

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



На правах рукописи

Медведева Наталья Александровна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИСФУНКЦИИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У
БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Чистякова Марина Владимировна

Чита-2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) эпидемиология, патогенез.....	13
1.2. Механизмы поражение сердца у больных с COVID-19	18
1.3. Структурно-функциональные нарушения правых отделов сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	22
1.4. Поражение печени и сосудов венозного кровообращения в системе воротной вены у пациентов с COVID-19	26
1.5. Понятие «постковидный» синдром... ..	31
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Общая характеристика обследованных больны.....	35
2.2. Общая характеристика контрольной группы.....	37
2.3. Методы исследования	38
2.3.1. Общее клиническое обследование.....	38
2.3.2. Методы эхокардиографического исследования.....	38
2.3.3. Методы ультразвукового исследования сосудов венозного гепатолиенального кровотока	42
2.3.4. Методы ультразвукового исследования печени и селезенки.....	45
2.3.5. Оценка объективных и субъективных физиологических характеристик у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	46
2.4. Методы статистической обработки.....	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
3.1. Клиническая характеристика собственного материала	51
3.2. Структурные изменения правых отделов сердца и легочная гипертензия через три месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции.....	61
3.3. Диастолическая функция правого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в динамике через 3 месяца	66

3.4. Оценка деформации миокарда правого желудочка у больных через 3 месяца после новой коронавирусной инфекции.....	68
3.5. Изучение параметров гепатолиенального кровотока у пациентов через 3 месяца после коронавирусной инфекции	70
3.6. Динамика кардиогемодинамических показателей на контрольных визитах (через 6 и 12 месяцев) у больных после COVID-19 - ассоциированной пневмонии.....	73
3.7. Дисфункция правых отделов сердца у пациентов через 3, 6 и 12 месяцев после COVID-19 - ассоциированной пневмонии	79
3.8. Клинические маркеры дисфункции правых отделов сердца	82
3.9. Прогностическое значение кардиогемодинамических нарушений у больных перенесших COVID-19	83
3.9.1. Характер корреляционных взаимосвязей между морфофункциональными параметрами миокарда, некоторыми клиническими данными и показателями гепатолиенального кровотока	83
3.9.2. Прогнозирование развития дисфункции правых отделов сердца у больных перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	89
3.9.3. Нейросеть прогнозирования дисфункции правых отделов сердца у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	91
3.9.4. Клинические примеры	93
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Мир захватила пандемия COVID-19, вызывающая высокую заболеваемость и смертность - число заболевших превысило 424 млн. человек и умерло более 5,8. В России подтвержденных случаев заражения установлено более 15,9 млн., умерло 338 тыс. человек [120]. В литературе показано, что рецепторы SARS-CoV-2, вызывающие коронавирусную пневмонию выявлены в эпителии желудочно-кишечного тракта, печени, почках, эндотелии сосудов, а также в миокарде с развитием тяжелых поражений сердца [1-11, 14-17, 20-28, 32-53, 55-89, 91-93, 97-99, 101-105, 107-108, 110-119, 121-125, 127]. Известно, что существует прямое влияние вируса на клетки миокарда [1, 2, 5, 10, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 59, 63-69, 84, 179, 187]. Непосредственное воздействие провоспалительных цитокинов на кардиомиоциты с их повреждением, развитием ремоделирования и нарушением функции сердца [70, 81, 139, 165]. Кроме того, происходит повреждение эндотелия сосудов с нарушением микроциркуляции и формированием тромбоза [70, 81, 139]. Показано участие интерлейкина-1 (ИЛ-1) в дестабилизации атеросклеротических бляшек с развитием инфаркта миокарда и тромбоэмболии легочной артерии [10, 50, 56, 58, 81, 82, 100, 104, 168]. Важную роль играет и отрицательное влияние гипоксии на миокард сердца [1, 2, 5, 10, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 48, 59, 63-69, 84]. Повреждение миокарда может быть и в результате агрессивного лечения, применяемого для борьбы с COVID-19 [5, 10, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 59]. При изучении сердечно-сосудистой системы профессиональных спортсменов США частота выявления миокардита после перенесенной новой коронавирусной инфекции (в легкой форме или бессимптомно) составила от 15% до 30%. Dweck M. R. и соавторы (2020 г.) опубликовали результаты большой выборки эхокардиографических исследований больных с коронавирусной инфекцией (принимали участие 69 стран) и было показано, что нарушение функции обоих желудочков происходит у половины обследованных [112]. При этом, тяжелое поражение миокарда (развитие инфаркта, миокардита,

кардиомиопатии Такотцубо) было установлено у каждого седьмого пациента [112]. В другом исследовании, при вскрытии пациентов, переболевших COVID-19, следы вируса были обнаружены в сердце более чем у 60% умерших, при этом у 16 человек наблюдались клинически значимые уровни вирусной нагрузки в тканях на момент смерти [59].

И так, на сегодняшний день новая коронавирусная инфекция одна из самых распространенных заболеваний среди инфекционной патологии, которая с каждым днем продолжает поражать все больше людей. Внезапное обнаружение и молниеносное распространение инфекции создали колоссальную проблему медикам, в том числе кардиологам. Появляются сведения о регистрации и ухудшении кардиологических заболеваний у пациентов с COVID-19, а так же об отсроченных кардиологических осложнениях. Не совсем ясно, это проявление воспалительного процесса на фоне коронавирусной инфекции с формированием миокардита, или же это ранее недиагностированные заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Спустя два года после начала пандемии установлено, что вирус опасен и отдаленными последствиями с формированием постковидного синдрома. Так было выявлено поражение сердечно-сосудистой системы у немецкой когорты больных в среднем через 71 день после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции [137]. По данным магнитной резонансной томографии (МРТ) у 78% обследуемых по сравнению с контролем было установлено увеличение объема, массы миокарда и снижение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ); при проведении биопсии миокарда больным с наиболее выраженными изменениями по МРТ было выявлено активное лимфоцитарное воспаление [137]. Также было проведено эхокардиографическое исследование у больных через 1-7 месяцев после новой коронавирусной инфекции, средний возраст пациентов составил 53 года, у 6 из них был кардиологический анамнез в виде артериальной гипертензии. При обследовании у этих больных было

установлено наличие гиперэхогенных включений в толще миокарда, отмечалось нарушение диастолической функции левого желудочка и выявлено незначительное количество свободной жидкости в перикарде [152].

При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у больных нередко возникает дисфункция правого желудочка вследствие повышенной постнагрузки, давления в легочной артерии и высокого сопротивления сосудов легких [41, 105, 115, 153, 154, 159, 175, 182]. Показана плохая выживаемость пациентов COVID-19 при увеличении размера правого желудочка и низкими показателями его сократительной функции [136, 151, 164]. Между тем известно, что ремоделирование, дисфункция правого желудочка и повышение давления в легочной артерии являются частыми осложнениями, встречающимися после выздоровления больных с коронавирусной инфекцией [152, 181, 183]. Вопрос хронизации поражения миокарда является очень важным с точки зрения долгосрочного прогноза, в последнее время появились исследования где установлено развитие хронического миокардита, эндокардита, кардиомиопатии в течении 1-6 месяцев после коронавирусной инфекции [152].

Показано также поражение внутripеченочной сети кровеносных сосудов у пациентов с COVID-19 [34, 53, 60, 77, 86, 135]. По данным биопсии установлено массивное расширение ветвей воротной вены, тромбоз просвета, эндотелиит в синусоидах и некроз гепатоцитов [141]. На нарушение кровообращения в печени у больных с коронавирусной инфекцией указывает и изменение мембранного белка межклеточной адгезии CD34, а также диффузная сеть синусоид [138, 148].

Поражение системных органов, включая сердце и органы желудочно-кишечного тракта, может быть и вследствие агрессивного лечения, применяемого для борьбы с COVID-19 [138].

Таким образом, поражения сердечно-сосудистой системы у больных с новой коронавирусной инфекцией на этапе стационарного лечения диагностируются довольно часто, однако количество исследований по их выявлению в более позднем периоде ограничено [23, 40, 46, 66, 69, 152, 181, 183]. Кроме того, на

сегодняшний день недостаточно изучена роль поражений правых отделов сердца и венозного гепатолиенального кровообращения у больных, перенесших COVID-19 с различной степенью поражения легочной ткани, а также отсутствуют данные о временных рамках подобных нарушений после заболевания.

Цель работы

Оценить клинико-инструментальные особенности дисфункции правых отделов сердца и установить прогностические критерии ее формирования у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с пневмонией.

Задачи исследования

1. Изучить особенности развития дисфункции правых отделов сердца через 3 месяца у больных после новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, и отследить динамику ее проявлений (через 6 и 12 месяцев).
2. Исследовать гепатолиенальный кровоток у больных после COVID-19 - ассоциированной пневмонии в динамике.
3. Определить основные клинико-инструментальные предикторы развития дисфункции правых отделов сердца у больных, перенесших COVID-19 - ассоциированную пневмонию.

Научная новизна

Впервые определена частота развития дисфункции правых отделов сердца через 3 месяца у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, осложненную пневмонией. Показано, что эхокардиографическими проявлениями дисфункции правых камер сердца являются: диастолическая дисфункция правого желудочка по данным тканевого доплера латерального фиброзного кольца трикуспидального клапана, снижение глобального продольного систолического

стрейна правого желудочка, развитие легочной гипертензии с более выраженными нарушениями у больных при тяжелой степени поражения легочной ткани.

Впервые установлено нарушение гепатолиенального кровотока в виде дилатации нижней полой, селезеночной вен с увеличением размеров селезенки у пациентов с дисфункцией правых отделов сердца после перенесенной COVID-19 - пневмонии.

Впервые выявлено, что основными клиническими факторами, ассоциированными с развитием дисфункции правых отделов сердца, являются мужской пол, увеличение числа сердечных сокращений ($ЧСС \geq 90$ уд/мин), длительность лечения в стационаре более 20 дней.

В динамике (через 6 и 12 месяцев) после новой коронавирусной инфекции, впервые зарегистрировано улучшение параметров со стороны правых отделов сердца и гепатолиенального кровотока. Впервые определено, что дисфункция правых отделов сердца сохраняется до 6-12 месяцев у больных, перенесших тяжелые варианты пневмонии, а также у пациентов с низкой приверженностью к применению антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

Впервые показано, что наиболее информативными клинико-инструментальными предикторами развития дисфункции правых отделов сердца у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, являются: возраст, индекс массы тела, процент поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, неинвазивная вентиляция легких во время лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования показана необходимость обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, осложненную пневмонией, в динамике через 3 месяца, включающего эхокардиографическое обследование с применением тканевого доплеровского

исследования с оценкой показателей деформации миокарда и гепатолиенального кровотока для своевременного выявления дисфункции правых отделов сердца.

Определены временные параметры восстановления некоторых кардиогемодинамических показателей у больных после новой коронавирусной инфекции (6 и 12 месяцев наблюдения).

Результаты работы позволяют установить у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, осложненную пневмонией, основные клинические факторы риска и прогностические критерии развития дисфункции правых отделов сердца.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование продольное проспективное включало в себя сопоставление результатов обследованных пациентов через 3, 6 и 12 месяцев. В работе были проведены: сбор анамнеза, оценка клинической картины пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, осложненную пневмонией и инструментальные исследования. Использованы следующие функциональные методики: эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплерографией фиброзного кольца трикуспидального клапана [33, 34], с оценкой продольной деформации миокарда правого желудочка методом *global longitudinal strain* (GLS) с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Vivid E95» датчиком 3S (2,0-3,6 МГц) по общепринятой методике. Выполнялось ультразвуковое исследование сосудов гепатолиенального кровотока, органов брюшной полости с помощью ультразвукового сканера экспертного класса «Vivid E95» датчиками 3S (2,0-3,6 МГц) и C5-2S (2-7,5 МГц) по общепринятой методике [31]. Исследования выполняли согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [2, 30, 33, 34].

Использованная методология позволила установить особенности кардиогемодинамических нарушений у пациентов, перенесших новую

коронавирусную инфекцию, осложненную пневмонией в зависимости от тяжести поражения легких, а также разработать диагностические и прогностические критерии развития поражения правых отделов сердца у данной категории больных, что может позволить в дальнейшем разработать новые патогенетически обоснованные подходы в терапии и профилактике поражения сердца.

Основные положения, выносимые на защиту

1. После новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, у части пациентов выявлены структурно-функциональные нарушения правых отделов сердца и развитие легочной гипертензии. У некоторых больных с дисфункцией правых отделов сердца происходит ремоделирование гепатолиенального кровотока. Наиболее выраженные изменения установлены через 3 месяца после перенесенной инфекции.

2. Основными клиническими факторами, ассоциированными с развитием дисфункции правых отделов сердца, являются: мужской пол, увеличение числа сердечных сокращений ($ЧСС \geq 90$ уд/мин), длительное лечение в стационаре (более 20 дней).

3. В динамике через 6 и 12 месяцев после новой коронавирусной инфекции отмечается улучшение основных морфофункциональных показателей правого предсердия и желудочка. Дисфункция правых отделов сердца регистрируется в основном у больных, перенесших тяжелые клинические варианты пневмонии, а также у пациентов с низкой приверженностью к применению антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

4. У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с пневмонией, независимыми предикторами развития дисфункции правых отделов сердца являются: возраст, индекс массы тела, процент поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, потребность пребывания пациентов на искусственной вентиляции легких.

Внедрение результатов исследования

Полученные в результате научного исследования данные используются в образовательной, научной и клинической деятельности кафедр функциональной и ультразвуковой диагностики, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», и в лечебно-диагностической практике ГУЗ «Краевая инфекционная больница» г. Читы.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности темы полученных результатов обеспечивается достаточной количеством исследуемых, оптимальным количеством диагностических исследований, а также применением современных методов статистического анализа.

Результаты исследования доложены на Национальном конгрессе с международным участием "Сердечная недостаточность-2022" (Москва, 2022); Национальном конгрессе с международным участием "Сердечная недостаточность-2023" (Москва, 2023); I ежегодной Научной сессии ФГБОУ ВО ЧГМА (Чита, 2022); X съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2022).

Личный вклад автора в написание диссертации

Автором лично разработан дизайн исследования, определены цель и задачи. Выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Проведена стратификация пациентов согласно выбранным критериям включения и исключения, проведено полное клиническое и инструментальное обследование больных. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, написание глав диссертации, формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Публикации

По материалам выполненных исследований опубликовано 10 работ, из них 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 4 статьи в журналах из перечня изданий, входящих в международные базы цитирования (Scopus, WoS), 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ, 3 тезиса в сборниках материалов российских и международных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 6 рисунками и 30 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 47 отечественных и 140 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): эпидемиология, патогенез

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 представлена острым респираторным заболеванием, которое вызывает вирус SARS-CoV-2. Коронавирусы (Coronaviridae), являются большой группой РНК-содержащих вирусов. Coronaviridae до 2002 года представлялись как возбудители, вызываемые легкие формы респираторных заболеваний, с крайне редкими смертельными исходами. С 2002-2004 гг. SARS-CoV2 (род Betacoronavirus резервуар которой являются летучие мыши) впервые был причиной эпидемии атипичной пневмонии (ТОРС) и подтверждённых летальных случаев 774 человек в 37 странах мира [5,16, 93, 165].

На февраль 2022 года в мире статистика инфицированных COVID-19 пациентов превысила 425 млн. человек, летальных исходов зарегистрировано более 5,8 млн., в России, заболело более 15 млн., умерло более 338 тыс. больных [120].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 9 января 2020 года подтвердила, что вирус SARS-CoV-2 стал причиной пандемии COVID-19. Вид вируса относится к семейству вирусов Coronaviridae. Исходный штамм был выделен из образцов крови больных проживающих в городе Ухань (Китай, декабрь 2019 года) [5,16, 93, 149, 165].

Коронавирусы представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы обнаруженные у людей, млекопитающих и птиц. Морфология коронавируса имеет определенные особенности, обращает на себя внимание белковые шипы на поверхности вириона. Шипы обеспечивают прикрепление вируса к белкам-рецепторам клеток человека, в частности легких [56, 70, 165, 168, 169].

Входными воротами возбудителя является эпителий дыхательных путей, желудка и кишечника. Первый этап заражения сопровождается внедрением

SARS-CoV-2 в клетки «мишени», с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ 2) [56, 165, 168]. Клеточная трансмембранная сериновая протеиназа типа 2 (ТСП 2) образует связь вируса с АПФ2, с активацией его S-протеина, который осуществляет проникновение SARS-CoV-2 в клетку [56, 165, 168]. АПФ 2-го типа является составной частью мембраны разных клеток (альвеолярные клетки 2 типа легких, эндотелиоциты сосудов, энтероциты тонкого кишечника, клетки гладкой мускулатуры артерий, макрофагов) [56].

В цитоплазме эпителиоцитов желудка, кишечника, клеток слюнных желез, спермы, вагинального секрета был выявлен нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 [148]. Основная цель коронавируса - альвеолярные клетки 2 типа (АТ2) легких, что проявляется диффузным альвеолярным повреждением [148].

Обсуждается вероятность развития апоптоза лимфоцитов, что является причиной лимфопении, а также гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофилов, что в комплексе вызывают синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [132, 139, 156, 158].

В результате патологоанатомических исследований тканей легкого специфические макроскопические признаки COVID-19 не были выявлены, однако можно выделить характерную морфологическую картину. Так выделяются признаки выраженной дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома («стрессовое легкое» или диффузное альвеолярное повреждение): полнокровие, диффузно уплотнены участки легкого, практически такая же картина как у наблюдающегося с 2009 года «свиного» гриппа А/Н1N1, кроме типичных для коронавируса поражения сосудов легких и альвеолярно-геморрагического синдрома [141, 148, 184]. Отличие такого диффузного альвеолярного поражения является дисхрония и пролонгация, часто с сочетанием фазы экссудации и фазы [141, 148, 184]. При этом, легочная ткань увеличена в объеме, по консистенции легкие плотные, слабо воздушные, блестящего вида, темно-красного цвета, при надавливании вытекает бордовая жидкость. Кроме кровоизлияний, встречаются так же геморрагические инфаркты, тромбозы в

основном в легочных венах [141, 148, 161, 184]. Поражений трахеи не было выявлено. У интубированных пациентов гиперемия слизистой оболочки и наличие серозно-гнойного экссудата часто связаны с нозокомиальной инфекцией и проявились серозно-гнойным экссудатом и гиперемией [141].

Морфологические характеристики при легкой форме COVID-19 изучены не до конца. При анализе симптомов выявлена вероятная тропность SARS-CoV-2 к клеткам гортани, эпителию дыхательных путей и альвеолоцитам 1 и 2 типов [168]. Вероятно, вирусные поражения у таких больных не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления [140, 141]. Тяжелая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма. [125, 149, 166, 167, 172]. Ее проявления схожи с течением гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается активация измененного врожденного и приобретенного иммунитета, нарушение синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов. К которым относятся: интерликин (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18) гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИФН γ -индуцируемый белок 10, ИФН- α и ИФН- β , моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ1 α), а также маркеров воспаления - СРБ, ферритин [139, 140, 141]. Разница вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза при коронавирусной инфекции от других видов цитокинового шторма состоит в том, что мишенью являются клетки легочной ткани, что связано с высокой тропностью SARS-CoV-2. Активация агрессивного иммунного ответа при коронавирусной инфекции чаще ограничивается паренхимой легких, прилегающей лимфоидной тканью и сопровождается развитием ОРДС [139, 140, 141].

