID-19 and cardiac injury / D. Si, B. Du, L. Ni [et al.]. – DOI 10.1503/cmaj.200879 // CMAJ. – 2020. – Vol. 192, № 28. – e791-E798.
121. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis / J. Xu, S. Zhong, J. Liu [et al.]. – DOI 10.1086/444461 // Clin Infect Dis. – 2005. – Vol. 41, № 8. – P. 1089-1096.
122. Determinants of endothelial dysfunction in noncritically ill hospitalized COVID-19 patients: A cross-sectional study / A.D. Heubel, A.A. Viana, S.N. Linares [et al.]. – DOI 10.1002/oby.23311 // Obesity (Silver Spring). – 2022. – Vol. 30 (1). – P. 165-171.

123. Duckheim M. COVID-19 and Cardiac Arrhythmias / M. Duckheim, J. Schreieck. – DOI 10.1055/a-1581-6881 // Hamostaseologie. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 372-378.
124. Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen / A. Pernazza, M. Mancini, E. Rullo [et al.]. – DOI 10.1007 / s00428-020-02829-1 // Virchows Arch. – 2020. – Vol. 477. – P. 743-748.
125. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection / S. Stobe, S. Richter, M. Seige [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-020-01727-5 // Clin Res Cardiol. – 2020. – Vol. 109 (12). – P. 1549-1566.
126. Echocardiographic Findings in Patients With COVID-19 Pneumonia / H.M. Mahmoud-Elsayed, W.E. Moody, W.M. Bradlow [et al.]. – DOI 10.1016/j.cjca.2020.05.030 // Can J Cardiol. – 2020. – Vol. 36, № 8. – P. 1203-1207.
127. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19 / Y. Wang, L. Chen, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1111/anec.12806 // Ann Noninvasive Electrocardiol. – 2020. – Vol. 25, № 6. – e12806.
128. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes / S.A. McCullough, P. Goyal, U. Krishnan [et al.]. – DOI 10.1016/j.cardfail.2020.06.005 // J Card Fail. – 2020. – Vol. 26, № 7. – P. 626-632.
129. Electrocardiographic manifestations of COVID-19 / B. Long, W.J. Brady, R.E. Bridwell [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajem.2020.12.060 // Am J Emerg Med. – 2021. – Vol. 41. – P. 96-103.
130. Electro-mechanical alterations in atrial fibrillation: Structural, electrical, and functional correlates / I. Pozios, A.I. Vouliotis, P. Dilaveris, C. Tsiofis. – DOI 10.3390/jcdd10040149 // J Cardiovasc Dev Dis. – 2023. – Vol. 10, № 4. – P. 149.
131. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736 // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418.
132. Endothelial dysfunction in acute and long standing COVID-19: A prospective cohort study / E. Oikonomou, N. Souvaliotis, S. Lampsas [et al.]. – DOI 10.1016/j.vph.2022.106975 // Vascul Pharmacol. – 2022. – Vol. 144. – P. 106975.
133. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science / P.C. Evans, G.E. Rainger, J.C. Mason [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvaa230 // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 116, № 14. – P. 2177-2184.
134. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P.O. Bonetti, L.O. Lerman, A. Lerman. – DOI 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2003. – Vol. 23, № 2. – P. 168-175.

135. 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.
136. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis / Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. – DOI 10.1093/cvr/cvab342 // Cardiovasc Res. – 2022. – Vol. 118, № 6. – P. 1385-1412.
137. Evidence of SARS-CoV-2 Transcriptional Activity in Cardiomyocytes of COVID-19 Patients without Clinical Signs of Cardiac Involvement / G.P. Bulfamante, G.L. Perrucci, M. Falleni [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines8120626 // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 626.
138. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms / A.M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, H. Syeda. – DOI 10.1021/acschemneuro.0c00122 // ACS Chem Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 995-998.
139. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19 / J. Wang, Q. Li, Y. Yin [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2020.02063 // FrontImmunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 2063.
140. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-020-0968-3 // Nat Med. – 2020. – Vol. 26 (7). – P. 1017-1032.
141. Facing up to long COVID / The Lancet. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)32662-3 // Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10266. – P. 1861.
142. Fend C. The real cause of post-COVID myocarditis is anxiety: MedPage <https://www.medpagetoday.com/> (8 September 2020).
143. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaignen [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2020.09.052 // Clin Microbiol Infect. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 258-263.
144. Furchtgott R.F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R.F. Furchtgott, J.V. Zawadzki. – DOI 10.1038/288373a0 // Nature. – 1980. – Vol. 288, № 5789. – P. 373-376.
145. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M.R. Dweck, A. Bularga, R.T. Hahn [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jeaa178 // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 949-958.
146. Güz G. Lower brachial artery flow-mediated dilation is associated with a worse prognosis and more lung parenchymal involvement in Covid-19: Prospective observational