На начальных этапах развития COVID ассоциированной пневмонии показатели уровня фибриногена находятся в пределах нормы, а уровень D-димера на высоких значениях, что можно трактовать как САМ-подобное воспаление. Его

усиливает локальная сосудистая дисфункция с микротромбозами и гемorragиями, что дает начало коагулопатии. У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекцией развивается сосудистая эндотелиальная дисфункция с коагулопатией и тромбозами с наличием АТ к фосфолипидам. Такое состояние дифференцировать сложно с полиорганным тромбозом, который развивается при тромботической микроангиопатии (ТМА) и ДВС [56, 55, 87, 98,161].

Цитокиновый шторм при коронавирусной инфекции, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности, нередко, с летальным исходом [87, 140, 141].

При детальной микроскопии легочной ткани были обнаружены интраальвеолярный отек с примесью эритроцитов, слущенных альвеоцитов, макрофагов, лимфоцитов и плазмоцитов, одиночных нейтрофилов; десквамация эпителия альвеол и бронхов; появление крупных, деформированных альвеоцитов 2 типа; разрастание альвеолоцитов 2 типа, с образование симпластов [92, 119, 148]. Так же, отмечена слабо выраженная периваскулярная и перибронхиальная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, а также инфильтрация стенок мелких артерий и вен, которая представлена популяциями лимфоцитов и макрофагов [92, 119, 148].

Преобладают CD3+ Т лимфоциты, среди них – CD2+, CD5+, CD8+ Т-клетки. В-лимфоциты (CD20+, CD80+) по сравнению с Т-клетками - немногочисленны, а натуральные киллеры (CD16+/CD56+) практически отсутствуют. Вирус коронавирусной инфекции был найден в эпителии бронхиол, реснитчатых клетках, в макрофагах, в альвеолоцитах, в сосудистой эндотелии с помощью МАНК метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) при иммуногистохимическом исследовании [50, 51, 56, 55].

Для коронавируса характерно развитие цитокинового шторма, проявлением которого являются повреждение эндотелия (коронавирус-ассоциированная дисфункция эндотелия), эндотелиит, гиперкоагуляция, которые в свою очередь являются основой для тромботической микроангиопатии в большей степени

легочной ткани, реже головного мозга, миокарда, почек и др., и тромбоза крупных сосудов, с вероятным исходом в тромбоэмболию [56, 55, 98, 161].

Кроме того, не исключается возможность активации тромбоцитов с помощью антител к SARS-CoV-2, что является причиной гиперкоагуляции [98, 161]. Был так же в единичных случаях замечен местный легочный или системного характера тромбоваскулит, развитие которого, возможно, связано с суперинфекцией.

В патогенезе коронавирусной инфекции важную роль играет поражение микроциркуляторного русла [50, 161]. Для поражения легких характерны полнокровие капилляров перегородок между альвеолами, ветвей легочных сосудов, с замедлением кровотока, с эритроцитарными сладжами, свежими фибриновыми и формирующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиоллярные и внутриальвеолярные кровоизлияния, которые являются субстратом для кровохарканья [98, 161]. Поражение сосудистой системы легких – фактор патогенеза гипоксии и развития ОРДС [161, 169]. В большинстве наблюдений характерен выраженный альвеолярно-геморрагический отек, вплоть до формирования, геморрагических инфарктов. Тромбы сосудов легких необходимо дифференцировать от тромбоэмболов. В свою очередь, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) также специфична для коронавирусной инфекции [56, 55, 98, 161]. Иногда тромбоз легочных артерий может достигать правых отделов сердца, был описан тромбоз артерий головного мозга, миокарда, почек, кишечника, селезенки с исходом в инфаркт, описано также развитие гангрены конечностей [52]. Выявленные изменения в легких, других органах и системах являются причиной летального исхода, без присоединения вторичной бактериальной или грибковой инфекций. Такое сочетание - суперинфекция, встречается в 30-35% случаев, в основном у пациентов, находящиеся длительное время на ИВЛ [10, 48, 90, 91, 107].

Имеются наблюдения, в которых отмечены изменения в других органах и системах, которые, возможно, связаны с развитием генерализованной инфекции или неадекватным иммунным ответом: головном мозге, мягкой мозговой оболочке (менингит, энцефалит, ишемическое и гипоксическое поражение),

сердце (острый коронарный синдром (ОКС), миокардит), поджелудочной железе, кишечнике, почках, яичках, селезенке [16, 37 53, 60, 123]. В них отмечены нарушения в микроциркуляторном русле, похожие на нарушения, что и в легочной ткани, типа генерализованной тромботической микроангиопатии. Кроме этого, были описаны кожные проявления при COVID-19 – от геморрагий до сыпи различного характера, патогенез которых не ясен [51].

По данным аутопсии, с учетом клиники и танатогенеза, можно выделить несколько клинико-морфологических масок новой коронавирусной инфекции: мозговую, сердечную, кишечную, печеночную, почечную, диабетическую, тромбоэмболическую, септическую, кожную [141, 148].

Таким образом, морфологический субстрат COVID-19 в основном представлен диффузным альвеолярным поражением, и не редко с параллельным поражением микроциркуляторного русла разных органов и систем [92, 157, 184]. Тяжелое диффузное альвеолярное повреждение, фактически является синонимом острого респираторного дисстресс-синдрома (ОРДС) [157]. Нет сомнения в том, что необходимо дальнейшее изучение патогенетических и патоморфологических аспектов изучения COVID-19 с использованием современных методов диагностики.

1.2. Механизмы поражения сердца при COVID-19

Согласно известным данным, процент поражение миокарда может достигать 20–25% от общего числа пациентов с COVID-19 [1,76]. Так исследование, проведенное в Ухане (Китай) показало, что повреждение сердца присутствует у 7,2% пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, и у 22% госпитализированных пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии [80]. Другое исследование показало, что повреждение сердца тесно связано со смертностью от COVID-19 и встречается у 46% не выживших по сравнению с 1% выживших больных [78]. Описаны так же случаи тяжелой формы миокардита с развитием кардиогенного шока [84].

При развитии кардиологических изменений на фоне коронавирусной инфекции, можно выделить следующие механизмы: 1) первичное повреждение кардиомиоцита, с прямым воздействием SARS-CoV-2; 2) вторичное повреждение, на фоне гиперактивного иммунного ответа; 3) возникновение осложнений на фоне уже существующего сердечно-сосудистого заболевания [3, 15, 24].

Первичное повреждение связано с тропизмом SARS-CoV-2 к эндотелиоцитам и кардиомиоцитам, на поверхности которых находится рецептор АПФ-2 [133, 167]. Согласно морфологическим исследованиям, при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, в 30% образцов была найдена РНК с макрофагальной инфильтрацией и деформированными кардиомиоцитами [133, 167]. Кроме того, у инфицированных людей COVID-19 описаны случаи тяжелого течения миокардита с признаками левожелудочковой недостаточности и случай миоперикардита с тампонадой сердца, при этом в перикардальной жидкости РНК вируса обнаружено не было [2, 15, 16, 56, 98].

Вторичное поражение миокарда SARS-CoV-2 это результат проявлений патофизиологических явлений. При проведении аутопсии у инфицированных погибших пациентов с признаками ОРДС, в миокарде имела место интерстициальная инфильтрация мононуклеарами с неизменёнными кардиомиоцитами [15, 16, 56, 98, 138].

Провоспалительные цитокины способны повреждать клетки и активировать патологическое ремоделирование сердца, а также менять инотропную, метаболическую функцию миокарда. Кроме того, цитокин ИЛ-1, может участвовать в дестабилизации атеросклеротических бляшек [44]. На фоне гиперкоагуляции возрастает риск тромбоза, с развитием инфаркта 1-ого типа и ТЭЛА [158]

Имеются данные по декомпенсации имеющейся кардиологической патологии и усугубление ее течения у пациентов с коронавирусной инфекцией [3, 15, 24]. Такие пациенты относятся к группе риска по развитию тяжелой формы COVID-19. Причинами этой проблемы, возможно, являются системная воспалительная

реакция, развитие гипоксии, побочные эффекты лечения, в частности применение азитромицина и гидроксихлорохина [44].

Повреждение миокарда, определяемое повышенным уровнем тропонина, может произойти вследствие ишемии миокарда или неишемических процессов в миокарде, включая миокардит [3, 159].

В метаанализе 4 исследований, включавших в общей сложности 341 пациента, разница уровней сердечного тропонина I была значительно выше у пациентов с тяжелым заболеванием, связанным с COVID-19, по сравнению с пациентами с нетяжелым течением [75]. Предполагается, что острое повреждение миокарда, которое проявляется не только повышением сердечных биомаркеров, но также электрокардиографическими и эхокардиографическими проявлениями, широко распространено у пациентов с COVID-19 и связано с более тяжелым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом. По оценкам когортных исследований в Китае, у госпитализированных пациентов, такая патология встречается у 7-17% пациентов с коронавирусной инфекцией и значительно чаще встречается у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии и среди умерших [76].

Исследования магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с коронавирусной инфекцией показали наличие острого миокардита при заражении COVID-19 [65]. В других исследованиях описывалось 27 случаев молниеносного миокардита на фоне высокой вирусной нагрузки с обнаружением при вскрытии воспалительного мононуклеарного инфильтрата в ткани миокарда [84].

В исследовании F. Zhou и соавторов (2020 г.) сообщается, что сердечная недостаточность наблюдалась у 23,0% пациентов с проявлениями COVID-19 [79]. Остается неясным, является ли сердечная недостаточность чаще всего следствием обострения ранее существовавшей дисфункции левого желудочка или новой кардиомиопатией [177].

Частота тромботических осложнений может достигать 31% у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [50]. Сообщения указывают на аномальные параметры

свертывания крови у госпитализированных пациентов с тяжелым заболеванием COVID-19 [50, 106,156].

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Китае, повышенные уровни D-димера были тесно связаны со смертью в больнице [79]. В другом исследовании, в котором сравнивались данные пациентов, переболевших COVID-19, с данными пациентов с летальным исходом, у последних были более высокие уровни продуктов распада D-димера и фибрина [104, 156].

В дополнение к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови, тяжелобольные пациенты с длительной иммобилизацией по своей природе подвержены высокому риску венозной тромбоземболии. Воспаление сосудов, также может способствовать гиперкоагуляционному состоянию и эндотелиальной дисфункции [50]. Это указывает на необходимость применения антикоагулянтов у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [54, 166].

Увеличение числа периферических артериальных тромбозов при COVID-19 связывают, и с увеличением случаев встречаемости фибрилляции предсердий [58]. Исходя из этого, профессиональные сообщества предлагают придерживаться стандартных подходов к лечению этой аритмии [10, 35]. Интересно, что если в обычных, доковидных, условиях гиперкоагуляция ассоциировалась преимущественно с венозной тромбоземболией, то при COVID-19 поражаются и артериальная, и венозная системы [35]. Нередки обширные тромбозы глубоких вен и массивная легочная эмболия. Тромбы макроскопически выглядят иначе, чем «нековидные», имеющие типичную желатиновую консистенцию. При обследовании отсутствует связь ковидной гиперкоагуляции с известными заболеваниями крови, поэтому полагают, что она провоцируется SARS-CoV-2 [161]. Имеются сведения о достаточно низком удельном весе успешных реваскуляризаций у пациентов с COVID-19, что объясняют, во-первых, подтвержденными при контрольных ангиографиях расстройствами циркуляции (картина «пустынной стопы») вследствие процессов, описанных выше; во-вторых, вероятностью раннего рецидивирования тромбоза уже пролеченного сегмента [3,

156]. Это заставляет врачей использовать более агрессивный план лечения с интраоперационным тромболизом и непрерывной инфузией гепарина, который предотвращает проксимальное и дистальное распространение тромба и поддерживает проходимость коллатеральных сосудов. Однако официальный протокол таких операций пока отсутствует [45].

По данным литературы известны случаи поражения сердца у спортсменов [90]. Один из баскетболистов, после новой коронавирусной инфекции, во время тренировки умер от тромбоэмболии. У некоторых спортсменов колледжа был диагностирован миокардит, с использованием магнитно-резонансной томографии [90]. У этой же демографической группы, молодых и здоровых лиц, чаще всего отсутствуют симптомы после заражения SARS-CoV-2, что поднимает вопрос о том, у скольких спортсменов есть не диагностированные заболевания сердца. И так, по результатам этого исследования, авторы предлагают комплексно обследовать всех инфицированных пациентов, в том числе с бессистемно протекающей инфекцией SARS-CoV-2, с применением эхокардиографии или магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки, электрокардиографии, до тех пор пока не будет больше информации.

1.3. Структурно-функциональные нарушения правых отделов сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

У пациентов с COVID-19, в доступной литературе, были описаны данные о дисфункции правого желудочка и предсердия, а также признаки гиперфункции правого желудочка [3,41, 43, 136, 182]. Пациенты с тяжелым течением COVID-19, с такими осложнениями как ОРДС, состоянием, когда требуется проведение искусственной вентиляции легких, входят в группу риска по формированию дисфункции ПЖ [138].

Дисфункция правого желудочка – это результат «порочного круга», основой которого является увеличение постнагрузки на правый желудочек и увеличении конечного систолического объема [136,182]. Основные критерии постнагрузки –

расширение полостей правого отдела сердца, рост систолической скорости (Sm) на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана (ФКТК), повышение систолического давления легочной артерии (СДЛА) [43]. Из эхографических параметров отдельно выделяется глобальная продольная деформация правого желудочка, как способ оценки систолической функции, которая так же увеличивается пропорционально объему поражения легочной ткани при COVID-19 ассоциированной пневмонии [43, 112, 175].

В одном из Нью-Йоркских исследований (2020 г.), где провели ЭхоКГ 305 пациентам с COVID-19, показало, что чаще всего встречалась дисфункция правого желудочка (ПЖ) (26,3%), на втором месте — нарушения региональной сократимости левого желудочка (ЛЖ) (23,7%), глобальная сократительная функция ЛЖ была снижена у 18,4%, диастолическая дисфункция ЛЖ обнаружена у 13,2%, выпот в перикарде встречался у 7,2% пациентов. Среди пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19), которым была проведена трансторакальная эхокардиография, почти у трети пациентов присутствовали структурные нарушения сердца. Ученые выявили взаимосвязь между клинической картиной показателями ЭхоКГ и ЭКГ. Так, у пациентов со снижением и подъёмом сегмента ST наблюдалась боль в груди, и среди этих пациентов уровень тропонина был выше, и чаще выявлялись патологическое движение стенки при эхокардиографии, чем у пациентов с неспецифическими изменениями на ЭКГ [73]. Кроме этого, по результатам исследования было показано что эхокардиография является одним из надежных методов выявления опасных кардиогемодинамических отклонений, в том числе дисфункции ПЖ у пациентов с COVID-19.

В исследовании Y. Szekely и его коллег, было описано, что наиболее распространенной сердечной патологией были дилатация и дисфункция ПЖ (наблюдались у 39% пациентов), далее следовали диастолическая дисфункция ЛЖ (16%) и систолическая дисфункция ЛЖ (10%). Повышенный уровень тропонина и более тяжелое течение заболевания связаны с ухудшением функции ПЖ. У пациентов с клиническим ухудшением при последующем наблюдении была

выявлена острая дисфункция ПЖ с тромбозом глубоких вен, но острая систолическая дисфункция ЛЖ отмечалась примерно у 5% пациентов. Из этого можно сделать вывод, что систолическая функция ЛЖ сохраняется у большинства пациентов после коронавирусной инфекции, но отмечаются нарушения диастолической функции ЛЖ и общая дисфункция ПЖ [41].

В одном из исследований, описывали связь дилатации ПЖ с дисфункцией ЛЖ. Поражение миокарда левого желудочка в этих условиях можно рассматривать как следствие увеличения постнагрузки ПЖ, опосредованного системным воспалением, а не только в следствии поражения лёгочной ткани [41]. В то же время, с увеличением процента поражения легочной ткани пропорционально усиливалась активность воспалительных реакций, так нарастал уровень С-реактивного белка, про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), который в свою очередь является маркером миокардиального стресса [41]. На фоне выраженной системной воспалительной реакции (СВР) наблюдаются высокие показатели ГПД, что так же свидетельствует о дисфункции ПЖ и ПП [41].

У больных с перегрузкой объемом правого желудочка, без присоединения легочной гипертензии, диастолическая функция левого желудочка (ДФЛЖ) нарушается, при этом сократительная функция не меняется. У пациентов с перегрузкой давлением в правом желудочке с легочной гипертензией податливость левого желудочка снижается за счет межжелудочкового взаимодействия, а фракции выброса левого желудочка может сохраняться, но чем дольше сохраняется ЛГ тем более вероятно снижение фракции выброса левого желудочка [175, 177].

У здоровых людей во время физических упражнений и у пациентов с заболеваниями легких и при ИВЛ вдох увеличивает объемы правого желудочка и уменьшает объемы левого желудочка. Выдох уменьшает объемы как правого, так и левого желудочков. Здоровый перикард обеспечивает адекватную диастолическую функцию, а также на взаимосвязь желудочков. Систола усиливается жесткой стенкой правого желудочка и уменьшается жесткой

перегородкой. Недавние исследования показали, что как диастолическая, так и систолическая функции желудочков зависят от давления в легочной артерии [58, 93].

Легочная гипертензия - наличие высокого давления в легочных сосудах, которое может быть результатом различных сопутствующих заболеваний. По определению, ЛГ - это повышение среднего легочного артериального давления (mPAP) ≥ 25 мм рт. ст. [70].

Легочная гипертензия является распространенным заболеванием у пациентов с COVID-19. Доступные в настоящее время наблюдательные исследования сообщают об эхокардиографических признаках ЛГ, примерно, у 12-13% госпитализированных пациентов с COVID-19 [105]. Небольшое исследование показало, что легочная гипертензия проявляется у 80% вентилируемых пациентов с тяжелой формой COVID-19 [151].

Наличие ЛГ, по-видимому, связано с тяжестью заболевания и неблагоприятным исходом при COVID-19 с точки зрения необходимости искусственной вентиляции легких, госпитализации в отделение интенсивной терапии и смертности. В частности, Q. Deng и его коллеги (2020 г.) сообщили, что ЛГ чаще встречался у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [177]. Более того, наличие ЛГ было статистически значимым при прогнозировании неблагоприятного исхода (первичная комбинированная конечная точка, включающая госпитализацию в отделение интенсивной терапии, необходимость искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и смертность). Аналогичным образом, было обнаружено, что увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА), обнаруженное с помощью эхокардиографии, было связано с тяжестью заболевания с точки зрения рентгенологического поражения легких, лабораторных данных, состояния оксигенации и необходимости не инвазивной вентиляции легких [137].

Легочная гипертензия может быть связана и с несоответствием вентиляционной перфузии. Развитие, которой происходит в условиях

дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, повышенным сопротивлением легочных сосудов и наличием микротромбов или тромбоземболии легочной артерии в легких [151,156-159].

ЛГ может привести к перегрузке ПЖ и, следовательно, к острой недостаточности ПЖ, что может еще больше осложнить клиническое течение вирусной инфекции. Продольная деформация ПЖ (RVLS), оцененная с помощью спекл-трекинг эхокардиографии, смогла предсказать более высокий риск смертности у пациентов с COVID-19 в ретроспективном исследовании Li и его коллег (2020 г.) [154]. У пациентов с более низким значением RVLS также была увеличена камера ПЖ, уменьшена систолическая экскурсия в плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE) и увеличено СДЛА по сравнению с пациентами с более высоким RVLS. Эти выводы были также подтверждены Rath и соавторами (2020 г.), которые сообщили, что нарушение функции ПЖ и трикуспидальная регургитация более 1 степени более тесно связаны с высокой смертностью [122].

Так же, известно, что эхокардиографические признаки ЛГ, недостаточности ПЖ могут быть связаны с развитием острой ТЭЛА [157-161]. Имеются данные о распространенности ТЭЛА от 7 до 30% [82, 124, 107, 146]. Авторы описали ТЭЛА у 14% госпитализированных пациентов с COVID-19. Пациенты с ТЭЛА показали более низкие значения TAPSE и более высокие СДЛА. Более того, наличие ТЭЛА было связано с высокой распространенностью повреждения миокарда, кардиогенного шока и повышенным уровнем смертности [155].

В связи с прогностической значимостью легочной гипертензии текущие исследования подчеркивают важность трансторакальной эхокардиографии в диагностической оценке пациентов с COVID-19.

1.4. Поражение печени и сосудов венозного кровообращения в системе воротной вены у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Нарушения функции печени при новой коронавирусной инфекции наблюдается в 16-54% случаев, которые проявляются в основном повышением уровнем

печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [34,132, 180]. Первый случай был зарегистрирован в США, с прогрессирующим повышением уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы (ЩФ), при этом уровень билирубина и протромбиновое время (ПТВ) оставались в пределах нормы [82, 84, 94, 121].

Сообщалось об изменениях АСТ и АЛТ в диапазоне от 2,5% до 50% и 2,5% - 61,1% пациентов, соответственно [86]. Более того, в некоторых исследованиях была обнаружена связь между уровнями биомаркеров печени и тяжестью заболевания. Например, в когорте из 1099 пациентов наблюдали повышенные уровни АСТ у 18,2% пациентов с нетяжелым и у 39,4% с тяжелым заболеванием [76]. Аналогично, Huang и соавторы сообщили, что доля повреждений печени у пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ) (61,5%) была выше, чем у пациентов, не находящихся в ОИТ (25,0%) [80].

Известно, что при легком течении коронавирусной инфекции вторичные поражения печени встречаются, только если у пациента уже есть заболевание печени [37, 53,7786,111, 170, 180].

Повышение печеночных ферментов может вызвать и повреждение других органов (миокард, мышцы скелета, почки), при этом ЛДГ будет выше по сравнению с АЛТ [37,53,77,119].

SARS-CoV-2 поражает гепатоциты и холангиоциты, так как они содержат на своей поверхности ангиотензинпревращающий рецептор 2 (ACE2), вирус имеет тропность к нему и использует для проникновения в клетку [86,111, 170, 180]. Кроме этого, холангиоциты содержат примерно тот же уровень экспрессии ACE2, что и альвеолоциты типа 2.

Холангиоциты выполняют множество разных функций, в том числе регенераторную и иммунную, что может быть основой для вирус-индуцированного поражения печени у пациентов с коронавирусной инфекцией [37].

При лекарственном поражении печени выделяют гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный варианты клинического проявления. Хорошо известна гепатотоксичность на фоне приема жаропонижающих препаратов, в частности парацетамола, который пациенты принимают при лихорадке. [86, 111] Другие препараты для лечения коронавирусной инфекции - гидроксихлорохин, антибиотики (макролиды, фторхинолоны), стероиды также могут вызывать повреждение печени. Так в одном исследовании продемонстрирован случай - у больной с коронавирусной пневмонией, после приема гидроксихлорохина в дозе 1600мг были в 10 раз повышены ферменты печени, после отмены препарата – отмечено нормализация этих показателей. Выдвинута теория, что прием высоких доз гидроксихлорохина приводит к лекарственному повреждению печени [71]. Известные противовирусные препараты (фавипиравир, ритонавир, лопинавир, энисамия йодид) так же обладают гепатотоксичным действием [80, 119].

Таким образом, необходимо учитывать возможное развитие лекарственного повреждения печени при применении гепатотоксичных препаратов для лечения коронавирусной инфекции у пациентов уже с имеющимся хроническим заболеванием печени.

Иммунно-опосредованный системный воспалительный ответ с развитием цитокинового шторма – еще один возможный вариант поражения печеночных клеток у пациентов с COVID-19. С синдромом цитокинового шторма связана высокая активность провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления, к которым относятся фактор некроза опухоли, интерлейкины-2, 6, 7, 18 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-18), интерферон- γ , гранулоцит-колониестимулирующий фактор и ферритин [60, 132]. Исходом такой гиперцитокинемии может быть полиорганная недостаточность, с поражением, в том числе и печени.

Печень очень чувствительна к нарушениям гемодинамики, так как она обладает активной метаболической функцией [60]. Все патологические реакции на фоне коронавирусной инфекции - респираторный дистресс-синдром, синдром системного воспалительного ответа могут быть причинами дисфункции реперфузии и ишемии печеночной ткани [82].

Ишемический гепатит чаще наблюдается в тяжелых и крайне тяжелых формах коронавирусной инфекции, с проявлением гипоксии, гиповолемии с сердечной недостаточностью и дыхательной недостаточностью [167].

При системном стрессе отмечается снижение периферического кровотока во внутренних органах, в том числе и в печеночном кровотоке, что приводит к гипоксии [60]. При реперфузии происходит повреждение за счет преобразования кислорода в активные формы, что усиливает перекисное окисление липидов [82].

Помимо этого, в ответ на ишемию цитокины могут поражать и клетки Купфера. Это все проявляется повышением уровня печеночных ферментов, которое нормализуются при устранении гипоксии [167]. Таким образом, причинами повреждения печени при COVID-19 могут стать гипоксия, нарушение гемодинамики, реперфузия.

Из хронических заболеваний печени часто встречаются – вирусные гепатиты, аутоиммунные гепатиты, циррозы, алкогольная и неалкогольная болезнь печени [53]. В период пандемии коронавирусной инфекции необходимо оценивать уровень повреждения печени у пациентов с такими заболеваниями.

В исследовании Singh S. и соавт. (2020 г.) было отмечено, что у пациентов с существующими болезнями печени смертность была выше, чем у пациентов без заболеваний печени [170]. У больных с гепатитом В новая коронавирусная инфекция протекала чаще в тяжелой форме, что говорит о связи заболевания печени с клиническим исходом у инфицированных COVID-19 [87]. Кроме того, характерная лимфопения при COVID-19 является предиктором снижения иммунорезистентности вируса гепатита, что в свою очередь может привести к реактивации гепатита В [167].

Индуктировать активацию вирусного гепатита так же может прекращение прима противовирусной терапии или прием препаратов глюкокортикостероидов при COVID-19. Самый неблагоприятный исход наблюдался у пациентов с циррозом, с фоновым воспалением, нарушением гемодинамики, гипоксии, что являются причиной декомпенсации печеночной функции, развития вторичной инфекции, и высоким риском кровотечения [10].

При неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), при которой проявляется метаболическим синдромом, так же наблюдается неблагоприятный прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 [135, 180].

Воспаление при метаболическом синдроме отличается стимулирующим фактором и активным контролем макрофагов. НАЖБП характеризуется постоянным, слабым течением воспаления исход, которого является фиброз. Кроме того, при НАЖБП наблюдаются высокий уровень цитокинов - это риск тяжелого течения COVID-19 и развития «цитокинового шторма».

Что касается сосудистых заболеваний печени у пациентов с COVID-19, в настоящее время доступны лишь немногочисленные данные. Есть доказательства того, что микрососудистый тромбоз может вызывать дисфункцию печени во время заболевания. Т. Tsutsumi и его коллеги (2021 г.), обнаружили, что более высокий уровень D-димера и количество лейкоцитов независимо связаны с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), это позволяет предположить, что потенциальная коагулопатия может быть связана с повреждением печени вследствие микрососудистого тромбоза в дополнение к системному воспалению [60].

А. Sonzogni и соавторы (2020 г.) изучили посмертные материалы биопсии печени у 48 пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19 с дыхательной недостаточностью [119]. Морфологические данные указывали на нарушение внутрипеченочной сети кровеносных сосудов.

В одном из последних исследований аутопсии, проведенном в Нью-Йорке у 100 пациентов с COVID-19, обструкция венозного оттока печени была выявлена в 45% случаях, раннее образование тромбов в портальных венулах у 40% и в терминальных печеночных венулах у 22% [141].

COVID-19 является гетерогенным и сложным заболеванием, хотя в основном поражает дыхательную систему, появляется все больше свидетельств того, что оно может привести к повреждению других органов. Желудочно-кишечный тракт, особенно печень, при коронавирусной инфекции поражаются в различной степени выраженности [4, 22, 34, 37, 170, 180]. Дисфункция печени в контексте COVID-19

может представлять собой прогностическую переменную, поэтому оценка поражения печени имеет важное значение при лечении пациентов. Например, было обнаружено, что повышенные уровни АСТ, АЛТ и соотношение АСТ/АЛТ являются важными маркерами риска смертности, тяжести заболевания и вероятности госпитализации в отделение интенсивной терапии [170, 180].

1.5. Понятие «постковидный» синдром

Для обозначения кардиологических проявлений COVID-19 N. S. Hendren и соавторы (2020) предложили ввести новое понятие: «острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром» (acute COVID-19 cardiovascular syndrome, ACovCS), описывающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений коронавирусной инфекции, в том числе различных нарушений ритма (фибрилляция предсердий (ФП), желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков (ФЖ)), острое миокардиальное повреждение, миокардит, перикардит, тампонада сердца, артериальные и венозные тромботические нарушения в виде острого коронарного синдрома (ОКС), инсульта, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза глубоких вен [89]. С клинических позиций важно, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) нередко манифестируют после стабилизации и/или улучшения респираторного статуса больного и даже в отсроченном постковидном периоде [2, 65, 69, 127, 137, 89].

Отдаленные последствия, сохраняющиеся в течение трех и более месяцев после новой коронавирусной инфекции, выделили в отдельную группу – «постковидный синдром» («post-COVID-19 condition») [2, 89].

Одна из проблем при выявлении клинической картины заключается в том, что симптомы, сообщаемые пациентом, часто не акцентируются. Шестого октября 2021 г. ВОЗ представила «постковидный синдром» обозначив его как состояние, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента ее

дебюта и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [49].

Четкая клиническая картина постковидного синдрома еще не представлена, у разных пациентов набор симптомов варьируется в широких пределах. Вариабельность проявлений можно объяснить тяжестью, перенесенной коронавирусной инфекцией, степенью поражения легочной ткани [2, 26,89].

Наиболее распространенным зарегистрированным симптомом была одышка, сопровождающаяся кашлем и потерей вкуса или обоняния среди 32% пациентов, которые сообщили о стойких симптомах в течение 60-дневного наблюдения за 488 пациентами после госпитализации с острым COVID-19. Результаты этого наблюдательного когортного исследования также сообщили о частоте повторной госпитализации в 15% и смертности в 6,7% [64]. В другом исследовании, в котором оценивались 110 пациентов с COVID-19 после выписки из стационара в течение 90 дней, наиболее распространенными симптомами были усталость и одышка (39%), за которыми следовали нарушение сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [42].

В работе С. Huang и соавторов (2021 г.), описаны наблюдения в течении 6 месяцев 1733 пациентов после госпитализации с COVID-19 [172]. Они отметили, что усталость (63%) была наиболее распространенным симптомом, за которым следовали нарушения сна (26%), депрессия /беспокойство (23%) и выпадение волос (22%). Считается, что у пациентов, госпитализированных с тяжелой острой дыхательной недостаточностью, вторичной по отношению к COVID-19, нарушена функция легких и снижена визуализация грудной клетки при 6-месячном наблюдении. Усталость, одышка, психологический стресс (тревога, депрессия), посттравматическое стрессовое расстройство, плохая концентрация и нарушения сна наблюдались по меньшей мере у 25% или более участников исследования [172].

Так в исследовании V.O. Puntmann и его коллег (2018 г.) через 71 день после диагностирования COVID-19, было описано увеличение объема и массы миокарда, отмечалось снижение фракции выброса левого желудочка по данным

МРТ и выраженном лимфоцитарном воспалении по итогам биопсии. Авторы сообщают об отеке, фиброзе миокарда и систолической дисфункции правого желудочка [137, 173].

В другом исследовании при сравнении группы здоровых людей с пациентами, перенесшими COVID-19, отмечалось снижение ФВ левого желудочка, увеличение его объёма, а также усиление нативного МР-сигнала в T1- и T2-режимах и увеличение LGE – контрастирования при МРТ в перикардальной области. Усиление сигнала T1-режиме указывает на отек или диффузный фиброз, похожие сигналы в T2-режиме характерны только для отека, а усиленное накопление контрастного вещества с LGE указывает на повреждения и воспаления кардиомиоцитов [65].

При выявлении выраженных патологических изменениях по МРТ проводилась биопсия сердца, по результатам которой обнаружено лимфоцитарное воспаление в активной фазе [65].

Подтверждено, что SARS-Cov-2 может вызывать миокардит, в том числе и хронический. Основные клинические проявления миокардита развиваются от 1 до 4–6 месяцев после острой фазы заболевания. Описывают несколько причины развития постковидного миокардита: длительная персистенция вируса в кардиомиоцитах у 83,3% больных и высокая иммунная активность у 93,3% пациентов. Достаточно часто встречается сочетание миокардита с перикардитом и коронариитом, которые объясняют наличие клиники и признаков ишемии на ЭКГ [2, 26].

Еще одним катастрофическим вариантом long-covid являются отсроченные тромботические осложнения (4,4% больных с тяжелым ковидом). 39% тромбов локализуются в артериях конечностей, 24% – в церебральных, 9% – в коронарных, 8% – в верхней брыжеечной артериях, 19% – в крупных сосудах (аорте, общей подвздошной, общей сонной артериях и брахицефальном стволе). Смертность таких пациентов составляет 20% [58]. В большинстве случаев тромботические проявления были выявлены у пациентов, у которых не зарегистрировано респираторной симптоматики.

В исследовании В.Е. Fan и его коллег описано четыре случая тромбоза. Примечательными особенностями этих случаев являются молодой возраст без ранее существовавших факторов сердечно-сосудистого риска, бессимптомная инфекция SARS-CoV-2 и длительный период ожидания между первоначальным положительным серологическим анализом и катастрофическим сосудистым событием. Тромботические события произошли примерно через 78 дней после заболевания и проявились ишемическим инсультом у двух пациентов, у третьего острой ишемией конечности в левой подколенной артерии в связи с эмболией из тромба аорты и у четвертого инфарктом миокарда на фоне полной окклюзии левой передней нисходящей артерии. У этих пациентов в остром периоде тромбообразования диагностирована гиперкоагуляция, которая проявлялась повышением уровня D-димера, фибриногена, фактора VIII и антигена фактора Виллебранда [88]. Исследователи предполагают, что после инфекции SARS-CoV-2 вялотекущее и низкодифференцированное воспаление сосудистой стенки и микротромбозы могут сохраняться продолжительное время [88].

Таким образом, целесообразно изучать отдаленные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы у всех пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных больных

Объектом исследования явились пациенты, перенесшие COVID-19-пневмонию, находившиеся на лечении в ГУЗ ЗКК «Госпиталь для ветеранов войн», ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы в 2020 -2022 гг.

Исследование соответствовало стандартам GCP и принципам Хельсинкской декларации; конвенции Совета Европы «О правах человека и биомедицине» (1996 г.); Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005). Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА (протокол № 117 от 10.11.2021 г.). Перед проведением исследования у всех пациентов было взято информированное согласие в письменной форме. По своей структуре это открытое продольное проспективное исследование.

Размер выборки предварительно не рассчитывался ввиду того, на момент сбора данных было недостаточно информации о новой коронавирусной инфекции, и в исследование вошли пациенты, отвечающие критериям включения, и не включали больных с критериями исключения. Для решения поставленных задач в исследование включено 74 пациента, из них с поражением легких менее 50% составили первую группу (n=46), пациенты с поражением легких более 50% – вторая группа (n=28).

В исследовании был запланирован анализ данных медицинского обследования во время пребывания в стационаре по данным истории болезни. Для изучения особенностей течения постковидного периода, пациентов приглашали для обследования через 3 (медиана составила 98 (92;103) дней), 6 (медиана составила 189 (174;207) дней) и 12 (медиана составила 364 (336;361) дней) месяцев после заболевания. На каждом этапе повторяли полное обследование: сбор жалоб, антропометрическое обследование пациентов ЭхоКГ, УЗДГ сосудов гепатолиенального кровотока. Ишемическая болезнь сердца была критерием

исключения из исследования, на первом визите пациентам выполнялся тредмил тест.

Критерии включения пациентов в исследование:

- пациенты, переболевшие коронавирусной инфекцией, вирусный генез поражения был лабораторно подтвержден (обнаружение РНК SARS-CoV-2 в носоглоточном мазке методом ПЦР);
- желание пациента участвовать в наблюдении.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- возраст старше 50 лет, младше 18 лет;
- системные заболевания соединительной ткани;
- ВИЧ-инфекция;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз);
- заболевания эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, ожирение);
- заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма);
- заболевания мочевыделительной системы (гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность), пациенты на заместительной почечной терапии;
- заболевания печени (цирроз, гепатит);
- алкоголизм и наркомания;
- онкологические заболевания любой локализации;
- беременность;
- отказ больного от проведения обследования.