- study / G. Güz, S. Demirgan. – DOI 10.1097/MD.0000000000030001 // Medicine (Baltimore). – 2022. – Vol. 101 (33). – e30001.
147. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence / B. Shah, S. Kunal, A. Bansal [et al.]. – DOI 10.1016/j.ipej.2022.01.004 // Indian Pacing Electrophysiol J. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 70-76.
148. Heart rate variability is reduced 3- and 6-months after hospitalization for COVID-19 infection / T. Adler, L. Norcliffe-Kaufmann, R. Condos [et al.]. – DOI 10.1016/S0735-1097(21)04417-X // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77, № 18, suppl. 1. – P. 3062.
149. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-06062-x // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1089-1098.
150. Hirano T. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome / T. Hirano, M. Murakami. – DOI 10.1016/j.immuni.2020.04.003 // Immunity. – 2020. – Vol. 52, № 5. – P. 731-733.
151. Huang C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)32656-8 // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10270. – P. 220-232.
152. Identifying patients at risk of post-discharge complications related to COVID-19 infection / J. Hall, K. Myall, J.L. Lam [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2020-215861 // Thorax. – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 408-411.
153. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients / X.W. He, J.S. Lai, J. Cheng [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137 // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2020. – Vol. 48, № 6. – P. 456-460.
154. Impaired Endothelial Function in Convalescent Phase of COVID-19: A 3 Month Follow Up Observational Prospective Study / L. Santoro, L. Falsetti, V. Zaccone [et al.]. – DOI 10.3390/jcm11071774 // J Clin Med. – 2022. – Vol. 11 (7). – P. 1774.
155. Impaired left ventricular deformation and ventricular-arterial coupling in post-COVID-19: association with autonomic dysregulation / E. Oikonomou, S. Lampsas, P. Theofilis [et al.]. – DOI 10.1007/s00380-022-02180-2 // Heart Vessels. – 2023. – Vol. 38 (3). – P. 381-393.
156. Incidence and Outcomes of Thrombotic Events in Symptomatic Patients With COVID-19 / A. Elbadawi, I.Y. Elgendi, A. Sahai [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.120.315304 // ArteriosclerThrombVasc Biol. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 545-547.

157. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 / S. Middeldorp, M. Coppens, T.F. van Haaps [et al.]. – DOI 10.1111/jth.14888 // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18, № 8. – P. 1995-2002.
158. Indications for and Findings on Transthoracic Echocardiography in COVID-19 / S.S. Jain, Q. Liu, J. Raikhelkar [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2020.06.009 // J Am Soc Echocardiogr. – 2020. – Vol. 33, № 10. – P. 1278-1284.
159. Kabbani N. Does COVID19 Infect the Brain? If So, Smokers Might Be at a Higher Risk / N. Kabbani, J.L. Olds. – DOI 10.1124/molpharm.120.000014 // Mol Pharmacol. – 2020. – Vol. 97, № 5. – P. 351-353.
160. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis / F.A. Lagunas-Rangel. – DOI 10.1002/jmv.25819 // J Med Virol. – 2020. – Vol. 92, № 10. – P. 1733-1734.
161. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 // Medical Writing. – 2016. – Vol. 25 (3). – P. 31-36.
162. Lazzerini P.E. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap! / P.E. Lazzerini, M. Boutjdir, P.L. Capecchi // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 01. – P. 7-9.
163. Left atrial dysfunction, fibrosis and the risk of thromboembolism in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation / H.D. Kim, D.H. Cho, M.N. Kim [et al.]. – DOI 10.36628/ijhf.2021.0043 // Int J Heart Fail. – 2022. – Vol. 4, № 1. – P. 42-53.
164. Left atrial structure and function are associated with cardiovascular outcomes independent of left ventricular measures: A UK Biobank CMR study / Z. Raisi-Estabragh, C. McCracken, D. Condurache [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jeab266 // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 1191-1200.
165. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease / K.I. Zheng, F. Gao, X.B. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2020.154244 // Metabolism. – 2020. – Vol. 108. – P. 154244.
166. Lippi G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis / G. Lippi, C.J. Lavie, F. Sanchis-Gomar. – DOI 10.1016/j.pcad.2020.03.001 // Prog Cardiovasc Dis. – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 390-391.
167. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study / S. Charfeddine, H. Ibn Hadj Amor, J. Jdidi