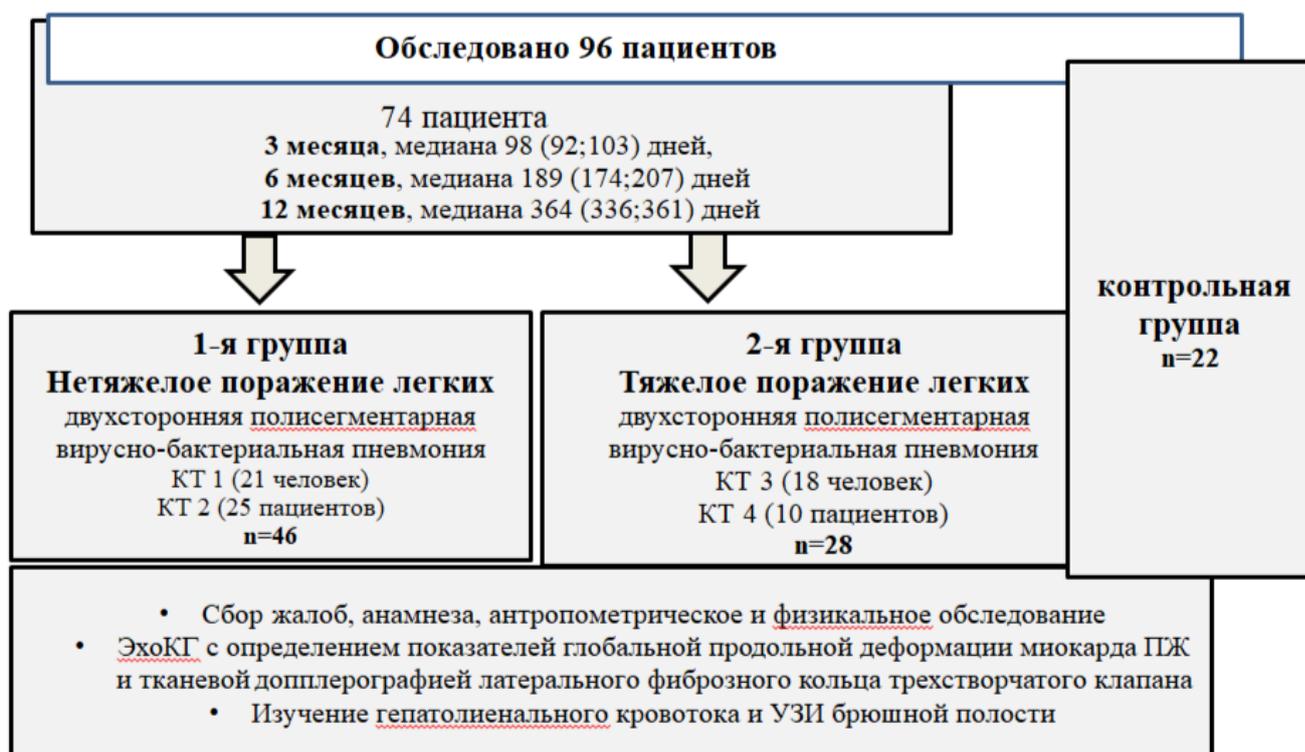


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Общая характеристика контрольной группы

Контрольная группа включала в себя 22 человека и состояла из 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил 41,0 (35,8;42,4), ИМТ 24,7 (21,4;25,3). Это здоровые добровольцы без признаков хронических заболеваний. Исследуемые на тот момент (набор осуществляли август-сентябрь 2020 г.) не переносили 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. Всем, помимо общеклинического обследования, проводили сбор анамнеза, физикальное обследование по органам и системам, регистрацию эхокардиографии, ультразвуковую доплерографию с исследованием некоторых сосудов венозного гепатолиенального кровообращения, ультразвуковое исследование печени, селезенки.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Общее клиническое обследование

Общее клиническое обследование состояло из подробного сбора жалоб, анамнеза и физикального обследования по органам и системам. Всем пациентам проводилось инструментальное исследование, которое включало эхокардиографию (ЭхоКГ), тканевое доплеровское исследование, ультразвуковое исследование печени, селезенки и некоторых сосудов венозного гепатолиенального кровотока, а также проводилось анкетирование с использованием шкал с оценкой уровня тревоги и депрессии (госпитальная шкала HADS), утомляемости (шкала FAS) и тяжести одышки (шкала Mmrc).

2.3.2. Методы эхокардиографического исследования

Эхокардиографическое исследование проводилось с учетом методических рекомендаций по количественной оценке, структуры и функции камер сердца на аппарате Vivid E95 [33, 34]. Все измерения выполнены с помощью секторного мультимодального датчика 3S (частотный диапазон - 2,0-3,6 МГц) из стандартных позиции, в определенной последовательности.

Оценка правого предсердия проводилась из 4-х, 2-х камерной позиции и в позиции по короткой оси левого желудочка на уровне аортальных створок из субкостальной позиции. Оценку размеров ПП проводили из 4-х камерной позиции определяли ширину (мм), высоту (мм), для изучения объема использовали биплановый метод дисков (модифицированный метод Симпсона, с использованием 4-х камерной и 2-х камерной позиций в конце систолы желудочков), формула для изучения и расчета объема интегрирована в программное обеспечение прибора $\pi/4(h)\Sigma (D1)(D2)$, индекс объема правого предсердия исследовали по формуле КДО ПП /ППТ, (мл/м²); также измеряли ПП по формуле площадь-длина $8(A1)(A2)/3\pi (L)$, где A1 и A2 максимальное

значение площадей ПП из четырехкамерной и двухкамерной позиции полученных планиметрическим способом, L-длина продольной оси ПП (длина перпендикуляра от середины плоскости митрального кольца до вышестоящей границы ПП).

Для расчета площади поверхности тела использовалась формула

$$(\text{ППТ} = \sqrt{\text{вес(кг)} \times \text{рост(см)}} \div 3600)$$

Оценка правого желудочка проводилась в диастолу по длинной оси левого желудочка, из 4-х, 2-х камерной позиции, в позиции по короткой оси левого желудочка на уровне аортальных створок и субкостальной позиции, лоцировали со стороны эпигастральной области: определяли конечный диастолический размер (КДР, мм) в диастолу по длинной оси левого желудочка; базальный размер (мм) в верхушечной 4-х камерной позиции в конце диастолы, толщину стенки (мм) определяли из эпигастральной позиции на уровне хорд трикуспидального клапана.

В связи со сложной формой оценка систолической функции затруднена, на сегодняшний день существует наиболее оптимальное определение систолической функции ПЖ качественная оценка глобальной систолической функции ПЖ со смещением фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТК). Изучали максимальную скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (ТД ТК Sm, см/с). Для качественной оценки состояния сократительной способности правого желудочка использовалась оценка движения трикуспидального кольца TAPSE (данный параметр использовали не у всех обследованных пациентов). Показатель определялся измерением расстояния систолической экскурсии трикуспидального кольца в продольном направлении в апикальном доступе позиции 4-х камер.

Рассчитаны максимальная скорость трикуспидальной регургитации (Макс. V TR см/с) и максимальный градиент давления трикуспидальной регургитации (ГД TR, мм рт ст);

Выносящий тракт правого желудочка (от передне-верхней стенки ПЖ до легочной артерии включая клапан) и легочную артерию изучали в

парастернальной позиции по длинной оси с отклонением угла сканирования вверх и по короткой оси на уровне основания сердца, при необходимости дополнительно получали из субкостального доступа. Оценивали проксимальный размер от стенки аорты в области гребня до передней стенки правого желудочка (норма 17-27 мм для измерений по короткой оси, 18-33 мм для измерений по длинной оси); дистальный размер на уровне легочного клапана (норма 17-27 мм). Для оценки размеров выходного тракта правого желудочка использовали субкостальный доступ и апикальный доступ в позиции 4-х камер.

Измерения легочной артерии проводили из позиции по короткой оси сразу под клапаном легочной артерии, визуализировали легочную артерию до уровня бифуркации, клапан легочной артерии и выходной отдел правого желудочка, таким образом оценивали значения приточного и отточного отделов правого желудочка. Измеряли диаметр фиброзного кольца легочной артерии (мм), правую и левую ветви легочной артерии (мм); максимальную скорость потока (Макс. V ЛА, см/с), пиковый градиент на легочной артерии (PG ЛА, мм рт ст).

Систолическое давление в легочной артерии - определяли с помощью суммы систолического давления в правом желудочке (рассчитывается по скорости трикуспидальной регургитации) и давления в правом предсердии. У больных с легочной гипертензией проводили дополнительно оценку среднего давления в легочной артерии по методу Kitabataki: оценивалось отношение времени ускорения (AT) и времени изгнания в выносящем тракте ПЖ (AT/ET ЛА, где AT – время ускорения потока крови в легочной артерии, а ET – время выброса крови из правого желудочка).

Использовали оценку нижней полой вены (НПВ) для расчета давления в ЛА. НПВ оценивали из субкостальной позиции диаметр вены и параметры кровотока измеряли в положении пациента на спине на расстоянии 1-2 см от места впадения ее в правое предсердие, в позиции по длинной оси вены. Измерение диаметра сосуда проводили строго перпендикулярно длинной его оси. Диаметр НПВ уменьшался при вдохе вследствие отрицательного давления в грудной клетке в

результате оттока крови из системных вен в ПП. Диаметр НПВ и процент его уменьшения во время вдоха связан с уровнем давления в полости ПП.

В норме диаметр НПВ 1,7 см при нормальном давлении в ПП (0-5 мм рт ст) и должен уменьшаться на вдохе на 50% (коллабирование НПВ).

Если НПВ расширена более 1,7 см, но коллабирует при вдохе $\geq 50\%$, то считается, что давление в ПП 6-10мм рт ст.

Если коллабирование НПВ $<50\%$, то давление в ПП 10-15мм рт ст.

Если НПВ расширена и не коллабирует на вдохе – давление в ПП более 15 мм рт ст., также учитывался и кровоток в печеночных венах.

При оценке диастолической функции желудочков сердца использовались режимы импульсно-волновой доплерографии правого и левого атриовентрикулярных потоков, и спектральной тканевой доплерографии фиброзных колец ТК и МК. Оценку начинали с анализа двумерных изображений с выявлением признаков, предрасполагающих к развитию ДД желудочков. Важными факторами являются такие параметры, как сердечный ритм, фракция выброса и др. [2, 33, 34, 62].

При стандартном доплеровском исследовании оценивается несколько показателей ДД по кривой транстрикуспидального и трансмитрального потоков:

- пик E – максимальная скорость раннего быстрого наполнения, см/с;
- пик A – максимальная скорость позднего предсердного наполнения, см/с;
- DTE - время замедления раннего диастолического наполнения, время от пика скорости E до конца E-волны (норма 160-220) мс;
- IVRT - время изоволюметрического расслабления (норма 70-90) мс;
- соотношение пиков E/A (норма >1).

Следующим этапом оценки ДД являлась тканевая доплерография трикуспидального и митрального фиброзных колец (tissue Dopplerimaging – TDI), которая позволяет измерить низкие скорости движения стенок миокарда желудочков. TDI отражает суммарную скорость движения миокарда в каждый момент времени [2]. Эта скорость состоит из разнонаправленных составляющих, из сокращения и расслабления миокарда желудочков. В систолу базальные и

медиальные сегменты желудочков смещаются внутрь полости по направлению к верхушке. Верхушечные сегменты так же двигаются внутрь в угловой точке, которой является геометрический центр, располагающийся между второй и третьей частями длинной оси. Во время систолы сердце совершает ротационное движение и двигается к датчику, в диастолу же – наоборот, от датчика, причем верхушка остается относительно малоподвижной, тогда как основание активно смещается к верхушке во время систолы и опускается во время диастолы [2, 34].

Метод тканевой доплерографии является наиболее информативным при исследовании движения из апикальной 4-х камерной позиции. При исследовании скорости движения трикуспидального кольца в режиме TDI контрольный объем устанавливается на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана, при исследовании скорости движения митрального кольца в режиме TDI контрольный объем устанавливается на медиальном фиброзном кольце митрального клапана. Для оценки диастолической функции анализируются следующие параметры:

- транстрикуспидальное и трансмитральное отношения E/A
- отношение E_m/A_m изученное на фиброзном кольце трикуспидального и митрального клапанов
- отношение E/ E_m [34].

2.3.3. Методы ультразвукового исследования сосудов венозного гепатолиенального кровотока

Ультразвуковое исследование сосудов гепатолиенального кровообращения проводилось на аппарате Vivid E95 конвексным датчиком с частотой 2-7,5 МГц. Основным условием являлось измерение показателей в покое и натощак на выдохе. Так как при физической нагрузке происходит расширение сосудов мышечного типа, что ведет к уменьшению диаметра воротной вены и снижению объемной скорости кровотока в 2 раза. После приема пищи возникает расширение

сосудов внутренних органов и увеличивается объемная и линейная скорость кровотока в воротной вене.

Визуализация воротной вены производится при получении косых кранио-каудальных срезов области эпигастрия. Датчик располагается перпендикулярно правой реберной дуге и перемещается от мечевидного отростка латерально до появления изображения ворот печени и воротной вены. Воротная вена визуализируется в виде трубчатой структуры с гиперэхогенными стенками и анэхогенным просветом, располагающейся в проекции ворот печени. Устье и проксимальный отдел ее визуализируются в области головки поджелудочной железы виде «сосудистой запятой». В воротах печени она делится на правую и левую долевые ветви. Диаметр магистрального ствола и скорость кровотока в воротной вене определяются на 20 мм от края бифуркации на долевые ветви в сторону поджелудочной железы. Допплерографически определяется монофазный низкоскоростной гепатопетальный (по направлению к печени) кровоток, синхронизированный с дыханием. В настоящее время доплерография является методом выбора («золотым стандартом») оценки портального кровотока.

Для получения изображения селезеночной вены на всем протяжении от ворот селезенки до места слияния с верхней брыжеечной веной применяют различные доступы. Датчик устанавливают в эпигастральной области, под мечевидным отростком. Производят серию поперечных срезов, смещая датчик в кранио-каудальном направлении по средней линии живота. Как правило, из этого доступа у большинства пациентов хорошо визуализируется восходящий и горизонтальный отделы селезеночной вены. Начальные отделы селезеночной вены доступны визуализации при положении пациента на правом боку с заведенной за голову левой рукой, на высоте вдоха. Для стандартизации результатов доплерографических исследований контрольный объем устанавливается в просвете восходящего отдела селезеночной вены. Допплерографически определяется гепатопетальный (по направлению к печени) кровоток. Печеночные вены (правая, средняя и левая) собирают кровь из системы капилляров печеночной артерии и воротной вены в толще печени. Они выходят из

печени в области борозды нижней полой вены и тотчас впадают в нижнюю полую вену. Печеночные вены лучше всего визуализируются при косом поперечном сканировании (датчик располагается параллельно правой реберной дуге). Их ход является прямолинейным, а диаметр возрастает по мере приближения к нижней полой вене. В отличие от воротной вены и ее ветвей печеночные вены имеют видимую стенку только примерно в 15% случаев. Толщина и эхогенность стенок печеночных вен ниже, чем воротной. Печеночные вены обычно измеряются на удалении не более двух сантиметров от места их впадения в нижнюю полую вену. При доплерографическом исследовании определяется гепатофугальный (по направлению от печени), трех(четырёх)фазный кровоток, синхронизированный с сердечной деятельностью и дыхательными экскурсиями [45]. На доплеровском спектре кровотока выделяются следующие пики: Пик А — ретроградный, является результатом сокращения предсердий. Пик S — антероградный, характеризует желудочковую систолу (скорость потока колеблется в диапазоне 22-39 см/сек). Пик D — антероградный, характеризует открытие трикуспидального клапана. Пик V — ретроградный, располагается между S и T пиками, непостоянный, появляется при повышении давления в правом предсердии [45].

- в двумерном режиме проводилась визуализация сосудов: воротной вены и её ветвей (ВВ, мм), печеночной артерии (ПА, мм) и средней печеночной вены (ПВ, мм), селезеночной артерии (СА, мм) и селезеночной вены (СВ, мм). С помощью импульсной доплерографии измерялась средняя линейная скорость кровотока в этих сосудах на выходе и с условиями соблюдения положения steer под углом 40-45°, также исследование кровотока в режиме цветного доплера.

В норме диаметр ВВ колеблется в пределах от 9 до 13 мм, средняя линейная скорость кровотока по ВВ от 14 до 30 см/сек. Объемная скорость кровотока в норме находится в диапазоне от 450 до 1200 мл/мин [45].

В норме доплерографическая кривая кровотока в средней печеночной вене имеет трехфазную структуру: два антеградных пика - систолический (S) и диастолический (D), и ретроградный - предсердная (A) волна. При патологии

печени происходит уменьшение и сглаживание скоростей пиков, поэтому в нашем исследовании проводилось в основном измерение систолического (S) пика (в норме скорость 29 м/сек) [45].

Оценка продольной деформации правого желудочка.

Продольную глобальную и сегментарную деформацию ЛЖ исследовали только у пациентов, перенесших COVID-19. Для оценки глобальной и региональной систолической функции ПЖ оценивали продольную деформацию (ПД) - использовали апикальную позицию на 4 камеры с определением границ эндокарда и эпикарда свободной стенки ПЖ, далее выбирается зона интереса и выполняется корректировка толщины стенки. В последующем программой автоматически определяются сегменты ПЖ. Продольный стрейн свободной стенки правого желудочка (RV FW LS) рассчитывался как среднее значение от суммы 3 сегментов свободной стенки ПЖ: на базальном, среднем и верхушечном уровнях [2, 34, 62].

2.3.4. Методы ультразвукового исследования печени и селезенки

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводили в положении больного лежа на спине, левом и правом боку, сидя или стоя с использованием конвексного датчика с частотой 3-5 МГц. [31] Обследование начинали с верхней части живота продольными срезами. Датчик располагали в эпигастрии по срединной линии. В этой позиции визуализируются левая доля печени и за ней брюшная аорта. Затем датчик смещают влево, осматривая оставшуюся часть левой доли. После этого последовательно перемещали в обратную сторону, вдоль правого подреберья до передней аксиллярной линии. При этом визуализируются переход левой доли в правую, область круглой связки печени, хвостатая и квадратная доли, нижняя полая вена, правая доля печени, вены печени, портальная вена. Затем продольные срезы повторяют, перемещая датчик вновь влево до срединной линии. После этого проводят сканирование в поперечной плоскости: датчик устанавливают на уровне мечевидного отростка и

производят последовательные срезы, перемещая его до пупка и обратно. Оптимальное акустическое окно для исследования селезенки обеспечивается через латеральный или заднелатеральный межреберный доступ: положение пациента на спине или на правом боку (левым боком кверху), датчик располагается параллельно ребрам в межреберном промежутке между 10-м и 11-м ребрами. Проводили исследование на разных стадиях вдоха-выдоха и при задержке дыхания все это улучшает визуализацию органа.

2.3.5. Оценка объективных и субъективных физиологических характеристик у больных, перенесших коронавирусную инфекцию

Для оценки уровня утомляемости которую испытывает пациент использовали шкала FAS (Fatigue Assessment Scale) (табл. 1). Она состоит из 10 положений, относящихся к ежедневному самочувствию. Категории ответов варьируют от «Никогда» до «Всегда».

Шкала FAS обладает высокой надёжностью и доказанной эффективностью при исследовании усталости у пациентов с широким спектром заболеваний, а также у здоровых людей.

Таблица 1

Шкала оценки усталости (FAS)

Вопросы	никогда	иногда	регулярно	часто	всегда
Меня беспокоит усталость	1	2	3	4	5
Я устаю очень быстро	1	2	3	4	5
Я не могу сделать многое в течение дня	1	2	3	4	5
У меня достаточно энергии для повседневной жизни	1	2	3	4	5
Физически я чувствую себя изнуренным	1	2	3	4	5

Продолжение таблицы 1

Вопросы	никогда	иногда	регулярно	часто	всегда
У меня есть проблемы с тем, чтобы что-то начать делать	1	2	3	4	5
У меня проблемы с ясностью мышления	1	2	3	4	5
У меня нет никакого желания делать что-нибудь	1	2	3	4	5
Я чувствую себя умственно истощенным	1	2	3	4	5
Когда я что-то делаю, я могу достаточно хорошо сконцентрироваться	1	2	3	4	5

Примечание: 10 - 21: отсутствие усталости; 22 - 34: существенная усталость; ≥ 35 чрезмерная утомляемость. 1 - никогда, 2 - иногда (раз в месяц или реже), 3 - регулярно (несколько раз в месяц), 4 - часто (еженедельно), 5 - всегда (каждый день).

У всех обследованных пациентов проводилось изучение одышки по шкале mMRC (Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) позволяющее объективизировать ощущение пациента в повседневных условиях. Предлагали выбрать одно из пяти утверждений, которое наиболее близко описывает его степень тяжести одышки: от 0 («я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке») до 4 («у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь») (табл. 2).