- [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2021.745758 // Front Cardiovasc Med. – 2021. – Vol. 8. – P. 745758.
168. Longitudinal Assessment of Left Ventricular Function in Patients with Myopericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination / B. Nv, S. McCollum, E. Faherty [et al.]. – DOI 10.1007/s00246-023-03200-2 // Pediatr Cardiol. – 2024. – Vol. 45 (7). – P. 1524-1532.
 169. Mechanisms regulating endothelial permeability / S. Sukriti, M. Tauseef, P. Yazbeck, D. Mehta. – DOI 10.1086/677356 // Pulm Circ. – 2014. – Vol. 4 (4). – P. 535-551.
 170. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series / A.V. Rapkiewicz, X. Mai, S.E. Carsons [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100434 // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 24. – P. 100434.
 171. Merad M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J.C. Martin. – DOI 10.1038/s41577-020-0331-4 // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 355-362.
 172. Myocardial Injury in Adults Hospitalized With COVID-19 / N.R. Smilowitz, N. Jethani, J. Chen [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050434 // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 24. – P. 2393-2395.
 173. Myocardite et maladie à COVID-19: où en est-on? [SARS-CoV-2 myocarditis. An update] / D. Fard, R. Huguet, A. Koutsoukis [et al.]. – DOI 10.1016/j.ancard.2020.10.001 // Ann Cardiol Angeiol (Paris). – 2020. – Vol. 69, № 6. – P. 349-354.
 174. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 / Y. Zuo, S. Yalavarthi, H. Shi [et al.]. – DOI 10.1172/jci.insight.138999 // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5, № 11. – e138999.
 175. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19 / C. Radermecker, N. Detrembleur, J. Guiot [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20201012 // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217, № 12. – e20201012.
 176. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann [et al.]. – DOI 10.1126/science.1092385 // Science. – 2004. – Vol. 303, № 5663. – P. 1532-1535.
 177. Neutrophil Extracellular Traps Promote Angiogenesis: Evidence From Vascular Pathology in Pulmonary Hypertension / L. Aldabbous, V. Abdul-Salam, T. McKinnon [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.116.307634 // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2016. – Vol. 36, № 10. – P. 2078-2087.
 178. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19 / B. Tomar, H.J. Anders, J. Desai, S.R. Mulay. – DOI 10.3390/cells9061383 // Cells. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1383.

179. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 / Y. Liu, X. Du, J. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.04.002 // J Infect. – 2020. – Vol. 81, № 1. – e6-e12.
180. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / J. Liu, Y. Liu, P. Xiang [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-020-02374-0 // J Transl Med. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 206.
181. Otifi H.M. Endothelial Dysfunction in Covid-19 Infection / H.M. Otifi, B.K. Adiga. – DOI 10.1016/j.amjms.2021.12.010 // Am J Med Sci. – 2022. – Vol. 363 (4). – P. 281-287.
182. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.3557 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5 (11). – P. 1265-1273.
183. Parohan M. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Parohan, S. Yaghoubi, A. Seraji. – DOI 10.1177/2048872620937165 // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 665-677.
184. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study / C. Basso, O. Leone, S. Rizzo [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa664 // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41, № 39. – P. 3827-3835.
185. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study / Y. Yu, D. Xu, S. Fu [et al.]. – DOI 10.1186/s13054-020-02939-x // Crit Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 219.
186. Pediatric COVID-19 and Pericarditis Presenting With Acute Pericardial Tamponade / T.T. Raymond, A. Das, S. Manzuri [et al.]. – DOI 10.1177/2150135120949455 // World J Pediatr Congenit Heart Surg. – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 802-804.
187. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study / W.E. Moody, B. Liu, H.M. Mahmoud-Elsayed [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2021.01.020 // J Am Soc Echocardiogr. – 2021. – Vol. 34, № 5. – P. 562-566.
188. Post-COVID morphologically proved endocarditis: infective and nonbacterial forms / O. Blagova, E.A. Kogan, Y.U.A. Lutokhina [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehab724.1725 // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, suppl. 1. – P. ehab724.1725.
189. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.n693 // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – n693.