Таблица 2

Шкала оценки тяжести одышки (mMRC)

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

Так же, пациентам было предложено ответить на вопросы из опросника, для определения степени тревоги и депрессии (HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale) (табл. 3). Госпитальная шкала тревоги и депрессии содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики.

Таблица 3

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

«Депрессия». №	Утверждения	Все время	Часто	Время от времени, иногда	Совсем не испытываю
Шкала тревоги					
1	Я испытываю напряжение, мне не по себе	3	2	1	0
2	Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот - вот случиться	3	2	1	0
3	Беспокойные мысли крутятся у меня в голове	3	2	1	0
4	Я легко могу присесть и расслабиться	0	1	2	3
5	Я испытываю внутреннее напряжение и дрожь	3	2	1	0
6	Я испытываю неусидчивость, мне нужно постоянно двигаться	3	2	1	0
7	У меня бывает внезапное чувство паники	3	2	1	0
Шкала депрессии					
1	То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство	0	1	2	3
2	Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное	0	1	2	3
3	Я испытываю бодрость	0	1	2	3
4	Мне кажется, что я стал делать все очень медленно	3	2	1	0

Примечание: По суммарному количеству баллов выявляют степень тяжести депрессивного состояния:

От 0 до 7 – норма.

От 8 до 10 – субклинический выраженные симптомы.

От 11 и более баллов – клинически выраженные симптомы расстройства.

2.4. Методы статистической обработки

При проведении статистического анализа мы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [18, 19]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп менее 50 пациентов, проводился путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q1;Q3)

Для сравнения двух несвязанных качественных признаков использовался критерий Пирсона (χ^2). Если минимальное значение ожидаемого явления в диапазоне от 0 до 5 использовался точный критерий Фишера (F), при диапазоне 5-10 использовался критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса (χ^2).

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

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

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

Критерий Вилкоксона был использован для анализа динамики два связанных количественных параметра.

Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым.

Многофакторный регрессионный анализ: в математическую модель включались показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с результирующим (зависимым) признаком. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с исходом, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$ [19, 29]. .

В основе нейросети развития дисфункции правых отделов сердца вошли наиболее коррелируемые показатели клинических данных, такие как возраст, ИМТ, процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, ЧСС, неинвазивная вентиляция легких во время лечения.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США) [34].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика исследуемых

В исследование включили 74 больных с установленным диагнозом COVID-19, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, отвечающих критериям отбора, которые подвергались углубленному обследованию и 22 здоровых добровольца (рис. 1). В зависимости от степени поражения легких (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК)) все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили – 46 больных с осложнением двухсторонней, полисегментарной, вирусно-бактериальной пневмонией с нетяжелой степенью поражения легких - КТ 1-2, в группу были включены пациенты с КТ 1 (поражение менее 25%) - 21 человек и КТ 2 (поражение 25-50%) - 25 пациентов; из них 31 женщина и 15 мужчин; 2-я группа - 28 больных с тяжелой степенью поражения легких КТ 3-4: КТ 3 (поражение 50-75%) - 18 человек, КТ 4 (поражение более 75% (субтотальный объем)) - 10 пациентов; из них 19 женщин и 9 мужчин (рис. 2, 3).

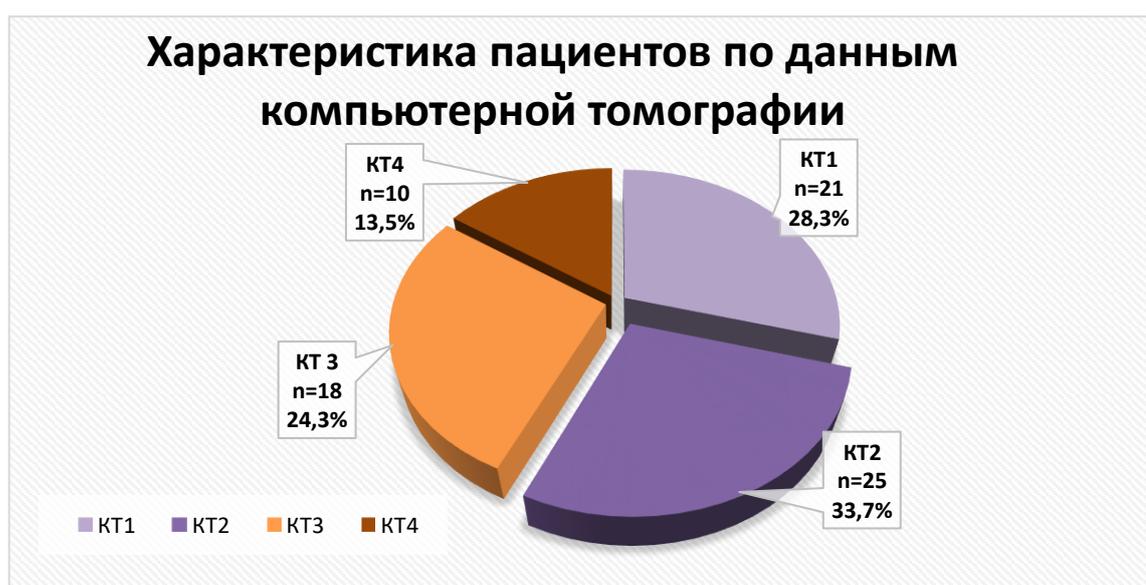


Рисунок 2. Характеристика пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки

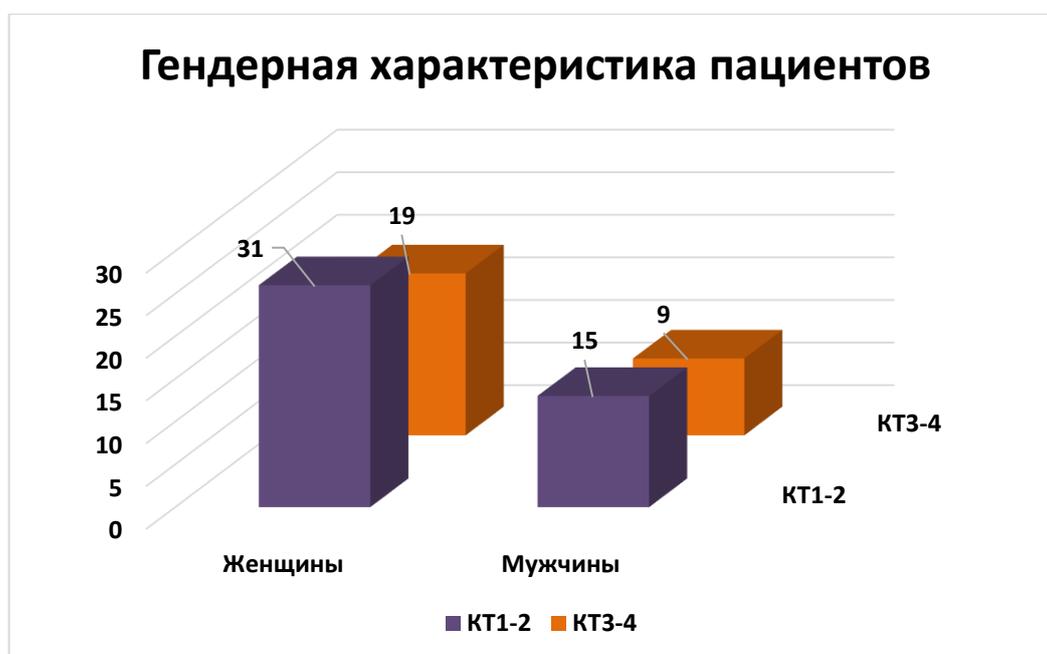


Рисунок 3. Характеристика пациентов по гендерной принадлежности

Также, были проанализированы пациенты в зависимости от возраста, пола, антропометрических данных. Распределение представлено в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика исследуемых групп

Показатели		Контрольная группа n=22	1-я группа, n=46	2-я группа, n=28	Тестовая статистика
			КТ 1-2	КТ 3-4	
Возраст, лет		41,0 (35,8;42,4)	42,0 (40,1;43,1)	44,0 (41,4;45,2)	H=3,4, df=2 p=0,14
Пол	муж	36,4% (n=8)	32,6% (n=15)	32,1% (n=9)	F=0,68 p=0,042
	жен	63,6% (n=14)	67,4% (n=31)	67,9% (n=19)	F=0,80 p=0,064
ИМТ, кг/м ²		24,7 (23,4;24,7)	24,2 (23,7;25,6)	25,0 (24,4;25,4)	H=7,9, df =2 p=0,07
		4,5 % (n=1)	10,8% (n=6)	31,4% (n=6)	F=0,73 p=0,12
Курение (в настоящее время/ последние 5 лет)		4,5% (n=1)	6,5% (n=3)	3,5% (n=1)	F=0,51 p>0,05
		9% (n=2)	4,3% (n=2)	10,7% (n=3)	F=0,41 p>0,05

Примечание к таблице 4: ИМТ, кг/м² – индекс массы тела; F – критерий Фишера; H - критерий Краскела-Уоллиса

Как видно из таблицы 4, большинство больных переболевших коронавирусной инфекцией, и мужчины и женщины были в возрастной группе 40 - 45 лет. Средний возраст 2-й группы составил 44 года, и статистически не отличался от показателей 1-й группы.

При антропометрическом исследовании у пациентов 2-й группы вес, и соответственно ИМТ, статистически не отличался от данных 1-й группы.

Курильщиков среди больных было меньше среднестатистических показателей.

Далее нами был произведен подробный анализ клинической картины пациентов, во время нахождения в стационаре с новой коронавирусной инфекцией.

Все пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 были пролечены в моностационарах города. Больные поступали в стационар в различные сроки от начала заболевания и установления диагноза, в среднем на 5-6 сутки от манифестации заболевания вследствие резкого ухудшения состояния. Лечение исследуемых проводилось согласно временным рекомендациям 13 версии Министерства Здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, действующие до 22 февраля 2022 года. [14]

При выполнении анализа данных пациентов, находящихся на лечении, необходимо отметить, что у большинства больных была лихорадка свыше 38 C^0 , реже встречалась субфебрильная температура, отражая тяжесть течения вирусной инфекции (табл. 5). В работе мы оценили частоту встречаемости типичных для COVID-19 симптомов, краткая характеристика представлена в таблице 5.

При анализе таблицы 5 показано, что у пациентов с КТ 3-4 во время госпитализации достоверно чаще, чем у больных с КТ 1-2 регистрировался непродуктивный (сухой) кашель, а также одышка (затрудненное дыхание) в состоянии покоя при физической нагрузке и в покое, все остальные симптомы достоверно не различались между группами.

Основные жалобы на момент заболевания у больных с коронавирусной инфекцией

Симптомы		1-я группа n=46	2-я группа n=28	Тестовая статистика
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Лихорадка	< 38,0 °C	15,2% (n=7)	7,14% (n=2)	F=0,6 p>0,05
	>38,0 °C	84,7% (n=39)	92,8% (n=26)	F=0,46 p>0,05
Кашель	без мокроты	69,5% (n=6)	71% (n=18)	$\chi^2=4,1$ p=0,04
	с отделением мокроты	30% (n=14)	35,7% (n=10)	$\chi^2=0,03$ p =0,86
Аносмия (нарушение вкуса/запаха)		47% (n=22)	53,5% (n=15)	$\chi^2= 0,18$ p=0,67
Утомляемость		43,4% (n=20)	57% (n=16)	$\chi^2= 0,81$ p=0,37
Одышка	при физической нагрузи	26% (n=12)	67% (n=19)	F= 10,8 p=0,002
	в покое	0% (n=0)	32,1% (n=9)	F=16,8 p <0,05
Миалгия/артралгия (боли в мышцах, суставах)		8% (n=4)	14,3% (n=4)	F= 0,46 p >0,05
Головные боли		41% (n=19)	46,4% (n=13)	$\chi^2= 0,03$ p =0,85
Заложенность носа		4% (n=2)	7% (n=2)	F= 0,63 p >0,05
Диарея		30,4% (n=14)	32% (n=9)	$\chi^2= 0,01$ p =0,92
Боль в животе		4,3% (n=2)	14,3% (n=4)	F=0,2 p >0,05
Тошнота и рвота		4,3% (n=2)	8,3% (n=2)	F= 0,63 p >0,05
Конъюнктивит, слезотечение		0% (n=0)	3,5% (n=1)	F= 0,37 p >0,05
Сердцебиение, перебои в работе сердца		0% (n=0)	7% (n=2)	F= 0,13 p >0,05

Примечание: КТ – компьютерная томография; F – критерий Фишера; χ^2 критерий Пирсона.

Учитывая, что у многих пациентов было средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания, некоторые получали лечение с использованием высокопоточной кислородотерапии, так в 1-й группе это 34,7% больных, во 2-й 21,4% (табл. 6).

Большая часть больных второй группы - 78,5% с массивным поражением легочной ткани по данным компьютерной томографии (все больные с КТ 4 и 12 пациентов с КТ 3) были подключены к аппарату неинвазивной вентиляции легких, $p < 0,001$.

Таблица 6

**Респираторная поддержка пациентов в отделении реанимации и
интенсивной терапии**

Показатель	1-я группа n=46	2-я группа n=28	Тестовая статистика
	КТ 1-2	КТ 3-4	
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	34,7% (n=16)	21,4% (n=6)	$\chi^2=3,2$ $p=0,074$
НВЛ, n (%)	0% (n=0)	78,5% (n=22)	F=15,9 $p < 0,001$

Примечание: НВЛ - неинвазивная вентиляция легких.

У всех больных с КТ 3-4 и у 26% пациентов с КТ 1-2 отмечалось снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметра, $p < 0,001$ (табл. 7). Частота дыхательных движений больше 21 в минуту была у всех пациентов 2-й группы и у 19,5% в 1-й.

Стойкого повышения артериального давления, систолического выше 139 мм рт.ст. и диастолического выше 89 мм рт.ст. до заболевания никто из обследованных не отмечал, и во время заболевания цифры артериального давления находились в пределах нормативных значений.

Таблица 7

Основные показатели во время заболевания

Показатели	1-я группа n=46	2-я группа n=28	Тестовая статистика
	КТ 1-2	КТ 3-4	
Количество больных с SpO2 < 94%	26 % (n=12)	100% (n=28)	$\chi^2=38,2$ $p < 0,001$
Всего больных с ЧДД > 21 /мин	19,5 % (n=9)	100% (n=28)	$\chi^2=33,3$ $p < 0,001$
Всего больных с ЧСС > 90 /мин	45,6% (21;46)	50% (17;11)	$\chi^2=0,13$ $p=0,72$

Примечание: SpO2 (%) – сатурация кислорода в крови; ЧДД (/мин) – частота дыхательных движений в минуту; ЧСС (/мин) – частота сердечных сокращений в минуту.

При изучении общего и биохимического анализа крови в период госпитализации у некоторых пациентов 2-й группы (14,3%) отмечалось увеличение аспартатаминотрансферазы (АСТ) $p < 0,05$, данный параметр был на 42% выше, чем в 1-й группе ($p < 0,001$) (табл. 8). При анализе показателей общего анализа крови – отмечается повышение таких параметров, как СОЭ, некоторое снижение лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов более выражено во второй группе.

Таблица 8

Уровень некоторых показателей крови во время заболевания

Показатели		1-я группа n=46	2-я группа n=28	Тестовая статистика
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Эритроциты 10*12/литр.	Муж (4,3-5,7)	4,8 (4,8;5,6)	4,5 (4,3;5,4)	U=66,5, p=0,63
	Жен (3,8-5,3)	4,6 (4,0;5,1)	4,3 (3,7;4,6)	U=36,8, p=0,52
Количество пациентов с эритроцитопенией		6,5% (3/46)	21,4% (6/28)	F=0,07 p>0,05
Лейкоциты 10*9/литр.	Муж (3,8-10)	6,5 (4,5;7,8)	4,3 (2,8;6,4)	U=55,5, p=0,08
	Жен (3,1-10)	6,4 (4,4;8,6)	5,6 (3,7;7,4)	U=49,5, p=0,1
Количество пациентов с лейкоцитозом		28% (13/46)	35,7% (10/28)	$\chi^2=0,2$ p=0,7
Количество пациентов с лейкопенией		2,1 % (1/46)	14,3% (3/28)	F=0,05, p>0,05
Нейтрофилы %	Муж (38-77)	61 (45;80)	72 (55;89)	U=52,5, p=0,6
	Жен (38-77)	58 (39;76)	74 (51;84)	U=41,5, p=0,405
Количество пациентов с нейтрофилезом		41,3% (19/46)	60,7% (17/28)	$\chi^2=2,6$ p=0,1
Лимфоциты %	Муж (18-38)	14 (10;31)	10 (7;29)	U=48,2, p=0,03
	Жен (15-46)	18 (13;36)	13 (10;34)	U=44,5, p=0,3
Количество пациентов с лимфопенией		69,6% (32/46)	85,7% (24/28)	$\chi^2=2,5$ p=0,11

Показатели		1-я группа n=46	2-я группа n=28	Тестовая статистика
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Тромбоциты 10*9/литр.	Муж (134-377)	265 (198;292)	215 (125;265)	U=55,2, p=0,5
	Жен (128-434)	202 (156;282)	239 (130;289)	U=46,5, p=0,51
Количество пациентов с тромбопенией		4,3% (2/46)	21,4 (6/28)	F=0,046 p<0,05
Гемоглобин г/л	Муж (130-173)	140 (132;146)	135 (130;139)	U=50,2, p=0,34
	Жен (120-160)	131 (124;141)	129 (118;149)	U=48,8, p=0,53
Количество пациентов со сниженным гемоглобином		0% (0/46)	10,7% (3/28)	F=0,41 p>0,05
СОЭ мм/ч	Муж (2-10)	18 (10;24)	26 (19;36)	U=21,2, P=0,006
	Жен (2-15)	16 (8;18)	24 (16;7,5)	U=44,5, p=0,004
Количество пациентов с высоким СОЭ		70% (36/46)	100% (28/28)	F=0,01 p<0,05
АСТ (МЕ/л)		24,7 (23,4;26,2)	41,5 (39,5;42,1)	U=19,5, p<0,001
Количество больных с АСТ (МЕ/л) >40 МЕ/л		0 % (n=0)	14,3% (n=4)	F=0,018, p<0,05

Примечание: АСТ (МЕ/л) – аспартатаминотрансфераза; СОЭ (мм/ч) - скорости оседания эритроцитов.

Среди сопутствующей патологии у обследованных больных встречались такие заболевания, как: остеохондроз преимущественно шейного отдела позвоночника, хронический гастрит, хронический пиелонефрит без нарушения функции почек (табл.9).

Таблица 9

Характеристика сопутствующей патологии у пациентов, перенесших новую
коронавирусную инфекцию

Сопутствующая патология	1-я группа n=46	2-я группа n=28	Тестовая статистика
Дорсопатия грудного или шейного отделов позвоночника	34,7 % (n=16)	39,2% (n=11)	F=0,80 p>0,05
Хронический гастрит	19,5 % (n=9)	14,3% (n=3)	F=0,51 p>0,05
Хронический пиелонефрит (вне обострения) без нарушения функции почек	6,5% (n=3)	14,2% (n=4)	F=0,41 p>0,05

Таким образом, при выполнении анализа данных пациентов во время госпитализации у пациентов с КТ 3-4 чаще чем больных с КТ 1-2 выявлен непродуктивный (сухой) кашель (71%), одышка (затрудненное дыхание) при физической нагрузке (67%), в покое (32,1%). У всех больных в этой группе отмечалось снижение насыщения гемоглобина кислородом, в отличие от группы больных КТ 1-2 (26%). У некоторых пациентов с КТ 3-4 (14,3%) было отмечено повышение печеночного фермента аспартатаминотрансферазы.

Далее нами был выполнен анализ клинической картины пациентов на контрольных визитах (через 3, 6 и 12 месяцев) после заболевания.

При обследовании пациентов через 3 месяца - 98 (92;103) дней после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) все больные в группе с КТ 3-4 отмечали повышенную утомляемость в сравнении с группой пациентов КТ 1-2 - 73,9% (табл. 8). Боль, локализованную преимущественно в левой части грудной клетки ноющего, колющего характера отмечали 35% больных 2-й группы, что было в 2,6 раза чаще, чем у пациентов 1-й группы.

В динамике через 6 и 12 месяцев после COVID-19 утомляемость, нарушение сна (ранее пробуждение, прерывистый, поверхностный сон) у пациентов обеих групп сохранялись, однако стали беспокоить реже $p < 0,001$. Такие жалобы, как боль в грудной клетке, одышка при физической нагрузке, сердцебиение/перебои в работе сердца через 6 месяцев после COVID-19 в обеих группах регистрировались реже, однако через 12 месяцев в 1-й группе у больных данные жалобы уже не регистрировались, а во 2-й группе были установлены значительно реже (в 10, 12 и 1,6 раз соответственно), $p < 0,001$.

Через 3 месяца после коронавирусной инфекции 2 пациента из 1-ой группы и 3 пациента из 2-ой группы впервые стали замечать повышение цифр артериального давления ($F=0,29$, $p > 0,05$). По классификации артериальная гипертензия представляла собой АГ 1 степени, 1 стадии, риск 1. Всем была назначена антигипертензивная терапия, преимущественно препаратами группы ингибиторов АПФ и сартаны (валсартан, телмисартан), 1 больному назначен бета-адреноблокатор (метопролол), а также даны соответствующие рекомендации

(отказ от курения, соблюдение диеты, контроль объема потребления поваренной соли).

Таблица 10

Клиническая характеристика больных на контрольных визитах
(через 3, 6 и 12 месяцев)

Жалобы		1-я группа, n=46		2-я группа, n=28		Тестовая статистика
		КТ 1-2		КТ 3-4		
Утомляемость (шкала FAS)	через 3 месяца	73,9% (n=34)	100% (n=28)	F=0,02, p<0,05		
	через 6 месяца	43,6% (n=10)	47,3% (n=9)	$\chi^2=0,004$, p=0,9		
	через 12 месяцев	21,7% (n=3)	31,5% (n=7)	F= 0,14, p>0,05		
Оценка значимости динамических изменений		Q=40,67, st=2, p< 0,001	Q=30,4, st=2, p< 0,001	Критерий Кокрена		
Нарушение сна (раннее пробуждение, прерывистый, поверхностный сон)	через 3 месяца	54,3% (n=25)	75% (n=21)	$\chi^2= 3,16$, p =0,08		
	через 6 месяца	21,7% (n=5)	36,8% (n=7)	$\chi^2= 0,54$, p =0,5		
	через 12 месяцев	8,6% (n=2)	10,5% (n=2)	F= 1,0 p>0,05		
Оценка значимости динамических изменений		Q=36,6, st=2, p< 0,001	Q=31,0, st=2, p< 0,001	Критерий Кокрена		
Боли в грудной	через 3 месяца	13,2% (n=6)	35% (n=10)	$\chi^2= 4,03$, p=0,04		
	через 6 месяца	4,3% (n=1)	15,7% (n=3)	F= 0,3, p>0,05		
	через 12 месяцев	0% (n=0)	3,5% (n=1)	F= 0,41, p>0,05		
Оценка значимости динамических изменений		Q=8,0, st=2, P=0,02	Q=11,14, st=2, p= 0,004	Критерий Кокрена		
Одышка при физическо й нагрузке (шкала mMRC)	через 3 месяца	легкая	19,6% (n=9)	17,8% (n=5)	$\chi^2= 0,02$, p=1	
		умерен ная	4,3% (n=2)	21,4% (n=6)	F= 0,05, p<0,05	
	через 6 месяца	легкая	13% (n=3)	21% (n=8)	F= 0,6, p>0,05	
		умерен ная	0% (n=0)	3,5% (n=1)	F= 0,5, p>0,05	
	через 12 месяцев	легкая	0% (n=0)	3,5% (n=1)	F= 0,5, p>0,05	
Оценка значимости динамических изменений		Q=17,64, st=2, p< 0,001	Q=12,25, st=2, p=0,002	Критерий Кокрена		

Продолжение таблицы 10

Жалобы		1-я группа, n=46	2-я группа, n=28	Тестовая статистика
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Сердцебиение / перебои в работе сердца	через 3 месяца	10,8% (n=5)	17,8% (n=5)	$\chi^2= 2,9$, p=0,08
	через 6 месяца	4,3% (n=1)	14,8 (n=4)	F= 0,15, p>0,05
	через 12 месяцев	0% (n=0)	10,8% (n=2)	F= 0,13, p>0,05
Оценка значимости динамических изменений		Q=11,14, st=2, p=0,004	Q=18,2, st=2, p<0,001	Критерий Кокрена
Артериальная гипертензия (по данным СМАД)	через 3 месяца	4,3% (n=2)	10,7% (n=3)	F= 0,2, p>0,05
	через 6 месяца	0% (n=0)	0% (n=0)	F= 0,15, p>0,05
	через 12 месяцев	0% (n=0)	0% (n=0)	NaN
Оценка значимости динамических изменений		Q=9,33, st=2, p=0,009	Q=12,29, st=2, p=0,002	Критерий Кокрена
Чувство тревоги (шкала HADS)	через 3 месяца	10,2% (n=4)	21,4% (n=6)	F= 0,16, p>0,05
	через 6 месяца	4,3% (n=1)	14,8 (n=4)	F= 0,15, p>0,05
	через 12 месяцев	0% (n=0)	0% (n=0)	NaN
Оценка значимости динамических изменений		Q=10,3, st=2, p=0,009	Q=13,23, st=2, p=0,002	Критерий Кокрена
Жидкость в перикарде (по данным ЭхоКГ)	через 3 месяца	26,1% (n=12)	35,7% (n=10)	$\chi^2= 0,77$, p =0,38
	через 6 месяца	13% (n=3)	10,5% (n=2)	$\chi^2= 0,02$, p =0,9
	через 12 месяцев	0% (n=0)	0% (n=0)	NaN
Оценка значимости динамических изменений		Q=18,17, st=2, p<0,009	Q=16,8, st=2, p<0,009	Критерий Кокрена

Примечание: СМАД – суточное мониторирование артериального давления, HADS – шкала оценки тревоги и депрессии

Все 12 пациентов, с артериальной гипертензией, принимали монотерапию. Через 6, 12 месяцев на повышенное артериальное давление жалоб никто из переболевших не предъявлял, пациенты продолжали принимать антигипертензивные препараты. Ишемическая болезнь сердца была критерием исключения из исследования, пациентам выполнялись нагрузочные тесты – тредмил тест.

По данным эхокардиографии наличие свободной жидкости в полости перикарда и уплотнение листков через 3 месяца после коронавирусной инфекции было выявлено у 26,1% больных 1-й группы и 35,7% 2-й. Преимущественная локализация жидкости вдоль задней стенки левого желудочка в среднем 3,5-5 мм. В динамике через 6 месяцев количество больных, у которых была выявлена свободная жидкость в полости перикарда уменьшилось ($p < 0,009$). Через год после COVID-19 ни у кого из обследуемых жидкость в перикарде не была установлена.

Таким образом, при анализе клинической картины через 3 месяца 98 (92;103) дней после постановки диагноза новой коронавирусной инфекции больные с КТ 3-4 чаще, чем пациенты с КТ 1-2 отмечали повышенную утомляемость. Боль, локализованная преимущественно в левой части грудной клетки колющего, ноющего характера в 2,6 раза чаще беспокоила пациентов с КТ 3-4, чем пациентов 1-й группы ($\chi^2 = 4,03$, $p = 0,04$).

В динамике через 6 и 12 месяцев после COVID-19 утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна у пациентов обеих групп сохранялись, однако стали беспокоить реже. Такие жалобы, как боль в грудной клетке, одышка при физической нагрузке, сердцебиение / перебои в работе сердца через 6 месяцев после COVID-19 в обеих группах регистрировались реже, однако через 12 месяцев в 1-й группе у больных данные жалобы не регистрировались совсем, а во 2-й группе регистрировались реже.

3.2. Структурные изменения правых отделов сердца и легочная гипертензия через три месяца после перенесенной коронавирусной инфекции

Для изучения структурно-функциональных особенностей миокарда у пациентов через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции и здоровых лиц было проведено эхокардиографическое исследование с доплерографией и тканевой доплерографией фиброзных колец трикуспидального клапана 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.

При изучении толщины свободной стенки правого желудочка статистически значимых различий между группами выявлено не было, кроме того размер стенки ПЖ не превышал пороговых значений, таким образом развития гипертрофии правого желудочка у пациентов с легким и тяжелым течением заболевания не отмечалось.

При изучении максимального размера базального отдела правого желудочка, статистически значимых различий между группами выявлено не было (табл. 11).

Таблица 11

Характеристика геометрии правого желудочка и выносящего тракта правого желудочка, (Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика
		Группа 1 n=46	Группа 2 n=28	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Толщина стенки ПЖ, мм	4,1 [4,0; 5,2]	4,3 [4,1; 5,4]	4,8 [4,2; 5,7]	H=4,71, p=0,08
Базальный размер ПЖ, мм	2,0 [2,0; 2,6]	2,7 [2,6; 3,1]	2,8 [2,5; 3,0]	H=4,4, p=0,09
КДР ПЖ (срединный), мм	27,0 [26,4; 29,7]	27,2 [26,7; 30,4]	30,5 [28,2; 30,7]	H=14,74, p=0,001
			P₀₋₂=0,02, P₁₋₂<0,001	
Диаметр фиброзного кольца ЛА, мм	28,0 [27,0; 28,5]	28,0 [27,8; 28,6]	29,0 [28,5; 29,8]	H=1,51, p=0,47
Правая ветвь, ЛА, мм	13,5 [13,2; 13,9]	14,0 [13,2; 14,4]	15,0 [14,5; 16,1]	H=8,95, p=0,01
			P₀₋₂=0,01, P₁₋₂=0,015	
Левая ветвь, ЛА, мм	13,5 [13,2; 13,9]	13,6 [13,4; 14,1]	14,1 [13,6; 15,8]	H=8,71, p=0,02
			P₀₋₂=0,02, P₁₋₂=0,02	
ТД ТК Sm, см/с	15,0 [13,9; 15,3]	14,0 [13,0; 15,0]	14,0 [12,0; 15,0]	H=43,88, p<0,001
			P₀₋₁<0,001, P₀₋₂<0,001	

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика
		Группа 1 n=46	Группа 2 n=28	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Средняя V ЛА, см/с	94,0 [85,5; 94,4]	95,5 [95,0; 107,5]	107,0 [106,1; 118,3]	H=5,52 p=0,06
PG ЛА, мм рт.ст.	4,4 [3,8; 4,7]	4,9 [4,1; 5,1]	4,5 [4,4; 5,6]	H=0,36, p=0,84
Макс. V TP см/с	250 [246,5;270]	245 [242;254]	269 [249;281]	H=6,03, p=0,05
ГД TP, мм рт.ст.	25 [24;29]	25 [23;26,6]	29 [23,5;33,5]	H=5,43, p=0,07
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	26,5 [25,5; 27,4]	32,4 [32,2; 33,8]	36,8 [36,5; 38,6]	H=40,91, p<0,001
		P₀₋₁<0,001	P₀₋₂<0,001, P₁₋₂<0,001	

Примечание: Толщина стенки ПЖ, мм – толщина стенки правого желудочка, базальный размер ПЖ – базальный размер правого желудочка, КДР ПЖ (срединный) мм, - конечный диастолический размер правого желудочка, диаметр фиброзного кольца ЛА, мм - диаметр фиброзного кольца легочной артерии, правая ветвь, ЛА, мм – правая ветвь легочной артерии, левая ветвь, ЛА, мм - левая ветвь легочной артерии, ТД ТК Sm, см/с - средняя скорость движения латерального фиброзного кольца трехстворчатого клапана, средняя V ЛА, см/с – средняя скорость в легочной артерии, PG ЛА, мм рт.ст. – средний градиент давления на легочной артерии, Макс. V TP см/с – максимальная скорость трикуспидальной регургитации, ГД TP, мм рт. ст. - максимальный градиент давления трикуспидальной регургитации, давление в легочной артерии, мм рт ст- систолическое давление в легочной артерии. P₀₋₁ – статистическая значимость различий между контролем и группой пациентов с КТ1-2; P₀₋₂ – между контролем и группой КТ3-4; P₁₋₂ – между группами КТ1-2 и КТ3-4.

При изучении срединного конечного диастолического размера (КДР) ПЖ отмечалась тенденция к увеличению данного параметра в группе больных с КТ 3-4 в сравнении с контрольной группой и группой больных КТ 1-2 на 11,5% и 10,8% соответственно (табл. 11), что согласуется с данными литературы [134]. При этом частота встречаемости увеличения КДР ПЖ в 2-й группе составила 13,3% случаев (p<0,05) (табл. 11).

Максимальный диаметр правой и левой ветвей легочной артерии увеличивался у пациентов 2-й группы по сравнению с контролем и 1-й группой, между тем данный показатель был в пределах допустимой величины, а диаметр фиброзного кольца легочной артерии не изменялся у пациентов в обследуемых

группах. Средний градиент давления на клапане легочной артерии, а также скорость потока были сопоставимы в изучаемых группах (табл. 11).

Для изучения систолической функции правого желудочка, нами была исследована скорость движения фиброзного кольца трехстворчатого клапана (S_m). Известно, что в норме кольцо трикуспидального клапана смещается к верхушке сердца на 1,5-2,0 см, смещение менее 1,5 см является неблагоприятным прогнозом. По нашим данным было отмечено снижение данного показателя в исследуемых группах в сравнении с контрольной группой, между тем данный параметр был в пределах допустимых значений (табл. 11).

Систолическое давление в легочной артерии у больных с легким течением заболевания имело тенденцию к увеличению в сравнении с контролем и было выше на 19%, между тем данный параметр был в пределах нормы. Наибольшее значение установлено у больных в группе с КТ 3-4 и составило 36,8 мм рт.ст., что превышало показатель группы контроля на 28% и 1-й группы на 12%. Максимальная скорость и градиент давления трикуспидальной регургитации увеличивались, соответственно (табл. 12).

Таблица 12

Характеристика геометрии правого предсердия

(Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика
		Группа 1 n=46	Группа 2 n=28	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Ширина, мм	39,0 [37,6; 39,4]	36,0 [34,6; 36,5]	37,0 [36,5; 38,9]	H=5,56, p=0,06
Высота (максимальная длина), мм	47,0 [45,2; 47,6]	47,5 [44,3; 48,6]	50,4 [49,3; 52,0]	H=14,24; p=0,001
			P ₀₋₂ =0,02, P ₁₋₂ <0,001	
Индекс объема ПП, мл/м ²	22,0 [19,0; 25,8]	26,0 [20,5; 27,8]	30,0 [26,8; 34,2]	H=6,03, p=0,05
Площадь ПП, мм ³	20,0 [18,3; 26,0]	30,4 [28,5; 35,9]	30,9 [28,2; 49,8]	H=2,43, p=0,29

Примечание: P₀₋₁ – статистическая значимость различий между контролем и группой пациентов с КТ 1-2; P₀₋₂ – между контролем и группой КТ 3-4; P₁₋₂ – между группами КТ 1-2 и КТ3-4.

Повышение систолического давления в легочной артерии (более 35 мм рт.ст.) было зарегистрировано всего у 8 (28,6%) больных с тяжелым поражением легких и у 5 (10,5%) с легким ($p=0,02$) (табл.13).

При изучении размеров, геометрии правого предсердия, у пациентов, перенесших COVID-19, у больных 2-й группы отмечалось лишь небольшое увеличение высоты (максимальной длины) правого предсердия в сравнении с изучаемыми группами (табл. 12). Таким образом, ремоделирование камеры правого предсердия происходит за счет растяжения его в длину (верхне-нижнего размера), ширина при этом не изменяется. Имеется тенденция к увеличению показателей индекса объема и площади ПП, однако статистически значимой разницы между данными параметрами выявлено не было. Увеличение индекса объема правого предсердия более 28 мл/м² отмечалось у 8,6% пациентов 1-й группы и 29% больных 2-й (табл. 13).

Таблица 13

Частота нарушений кардиогемодинамических параметров у больных после перенесенной коронавирусной инфекции

Параметры исследования	Исследуемые подгруппы		Тестовая статистика
	Группа 1 n=46	Группа 2 n=28	
	КТ 1-2	КТ 3-4	
Увеличение конечного диастолического размера ПЖ (31 и >), мм	0	13,3% (4 /28)	F=0,018 p<0,05
ЛГ (35 и >), мм рт.ст	15,4% (6/46)	39% (11/28)	$\chi^2=5,4$, p=0,02
Увеличение индексированного объема правого ПП, мл/м ²	8,6% (2/46)	29% (9/28)	F=0,018 p<0,05

Примечание: ЛГ, мм рт.ст. – легочная гипертензия; ПП – правое предсердие.

Таким образом, у части пациентов через 3 месяца после заболевания отмечалось небольшое увеличение срединного конечного диастолического размера правого желудочка, индексированного объема правого предсердия, повышалось систолическое давление в легочной артерии, причем нарушения

чаще встречались у больных с КТ 3-4. Учитывая эти данные можно предположить вероятность развития нарушения диастолической функции правого желудочка.

3.3. Диастолическая функция правого желудочка сердца у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в динамике через 3 месяца

При изучении диастолического наполнения правого желудочка у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, установлено снижение отношения диастолических скоростей транстрикуспидального потока Е/А в изучаемых группах, между тем данный показатель был в пределах допустимых значений (табл.14).