190. Potter E. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography / E. Potter, T. H. Marwick. – DOI 10.1016/j.jcmg.2017.11.017 // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 260-274.
191. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.]. – DOI 10.1007/s00392-020-01626-9 // Clin Res Cardiol. – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531-538.
192. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.06.007 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – Vol. 76, iss.5. – P. 533-546.
193. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Emami, F. Javanmardi, N. Pirbonyeh, A. Akbari // Arch AcadEmerg Med. – 2020. – Vol. 8, № 1. – e35.
194. Prognostic impact of left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction in sinus rhythm vs persistent atrial fibrillation / R. Schönbauer, A.A. Kammerlander, F. Duca [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.13723 // ESC Heart Fail. – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 465-475.
195. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao, D. Jiang, X.S. Wen [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-020-01352-w // Respir Res. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 83.
196. Prognostic Value of Troponin Elevation in COVID-19 Hospitalized Patients / E.M. Cordeanu, N. Duthil, F. Severac [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9124078 // J Clin Med. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 4078.
197. Protective Effects of Meldonium in Experimental Models of Cardiovascular Complications with a Potential Application in COVID-19 / R. Vilkskersts, D. Kigitovica, S. Korzh [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23010045 // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 23 (1). – P. 45.
198. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al.]. – DOI 10.1101/2020.04.06.20050575 // MedRxiv. – 2020. (Preprint posted April 10, 2020).
199. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19 / M. Pagnesi, L. Baldetti, A. Beneduce [et al.]. – DOI 10.1136/heart-jnl-2020-317355 // Heart. – 2020. – Vol. 106 (17). – P. 1324-1331.
200. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management / B. Siripanthong, S. Nazarian, D. Muser [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2020.05.001 // Heart Rhythm. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 1463-1471.

201. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277-314.
202. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? 16-24 February 2020. – URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (date accessed: 06.05.2024).
203. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2020.0994 // JAMA Intern Med. – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934-943.
204. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster. – DOI 10.1038/nrmicro.2016.81 // Nat Rev Microbiol. – 2016. – Vol. 14, № 8. – P. 523-534.
205. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS / G.Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x // Eur J Clin Invest. – 2009. – Vol. 39, № 7. – P. 618-625.
206. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade / A. Farina, G. Uccello, M. Spreafico [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2020.04.045 // Eur J Intern Med. – 2020. – Vol. 76. – P. 100-101.
207. SARS-CoV-2(COVID-19) by the numbers / Y.M. Bar-On, A. Flamholz, R. Phillips, R. Milo. – DOI 10.7554/eLife.57309 // Elife. – 2020. – Vol. 9. – e57309.
208. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology / F.P. Veras, M.C. Pontelli, C.M. Silva [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20201129 // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217, № 12. – e20201129.
209. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) / J.W. Chan, C.K. Ng, Y.H. Chan [et al.]. – DOI 10.1136/thorax.58.8.686 // Thorax. – 2003. – Vol. 58, № 8. – P. 686-689.
210. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses / F. Qi, S. Qian, S. Zhang, Z. Zhang. – DOI 10.1016/j.bbrc.2020.03.044 // Biochem Biophys Res Commun. – 2020. – Vol. 526 (1). – P. 135-140.
211. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review / C. Bavishi, R.O. Bonow, V. Trivedi [et al.]. – DOI 10.1016/j.pcad.2020.05.013 // Prog Cardiovasc Dis. – 2020. – Vol. 63, № 5. – P. 682-689.

212. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study / Y. Szekely, Y. Licher, P. Taieb [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971 // Circulation. – 2020. – Vol. 142, № 4. – P. 342-353.
213. Study of pulmonary hypertension in post-COVID-19 patients by transthoracic echocardiography / H.A. Taha, B.I. Elshafey, T.M. Abdullah [et al.]. – DOI 10.1186/s43168-023-00201-w // Egypt J Bronchol. – 2023. – Vol. 27. – P. 27.
214. Symptomatic pericardial effusion in the setting of asymptomatic COVID-19 infection: A case report / B. Amoozgar, V. Kaushal, U. Mubashar [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000022093 // Medicine (Baltimore). – 2020. – Vol. 99, № 37. – e22093.
215. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults / A. Subramanian, K. Nirantharakumar, S. Hughes [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-022-01909-w // Nat Med. – 2022. – Vol. 28, № 8. – P. 1706-1714.
216. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B.J. Barnes, J.M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20200652 // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217, № 6. – e20200652.
217. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 / L. Chen, X. Li, M. Chen [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvaa078 // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 116, № 6. – P. 1097-1100.
218. The cardiovascular aspect of COVID-19 / J. Adu-Amankwaah, R. Mprah, A.O. Adekunle [et al.]. – DOI 10.1080/07853890.2020.1861644 // AnnMed. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 227-236.
219. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China / J. Fu, J. Kong, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.05.006 // Thromb Res. – 2020. – Vol. 192. – P. 3-8.
220. The impact of COVID-19 on BNP, NT-proBNP and ANP in heart failure / R.D. Tawfeeq, M.H. Alwan, A.T. Ismael, B.K Hamad. – DOI 10.14715/cmb/2023.69.9.21 // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2023. – Vol. 69 (9). – P. 143-148.
221. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020 / The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team // China CDC Wkly. – 2020. – Vol. 2. – P. 113-122.
222. The role of platelets in mediating a response to human influenza infection / M. Koupenova, H.A. Corkrey, O. Vitseva [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-019-09607-x // Nat Commun. – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 1780.

223. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.]. – DOI 10.1038/s41577-020-0311-8 // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363-374.
224. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System / S. Bilaloglu, Y. Aphinyanaphongs, S. Jones [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.13372 // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 8. – P. 799-801.
225. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening / G. Tavazzi, L. Civardi, L. Caneva [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-06040-3 // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1121-1123.
226. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology / S. Eguchi, T. Kawai, R. Scalia, V. Rizzo. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10266 // Hypertension. – 2018. – Vol. 71, № 5. – P. 804-810.
227. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury / D.T. Majure, L. Gruberg, S.G. Saba [et al.]. – DOI 10.1016/j.amjcard.2020.09.060 // Am J Cardiol. – 2021. – Vol. 138. – P. 100-106.
228. Vascular alterations among young adults with SARS-CoV-2 / S.M. Ratchford, J.L. Stickford, V.M. Province [et al.]. – DOI 10.1152/ajpheart.00897.2020 // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2021. – Vol. 320 (1). – H404-H410.
229. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy / C. Lodigiani, G. Iapichino, L. Carenzo [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.04.024 // Thromb Res. – 2020. – Vol. 191. – P. 9-14.
230. Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation / G. Peretto, S. Sala, S. Rizzo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2020.01.036 // J Am Coll Cardiol. – 2020. – Vol. 75, № 9. – P. 1046-1057.
231. Ventricular Changes in Patients with Acute COVID-19 Infection: Follow-up of the World Alliance Societies of Echocardiography (WASE-COVID) Study / I. Karagodin, C.C. Singulane, T. Descamps [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2021.10.015 // J Am Soc Echocardiogr. – 2022. – Vol. 35, № 3. – P. 295-304.
232. Visceral fat is associated to the severity of COVID-19 / G. Favre, K. Legueult, C. Pradier [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2020.154440 // Metabolism. – 2021. – Vol. 115. – P. 154440.
233. Wei Z.Y. Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia / Z.Y. Wei, H.Y. Qian. – DOI 10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200220-00106 // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. – 2020. – Vol. 48. – e006.

234. World Health Organization : [website]. – URL: <https://www.who.int> (date accessed: 27.11.2024).
235. Wu Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan. – DOI 10.1001/jama.2020.2648 // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242.