Таблица 14

Диастолическая функция желудочков у пациентов,
перенесших коронавирусную инфекцию
(Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Группа контроля n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика	
		Группа 1 n=46	Группа 2 n=28		
		КТ 1-2	КТ 3-4		
Правый желудочек	ТК Е	0,57 [0,53; 0,58]	0,54 [0,54; 0,65]	0,49 [0,49; 0,55]	H=2,86, p=0,24
	ТК А	0,29 [0,29; 0,31]	0,35 [0,33; 0,41]	0,37 [0,33; 0,41]	H=6,87, p=0,03
	ТК Е/А	1,9 [1,7; 1,9]	1,4 [1,4; 1,5]	1,28 [1,2; 1,5]	H=15,98, p<0,001
			P₀₋₁=0,001	P₀₋₂<0,001	
	ВИВР	67,0 [64,1; 72,0]	76,5 [75,7; 82,8]	90,8 [67,4; 91]	H=11,91, p=0,003
			P₀₋₁=0,02	P₀₋₂=0,007, P₁₋₂=0,001	
	Дте	156,0 [149,4; 175,7]	174,0 [126,3; 196,0]	191,0 [135,4; 203,5]	H=5,66, p=0,06
	ТК Em	0,14 [0,14; 0,15]	0,13 [0,12; 0,14]	0,12 [0,12; 0,13]	H=43,71, p<0,001
P₀₋₁<0,001			P₀₋₂<0,001		
ТК Am	0,12 [0,11; 0,12]	0,13 [0,13; 0,17]	0,16 [0,12; 0,17]	H=51,0, p<0,001	
		P₀₋₁<0,001	P₀₋₂<0,001, P₁₋₂<0,001		

Параметры исследования	Группа контроля n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика
		Группа 1 n=46 КТ 1-2	Группа 2 n=28 КТ 3-4	
Правый желудочек	TK Em/Am 1,2 [1,2; 1,3]	0,8 [0,7; 1,0]	0,7 [0,7; 0,9]	H=26,39, p<0,001
		P₀₋₁<0,001	P₀₋₂<0,001	
	Ивр 78,0 [71,3; 79,3]	84,0 [68,9; 88,7]	87,0 [72,2; 87,6]	H=0,05, p=0,98
		Дте 138 [126; 159]	154,0 [148,0;162,2]	183,0 [168,2; 187,3]
	P₀₋₁<0,001		P₀₋₂<0,001	
	Е/Em 4,0 [3,7; 4,2]	4,8 [4,7; 5,5]	4,5 [4,5; 5,2]	H=5,6, p=0,06
Левый желудочек	МК Е/А 1,3 [1;1,4]	1,1 [1;1,2]	1,2 [1,2; 1,5]	H=16,6, p<0,001
		p₀₋₁=0,001	P₀₋₂<0,001	
	ВИВР 79,0 [71,3; 79,3]	89 [80,4;95,7]	97 [79,8;98,2]	H=22,8, p<0,001
		p₀₋₁=0,02	P₀₋₂<0,001, p₁₋₂<0,001	
	ДТЕ 115 [86;154,6]	150 [145,8;161,6]	164 [148,8;168,7]	H=0,103, p=0,8
	МК Em/Am 1,2 [1,15;1,5]	1,1 [1,1;1,4]	1,0 [0,9;1,1]	H=9,8, p=0,002
P₀₋₂<0,001, p₁₋₂=0,006				
ВИВР 65 [62,6;71,3]	67 [63,9;72,9]	95,5 [80,9;100,8]	H=7,2, p=0,07	
		p₁₋₂=0,007		
ДТЕ 105,5 [92;118]	118 [106;123,9]	121 [112,5;129,89,8]	H=0,4, p=0,05	

Примечание: P₀₋₁ – статистическая значимость различий между контролем и группой пациентов с КТ1-2; P₀₋₂ – между контролем и группой КТ 3-4; P₁₋₂ – между группами КТ 1-2 и КТ 3-4.

При изучении диастолических скоростей на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана ранняя пиковая диастолическая скорость Em снижалась у пациентов в 1-й и 2-й групп, а поздняя пиковая диастолическая скорость Am, напротив, увеличивалась в сравнении с контролем, причем у больных с тяжелой степенью заболевания параметр Em был ниже, чем при легкой

стадии на 8%, а показатель A_m у пациентов с тяжелым течением заболевания был больше, чем у больных с умеренной степенью на 19% (табл. 14).

Отношение E_m/A_m во 2-й и 3-й группах снижалось на 33% и 42% в сравнении с параметрами лиц контроля и составило 0,8 и 0,7 соответственно. При этом у пациентов КТ 3-4 значение данного показателя было ниже, чем у пациентов с КТ 1-2 на 12%. Время изоволюметрической релаксации (ВИВР) правого желудочка у больных с тяжелым течением было больше в сравнении с контролем и 1-й группой на 26% и 16%. Время медленного наполнения (Дте) и отношение скоростей (E/E_m) были в пределах допустимой величины (табл. 14).

Таким образом, выявленные изменения, вероятно, свидетельствует о нарушении функции расслабления правого желудочка сердца у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, причем более выраженные нарушения отмечались у больных перенесших заболевание в тяжелой форме. При этом метод тканевой доплерографии фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов позволил выявить статистически значимые различия показателей ДФ, между тем параметры глобальной ДФ желудочков были неоднозначно изменены. Следовательно, нарушение параметров тканевой доплерографии фиброзных колец клапанов может служить критерием ранней диагностики диастолических расстройств у пациентов с тяжелым течением заболевания.

3.4. Оценка деформации миокарда правого желудочка у больных через 3 месяца после коронавирусной инфекции

При оценке глобального стрейна ПЖ, отмечалось снижение данного параметра у больных с КТ3-4 в сравнении с группой КТ 1-2. Сегментарный систолический стрейн ПЖ снижался лишь у пациентов в базальном сегменте межжелудочковой перегородки данные показатели были ниже у пациентов КТ 3-4, чем у больных КТ 1-2 (табл. 15).

Показатели продольной деформации правого желудочка
(Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика, критерий Манна-Уитни
		Группа 1	Группа 2	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
RV FWS (%)	Через 3 мес	-23,3 [-20,4;-25,9]	-22,6 [-18,4;-24,7]	U=462, p=0,041
Продольная деформация свободной стенки правого желудочка				
Базальный сегмент (%)	Через 3 мес	-27,3 [-22,4;-30,5]	-24,1 [-20,4;-27,5]	U=378,5, p<0,0001
Средний сегмент (%)		-25,3 [-21,8;-28,2]	-24,5 [-21,8;-26,2]	U=117, p<0,0001
Верхушечный сегмент (%)		24,3 [-20,4; -27,6]	-24,2 [-17,1; -26,7]	U=104, p<0,0001
Продольная деформация межжелудочковой перегородки				
Базальный сегмент (%)	Через 3 мес	-18,0 [-17,6; -19,0]	-15,0 [-16,1; -18,0]	U=22, p<0,0001
Средний сегмент (%)		-21,0 [-20,5; -21,8]	-19,0 [-18,0; -19,9]	U=475,5, p=0,06
Верхушечный сегмент (%)		-21,5 [-20,9; -22,7]	-22,0 [-21,3; -22,6]	U=504,5, p=0,12

Примечание: RV FWS – глобальный систолический стрейн правого желудочка.

Всего пациентов со снижением глобальной продольной систолической функции через 3 месяца после заболевания было в 1-й группе 5 (10,8%), во 2-й 9 (32,1%) (табл. 16). Снижение скорости в межжелудочковой перегородке было выявлено у 9 (32,1) пациентов с тяжелой степенью поражения легких, в первой группе таких данных не обнаружено.

Таблица 16

Количество пациентов со снижением глобального систолического стрейна правого желудочка у больных через 3 месяцев после COVID-19

Сегменты	Исследуемые группы		Тестовая статистика χ^2 Пирсона
	Группа 1	Группа 2	
	КТ 1-2	КТ 3-4	
RV FWS < 22%	10,8% (n=5)	32,1% (n=9)	$\chi^2=5,1$, p=0,02
Скорость в базальном сегменте МЖП <18 %	0% (n=0)	32,1% (n=9)	F=0,0001, p<0,05

Примечание к таблице 16: RV FWS – глобальный систолический стрейн правого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка

Таким образом, при изучении структурно-функциональных параметров сердца через 3 месяца после COVID-19 - ассоциированной пневмонии в обеих группах отмечаются ранние диастолические и систолические расстройства функции правого желудочка, выявлено повышение давления в легочной артерии и ремоделирование правых отделов сердца, более выраженные нарушения зарегистрированы у больных КТ 3-4.

3.5. Изучение параметров гепатолиенального кровотока у пациентов через 3 месяца после коронавирусной инфекции

Учитывая, что у некоторых (14%) пациентов во время госпитализации повышался внутриклеточный фермент аспартатаминотрансфераза, а также отмечалось расширение вен печени и гепатоспленомегалия, всем пациентам провели ультразвуковое исследование печени, селезенки и оценили кровотоки этих органов.

При изучении параметров нижней полой вены на 1см выше места впадения в полость правого предсердия ее диаметр у больных с тяжелым течением был наибольшим в сравнении с контролем и 1-й группой на 14% и 10%, диаметр селезеночной вены также увеличивался у пациентов с КТ 3-4 на 10% и 12% соответственно, составил 7,1мм. Диаметры воротной и средней печеночной вен имели тенденцию к увеличению, но были в пределах допустимых значений (табл. 17). Значение скорости в селезеночной вене измеренной на уровне ворот селезенки, скорость в нижней полой вене (систолический, диастолический и предсердный пики) уменьшались у пациентов с КТ 3-4 однако были в пределах допустимого значения. Скорость потока и диаметр селезеночной артерии в изучаемых группах были в пределах допустимых значений.

Параметры гепатолиенального кровотока у пациентов, перенесших
коронавирусную инфекцию
(Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df=2
		Группа 1 n=46	Группа 2 n=28	
		КТ1-2	КТ3-4	
Скорость СА, см/с	76,5 [74,8; 80,2]	62,0 [60,4; 65,0] P_{0.1}<0,001	69,5 [60,1; 69,7] P_{0.2}=0,074	H=12,1, p=0,002
Диаметр СА, мм	5,0 [4,8; 5,2]	4,9 [4,6; 4,9]	5,5 [5,4; 5,6] P_{1.2}<0,001 P_{0.2}=0,002	H=14,83, p=0,001
Скорость СВ см/с	20,5 [16,8; 20,7]	17,5 [17,2; 20,5]	17,0 [15,0; 17,4]	H=6,94, p=0,03
Диаметр СВ, мм (на уровне ворот селезенки)	6,3 [6,0; 6,6]	6,1 [5,0; 6,4] P_{0.1}=0,008	7,1 [6,8; 7,3] P_{0.2}=0,02 P_{1.2}<0,001	H=24,99, p<0,001
Площадь селезенки, см ²	34,5 [30,7; 34,9]	40,0 [40,0; 45,7] P_{0.1}=0,019	45,0 [44,1; 47,9] P_{0.2}<0,001	H=17,1, p<0,001
Диаметр ПВ (средней), мм	6,0 [5,4; 6,0]	6,3 [6,3; 6,5] P_{0.1}=0,001	7,0 [6,8; 7,4] P_{0.2}<0,001 P_{1.2}=0,028	H=21,85, p<0,001
Скорость ВВ, см/с	18,5 [17,3; 21,7]	19,0 [18,5; 19,9]	19,0 [19,0; 22,7]	H=0,88, p=0,64
Диаметр ВВ, мм	10,0 [10,4; 10,8]	10,4 [9,7; 10,1] P_{0.1}=0,003	11,0 [10,7; 1,1] P_{0.2}<0,001	H=17,24, p<0,001
КВР печени, см	10,0 [9,7; 10,3]	11,3 [11,3; 11,8] P_{0.1}<0,001	15,0 [14,6; 15,1] P_{0.2}<0,001 P_{1.2}<0,001	H=56,81, p<0,001
Скорость НПВ (систолический пик), см/с	30,0 [29,4; 33,5]	19,5 [19,5; 21,7]	20,0 [20,0; 22,3] P_{0.2}<0,001 P_{1.2}<0,001	H=46,41, p<0,001
Скорость НПВ (диастолический пик), см/с	25,5 [25,2; 31,8]	10,5 [10,4; 11,0]	10,0 [9,9; 10,6] P_{0.2}<0,001 P_{1.2}<0,001	H=54,83, p<0,001
Скорость НПВ (предсердный пик), см/с	21,0 [20,5; 22,3]	13,8 [13,7; 14,1]	14,0 [13,9; 14,4] P_{0.2}<0,001 P_{1.2}<0,001	H=53,85, p<0,001
Диаметр НПВ, мм	18,0 [17,1; 18,7]	19,0 [17,9; 19,6]	21,6 [20,5; 22,3] P_{0.2}=0,003 P_{1.2}=0,021	H=10,2, p=0,006

Примечание к таблице 17: СА – селезеночная артерия, СВ – селезеночная вена, ПВ – печеночная вена, ВВ – воротная вена, КВР печени – косой вертикальный размер печени, НПВ – нижняя полая вена. P_{0-1} – статистическая значимость различий между контролем и группой пациентов с КТ1-2; P_{0-2} – между контролем и группой КТ3-4; P_{1-2} – между группами КТ1-2 и КТ3-4.

Кроме того, у больных 1-й и 2-й групп была увеличена площадь селезенки в сравнении с параметрами контрольной группы, причем у пациентов с легким течением значение данного показателя было в пределах допустимой величины. Косой вертикальный размер правой доли печени имел наибольшее значение у пациентов КТ3-4 в сравнении с изучаемыми группами и составил 15см (табл. 17).

При изучении частоты встречаемости дилатации нижней полой вены, было установлено что увеличение диаметра нижней полой вены у пациентов с тяжелой степенью поражения легких встречалась чаще, чем у пациентов с нетяжелой степенью, у 25% против 4,3% ($p<0,05$). Увеличение размеров селезенки и диаметра селезеночной вены было зарегистрировано только у больных 2-й группы (табл. 18).

Таблица 18

Частота нарушений гемодинамических параметров у больных после перенесенной коронавирусной инфекции через 3 месяца

Параметры исследования	Исследуемые подгруппы		Тестовая статистика χ^2 Пирсона
	Группа 1 n=46	Группа 2 n=28	
	КТ 1-2	КТ 3-4	
Увеличенный диаметр НПВ, (≥ 21 мм)	4,3% (n=2)	25% (n=7)	F=0,02, $p<0,05$
Увеличенный диаметр СВ, (≥ 6 мм) (на уровне ворот селезенки)	NaN	7,1% (n=2)	F=0,14, $p>0,05$
Увеличение размеров селезенки, см ²	NaN	17,8 % (n=5)	F=0,006, $p<0,05$

Примечания: СВ – селезеночная вена, НПВ – нижняя полая вена

Таким образом, через 3 месяца после заболевания у пациентов с КТ 1-2 выявлена дилатация нижней полой вены, у больных с КТ 3-4 установлено увеличение диаметра нижней полой, селезеночной вен, размера селезенки.

3.6. Динамика кардиогемодинамических показателей на контрольных визитах (через 6 и 12 месяцев) у больных после COVID-19-ассоциированной пневмонии

При изучении показателей, характеризующих диастолическую функцию правого желудочка, у пациентов с КТ 3-4 в динамике через 12 месяцев скорость $E_{см/с}$ и $A_{см/с}$ транстрикуспидального потока были ниже, чем у больных КТ 1-2 (табл. 19). Такая же тенденция отмечалась и при изучении скорости на фиброзном кольце трикуспидального клапана A_m см/с через 6 месяцев. В обеих группах в динамике через 12 месяцев после заболевания установлено увеличение максимальной диастолической скорости на фиброзном кольце трикуспидального клапана E_m см/с. У больных с КТ 3-4 через 12 месяцев также отмечалось нарастание отношения диастолических скоростей E_m/A_m на ФК трикуспидального клапана на 14% ($p=0,008$) (табл. 19).

Таблица 19

Эхокардиографические показатели на контрольных визитах

(Медиана [25й; 75й перцентили])

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика критерий Манна-Уитни
		1 группа	2 группа	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
КДР ПЖ, мм	через 3 мес	27,0 [26,3; 30,5]	30,5 [28,2; 30,9]	U=353, p=0,0032
	через 6 мес	28,0 [27,6; 32,2]	30,0 [29,6; 33,3]	U=74, p<0,001
	через 12 мес	28,0 [27,5; 32,1]	29,0 [28,5; 31,1]	U=104, p=0,01
Оценка значимости динамических изменений ПЖ		$\chi^2=3,56$, p=0,17	$\chi^2=4,54$, p=0,15	Критерий Фридмана
E ТК, см/с	через 3 мес	0,52 [0,47; 0,59]	0,57 [0,48; 0,59]	U=631, p=0,9
	через 6 мес	0,50 [0,45; 0,55]	0,44 [0,43; 0,55]	U=143, p=0,06
	через 12 мес	0,50 [0,42; 0,52]	0,40 [0,40; 0,53]	U=97, p=0,002
Оценка значимости динамических изменений E ТК, см/с,		$\chi^2=2,54$, p=0,02	$\chi^2=5,29$, p=0,07	Критерий Фридмана

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика критерий Манна-Уитни
		1 группа	2 группа	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
А ТК, см/с	через 3 мес	0,35 [0,34; 0,46]	0,40 [0,39; 0,47]	U=629, p=0,87
	через 6 мес	0,40 [0,38; 0,46]	0,35 [0,34; 0,42]	U=157,5, p=0,12
	через 12 мес	0,40 [0,37; 0,47]	0,34 [0,33; 0,40]	U=134, p=0,05
Оценка значимости динамических изменений А ТК, см/с,		$\chi^2=0,02$, p=0,9	$\chi^2=12,65$, p=0,002	Критерий Фридмана
ТДТК Em, см/с	через 3 мес	0,11 [0,12; 0,13]	0,11 [0,10; 0,13]	U=518, p=0,16
	через 6 мес	0,12 [0,10; 0,12]	0,12 [0,12; 0,15]	U=156,5, p=0,11
	через 12 мес	0,12 [0,10; 0,12]	0,13 [0,12; 0,15]	U=184, p=0,38
Оценка значимости динамических изменений ТДТК Em, см/с		$\chi^2=5,71$, p=0,01	$\chi^2=2,42$, p=0,03	Критерий Фридмана
ТДМК Am, см/с	через 3 мес	0,17 [0,14; 0,37]	0,12 [0,12; 0,14]	U=399, p=0,006
	через 6 мес	0,15 [0,15; 0,17]	0,12 [0,12; 0,14]	U=83, p=0,001
	через 12 мес	0,15 [0,15; 0,16]	0,14 [0,12; 0,15]	U=139,5, p=0,044
Оценка значимости динамических изменений ТДМК Am,		$\chi^2=1,64$, p=0,44	$\chi^2=9,29$, p=0,01	Критерий Фридмана
ТК Em/Am	через 3 мес	0,75 [0,71; 0,79]	0,78 [0,76; 1,10]	U=541,5 p=0,025
	через 6 мес	0,85 [0,81; 0,92]	1,00 [0,81; 1,16]	U=135, p=0,04
	через 12 мес	0,90 [0,68; 0,91]	0,90 [0,86; 1,25]	U=157,5, p=0,12
Оценка значимости динамических изменений ТК Em/Am,		$\chi^2=7,02$, p=0,03	$\chi^2=9,56$, p=0,008	Критерий Фридмана
СДЛА, мм.рт.ст	через 3 мес	30,0 [29,8; 31,3]	37,0 [34,7; 38,7]	U=335,5, p<0,001
	через 6 мес	31,0 [30,6; 32,5]	35,0 [33,4; 36,2]	U=107, p=0,004
	через 12 мес	31,0 [30,6; 32,3]	32,0 [31,6; 34,0]	U=78, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений, мм.рт.ст		$\chi^2=4,18$, p=0,012	$\chi^2=2,07$, p=0,33	Критерий Фридмана

Примечание: КДР ПЖ, мм - конечный диастолический размер правого желудочка; E и A ТК, см/с – скорости трансстрикуспидального потока; ТДТК Em, см/с – ранняя диастолическая скорость латерального фиброзного кольца трикуспидального клапана; ТДМК Am, см/с –

поздняя диастолическая скорость медиального фиброзного кольца митрального клапана; $TK\ E_m/A_m$ - отношения пиковых диастолических скоростей на латеральном фиброзном кольце трикуспидального клапана; СДЛА, мм рт ст – систолическое давление в легочной артерии.

У пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й через 6 и 12 месяцев после заболевания сохранялось увеличение систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Причем СДЛА через 3 месяца после заболевания у пациентов КТ 3-4 превышало таковые 1-й группы – в 1,23 [1,11; 1,30] раза ($U=333,5$, $p<0,0001$) и составило 37мм рт. ст., что характеризует увеличение систолического давления в легочной артерии. В динамике отмечается снижение систолического давления в легочной артерии у больных с КТ 3-4 (табл.19).

Таким образом, при динамическом обследовании в обеих группах выявлено улучшение некоторых показателей, характеризующих диастолическое наполнение желудочков сердца, снижалось систолическое давление в легочной артерии у больных 2-й группы.

Далее проведена оценка деформации миокарда правого желудочка на контрольных визитах у больных после COVID-19.

При анализе глобального эндокардиального систолического стрейна ПЖ было отмечено достоверное увеличение данного параметра в обеих группах в динамике через 6 месяцев (табл. 20).

Таблица 20

Показатели продольной деформации на контрольных визитах
(Медиана [25й; 75й перцентили])

Параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика, критерий Манна-Уитни
		Группа 1	Группа 2	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
RV FWS (%)	Через 3 мес	-23,3 [-20,4;-25,9]	-22,6 [-18,4;-24,7]	$U=462$, $p=0,041$
	Через 6 мес	-24,6 [-21,1;-27,5]	-24,2 [-21,4;-25,6]	$U=605$, $p=0,06$
Оценка значимости динамических изменений		$p<0,0001$	$p<0,0001$	Критерий Вилкоксона

Параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика, критерий Манна-Уитни
		Группа 1	Группа 2	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
Продольная деформация межжелудочковой перегородки				
Верхушечный сегмент (%)	Через 3 мес	-21,5 [-20,9; -22,7]	-22,0 [-21,3; -22,6]	U=504,5, p=0,12
	Через 6 мес	-23,0 [-22,3; -24,2]	-23,0 [-22,4; -23,8]	U=625, p=0,83
Оценка значимости динамических изменений		p<0,0001	p=0,003	Критерий Вилкоксона
Продольная деформация свободной стенки правого желудочка				
Базальный сегмент (%)	Через 3 мес	-27,3 [-22,4; -30,5]	-24,1 [-20,4; -27,5]	U=378,5, p<0,0001
	Через 6 мес	-27,6 [-23,1; -30,1]	-24,1 [-20,4; -27,5]	U=381, p<0,0001
Оценка значимости динамических изменений		p<0,0001	p=0,2	Критерий Вилкоксона
Средний сегмент (%)	Через 3 мес	-25,3 [-21,8; -28,2]	-24,5 [-21,8; -26,2]	U=117, p<0,0001
	Через 6 мес	-26,6 [-23,5; -29,8]	-25,9 [-23,1; -28,7]	U=158, p<0,0001
Оценка значимости динамических изменений		p<0,0001	p<0,0001	Критерий Вилкоксона
Верхушечный сегмент (%)	Через 3 мес	24,3 [-20,4; -27,6]	-24,2 [-17,1; -26,7]	U=104, p<0,0001
	Через 6 мес	-24,8 [-20,1; -28,8]	-22,7 [-19,4; -28,1]	U=56, p<0,0001
Оценка значимости динамических изменений		p<0,0001	p<0,0001	Критерий Вилкоксона
Продольная деформация межжелудочковой перегородки				
Базальный сегмент (%)	Через 3 мес	-18,0 [-17,6; -19,0]	-15,0 [-16,1; -18,0]	U=22, p<0,0001
	Через 6 мес	-18,1 [-17,0; -19,1]	-17,5 [-15,25; 19,75]	U=196, p<0,0001
Оценка значимости динамических изменений		p=0,015	p<0,0001	Критерий Вилкоксона
Средний сегмент (%)	Через 3 мес	-21,0 [-20,5; -21,8]	-19,0 [-18,0; -19,9]	U=475,5, p=0,06
	Через 6 мес	-19,0 [-17,8; -29,2]	-18,0 [-16,8; -20,3]	U=490, p=0,08
Оценка значимости динамических изменений		p<0,0001	p=0,025	Критерий Вилкоксона

Примечание: RV FWS – глобальный систолический стрейн правого желудочка.

При оценке сегментарного систолического стрейна в базальном сегменте межжелудочковой перегородки данный показатель был ниже у пациентов 2-ой группы через 6 месяцев после COVID-19, чем у пациентов 1-ой группы.

Были изучены параметры гепатолиенального кровотока на контрольных визитах. Диаметр НПВ у больных 2-й группы уменьшился в динамике через 12 месяцев на 9,6% (табл. 21). При изучении диаметра НПВ в динамике через 6 и 12 месяцев между группами достоверной разницы выявлено не было (табл. 21).

Диаметр селезеночной вены был наибольший во 2-й группе через 6 и 12 месяцев после заболевания (табл. 21). Размер селезенки также был наибольший у больных с КТ 3-4 через 6 и 12 месяцев, между тем значение размера площади селезенки во 2-й группе через год после заболевания уменьшилось на 10,7%, $\chi^2=5,24$, $p=0,006$.

Таблица 21

Параметры гепатолиенального кровотока на контрольных визитах

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни
		1 группа	2 группа	
		КТ 1-2	КТ3-4	
Диаметр НПВ, мм	через 3 мес	18,0 [17,7; 19,1]	21,0 [20,4; 22,7]	U=621, p=0,08
	через 6 мес	18,0 [17,7; 18,8]	20,0 [18,0; 20,4]	U=186,5, p=0,4
	через 12 мес	18,0 [17,7; 18,7]	19,0 [16,9; 19,3]	U=175,5, p=0,23
Оценка значимости динамических изменений диаметра НПВ, мм,		$\chi^2=2,64$, p=0,27	$\chi^2=10,86$, p=0,001	Критерий Фридмана
VCB, см/с	через 3 мес	20,0 [17,4; 20,4]	20,0 [16,3; 20,4]	U=321, p=0,02
	через 6 мес	19,0 [17,4; 2,3]	20,0 [17,3; 21,0]	U=162,5, p=0,14
	через 12 мес	19,0 [17,8; 21,1]	21,0 [18,5; 22,4]	U=151,5, p=0,08
Оценка значимости динамических изменений VCB, см/с,		$\chi^2=0,64$, p=0,073	$\chi^2=5,86$, p=0,005	Критерий Фридмана

Исследуемые параметры		Исследуемые группы		Тестовая статистика, Манна-Уитни
		Группа 1	Группа 2	
		КТ 1-2	КТ 3-4	
DCB, мм	через 3 мес	5,3 [5,0; 6,2]	6,7 [6,2; 7,1]	U=159, p<0,001
	через 6 мес	5,0 [5,0; 6,1]	6,4 [6,3; 6,8]	U=59, p<0,001
	через 12 мес	5,0 [5,0; 5,9]	6,4 [6,2; 6,7]	U=77, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений DCB, мм		$\chi^2=0,78$, p=0,68	$\chi^2=8,46$, p=0,005	Критерий Фридмана
Площадь селезенки, см ²	через 3 мес	40,0 [38,6; 46,3]	47,0 [42,4; 48,1]	U=240,0, p=0,002
	через 6 мес	39,0 [36,6; 42,8]	42,3 [36,1; 44,3]	U=132,0, p=0,029
	через 12 мес	39,0 [36,3; 42,7]	42,0 [39,7; 45,2]	U=127,0, p=0,02
Оценка значимости динамических изменений S сел,		$\chi^2=10,69$, p=0,005	$\chi^2=5,24$, p=0,006	Критерий Фридмана
VBB, см/с	через 3 мес	19,0 [18,6; 22,5]	21,0 [19,5; 23,3]	U=475,0, p=0,06
	через 6 мес	19,0 [8,6; 22,5]	19,0 [18,6; 22,6]	U=201,0, p=0,66
	через 12 мес	21,0 [19,7; 23,4]	19,0 [18,6; 23,4]	U=210,0, p=0,8
Оценка значимости динамических изменений VBB, см/с		$\chi^2=2,31$, p=0,32	$\chi^2=8,41$, p=0,015	Критерий Фридмана
DBB, мм	через 3 мес	10,0 [9,4; 10,4]	11,0 [10,0; 11,0]	U=525, p=0,018
	через 6 мес	10,0 [9,4; 10,3]	10,5 [9,8; 10,8]	U=130, p=0,03
	через 12 мес	10,0 [9,4; 10,3]	10,0 [9,7; 10,7]	U=170,5, p=0,22
Оценка значимости динамических изменений DBB, мм		$\chi^2=3,6$, p=0,016	$\chi^2=10,66$, p=0,005	Критерий Фридмана
КВР печени, см	через 3 мес	13,2 [12,9; 13,5]	15,5 [14,1; 16,0]	U=238, p<0,001
	через 6 мес	13,1 [12,78; 13,3]	14,6 [14,2; 15,7]	U=55,5, p<0,001
	через 12 мес	12,8 [12,8; 13,5]	14,7 [13,7; 15,5]	U=52,5, p<0,001
Оценка значимости динамических изменений КВР печени, см,		$\chi^2=25,19$, p<0,001	$\chi^2=17,2$, p=0,005	Критерий Фридмана

Примечание к таблице 21: Диаметр НПВ, мм - диаметр нижней полой вены, VCB, см/с – скорость в селезеночной вене, DCB, мм – диаметр селезеночной вены, Площадь селезенки, см² – площадь селезенки, VVB, см/с – скорость в воротной вене, DBB, мм – диаметр воротной вены, КВР печени, см- косой вертикальный размер правой доли печени.

Косой вертикальный размер правой доли печени через 6 и 12 месяцев после заболевания во 2-й группе был выше такового 1-й группы, однако данный параметр находился в пределах допустимой величины.

Таким образом, у пациентов после перенесенной COVID-19 - ассоциированной пневмонии через 3 месяца были выявлены признаки постковидной кардиомипатии, которые проявлялись нарушением диастолической функции правого желудочка в сочетании с легочной гипертензией, снижением глобального эндокардиального систолического стрейна правого желудочка. Через 6 месяцев после заболевания у пациентов в изучаемых группах улучшаются функциональные показатели правого желудочка (диастолическое наполнение правого желудочков, глобальный систолический стрейн ПЖ), у больных с тяжелым течением заболевания КТ 3-4 снижается систолическое давление в легочной артерии, уменьшается диаметр нижней полой, селезеночной вен и площадь селезенки. Через 12 месяцев у пациентов после COVID-19 ассоциированной пневмонии существенно улучшается диастолическая функция правого желудочка.

Учитывая вышеперечисленные данные появился интерес выявить частоту встречаемости развития дисфункции правых отделов сердца через 3, 6 и 12 месяцев у больных перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию и установить клинические и прогностические критерии ее развития.

3.7. Дисфункция правых отделов сердца у пациентов через 3, 6 и 12 месяцев после COVID-19 - ассоциированной пневмонии

Был сделан анализ количества пациентов с формированием дисфункции правого желудочка через 3 месяца после заболевания. Установлено, что всего у 24

(32%) пациентов из общего количества больных отмечалось нарушение диастолической функции правого желудочка, у большинства из этих больных также была выявлена легочная гипертензия (54%) и нарушение глобального эндокардиального систолического стрейна правого желудочка (58%). При этом чаще дисфункция ПЖ развивается у пациентов со степенью поражения легких КТ3-4 ($F=0,04$, $p<0,05$), (табл. 17). Также необходимо отметить, что у 10 (40,2%) пациентов с дисфункцией правого желудочка выявлена также дилатация нижней полой, селезеночной вен и увеличение размера селезенки, в основном данные нарушения встречались у представителей со степенью поражения легких КТ 3-4 ($F=0,02$, $p<0,05$).

Таблица 22

Проявления дисфункции правых отделов сердца у больных после COVID-19 - ассоциированной пневмонии через 3, 6 и 12 месяцев

		Группы		Тестовая статистика, χ^2
		1 группа, КТ 1-2	2 группа, КТ 3-4	
Дисфункция правых отделов сердца		через 3 месяца		Всего: 32% (24/74)
		33% (8/24)	66% (16/24)	$F=0,04$ $p<0,05$
		через 6 месяцев		Всего: 12% (9/74)
		22% (2/9)	77% (7/9)	$F=0,007$ $p<0,05$
		через 12 месяцев		Всего: 6% (5/74)
		0% (0/5)	100% (5/5)	$F=0,07$ $p>0,05$
Оценка значимости динамических изменений		$Q=11,14$, $st=2$, $p=0,004$	$Q=18,2$, $st=2$, $p<0,001$	Критерий Кокрена
Диастолическая дисфункция правого желудочка	Через 3 месяца	Всего: 100% (24/24)		
		100% (8/8)	100% (16/16)	NaN
	Через 6 месяцев	Всего: 100% (9/9)		
		100% (2/2)	100% (7/7)	NaN
	Через 12 месяцев	Всего: 100% (5/5)		
		0% (0/5)	100% (5/5)	$F=0,05$ $p>0,05$
Оценка значимости динамических изменений		$Q=11,14$, $st=2$, $p=0,004$	$Q=18,2$, $st=2$, $p<0,001$	Критерий Кокрена

Легочная гипертензия	Через 3 месяца	Всего: 54% (13/24)		
		38,4% (5/13)	61,5% (8/13)	$\chi^2=0,61$ $p=0,43$
	Через 6 месяцев	Всего: 44% (4/9)		
		11% (1/9)	33% (3/9)	F=0,07 $p>0,05$
	Через 12 месяцев	Всего: 20% (1/5)		
		0% (0/1)	100% (1/1)	F=0,06 $p>0,05$
Оценка значимости динамических изменений		Q=8,0, st=2, P=0,02	Q=11,14, st=2, p= 0,004	Критерий Кокрена
Глобальный систолический стрейн	Через 3 месяца	Всего: 58,3% (14/24)		
		35,7% (5/14)	64% (9/14)	$\chi^2=0,22$, $p=0,03$
	Через 6 месяцев	Всего: 11% (1/9)		
		0% (0/1)	100% (1/1)	F=0,06 $p>0,05$
	Через 12 месяцев	Всего: 0% (0/5)		
		0% (0/0)	0% (0/0)	NaN
Оценка значимости динамических изменений		Q=11,6, st=2, p=0,004	Q=16,8, st=2, p<0,009	Критерий Кокрена
Увеличение КДР ПЖ (31 и >), мм Увеличение ИО ПП 28 и >), мл/м ²	Через 3 месяца	Всего: 46% (11/24)		
		18% (2/11)	81,8% (9/11)	F=0,03 $p<0,05$
Ремоделирование гепатолиенального кровотока через 3 месяца		Всего: 45,8% (11/24)		
		18% (2/11)	82% (9/11)	F=0,02 $p<0,05$
Увеличение диаметра НПВ (≥ 21 мм)		82% (9/11)		
		18% (2/11)	63% (7/11)	F=0,03 $p<0,05$
Увеличение диаметра СВ (≥ 6 мм)		22% (2/11)		
		0% (0/2)	100% (2/2)	F=0,12 $p>0,05$
Увеличение размеров селезенки		33% (5/11)		
		0% (0/3)	100% (5/5)	F=0,32 $p>0,05$

Примечание: D НПВ, мм – диаметр нижней полой вены, D СВ, мм – диаметр селезеночной вены.

При динамическом обследовании через 6 месяцев после коронавирусной инфекции параметры правых отделов сердца и гепатолиенального кровотока у пациентов в изучаемых группах нормализовались (не превышали референсные значения). Показатели диастолической функции правого желудочка нормализуются через 6 месяцев у 62% пациентов, а через 1 год у 79,1% больных. Нарушение диастолической функции левого желудочка через 6 месяцев регистрировалось только у 2 пациентов с КТ 3-4, а через 12 месяцев ни у кого из обследованных выявлено не было. Легочная гипертензия у пациентов с дисфункцией правого желудочка через 6 месяцев сохраняется у 44% пациентов, а через 12 месяцев у 20% больных. Снижение глобального систолического стрейна ПЖ через 6 месяцев выявлено у 11% пациентов, а через год у всех обследованных данный показатель нормализовался.

Таким образом, при динамическом обследовании через 6 месяцев после заболевания подострая постковидная кардиомиопатия сохранялась у 9 (12%) больных ($F=0,007$, $p<0,05$) (из них 5 пациентов на амбулаторном этапе не принимали антикоагулянты назначенные после выписки из стационара). Через 12 месяцев только у 5 (6%) пациентов с КТ 3-4 ($F=0,07$, %) $p>0,05$) была диагностирована постковидная кардиомиопатия.

3.8. Клинические маркеры дисфункции правых отделов сердца

Нами также был проведен подробный анализ клинических, анамнестических, антропометрических данных пациентов у которых установлена дисфункция правых отделов сердца (табл. 23). Было показано, что клиническими маркерами ассоциированными с развитием дисфункции: мужской пол мужской пол (75% мужчин, против 25% % женщин, $p<0,001$), увеличение числа сердечных сокращений ($ЧСС \geq 90$ уд/мин 79% пациентов, против 21% больных, $p<0,001$), необходимость длительного лечения в стационаре (более 20 дней – 75% пациентов, против 25% больных, $p=0,014$).

Клинические маркеры развития дисфункции правых отделов сердца

Клинические маркеры		ДПОС	
		32% (24/74)	
Пол	жен	25% (6/24)	
	муж	75% (18/24)	
		$\chi^2=12, p<0,001$	
ЧСС (уд/мин)	≤ 89	20% (5/24)	
	≥ 90	79% (19/24)	
		$\chi^2=16, p<0,001$	
Длительность лечения	< 20 дней	21% (5/24)	
	>20 дней	79% (19/24)	
		$\chi^2=16, p<0,001$	

Примечание: ЧСС, уд/мин – число сердечных сокращений; ДПОС – дисфункция правых отделов сердца.

Таким образом, клиническими маркерами развития дисфункции правых камер сердца после коронавирусной инфекции являются: мужской пол, тахикардия (частота сердечных сокращений ≥ 90 уд/мин), а также длительность лечения в стационаре (более 20 дней).

3.9. Прогностическое значение кардиогемодинамических нарушений у больных перенесших COVID-19

3.9.1. Характер корреляционных взаимосвязей между морфофункциональными параметрами миокарда, некоторыми клиническими данными и показателями гепатолиенального кровотока

Нами был изучен характер корреляционных взаимосвязей между морфофункциональными параметрами миокарда, некоторыми клиническими параметрами и показателями гепатолиенального кровотока.

Установлены корреляционные взаимосвязи между уровнем систолического давления в легочной артерии и показателем, характеризующим отношение диастолических скоростей изученном на медиальном фиброзном кольце митрального клапана (E_m/A_m МК) ($\rho=0,45$); скоростью в СВ (V СВ см/с) ($\rho=0,50$), систолической скоростью движения фиброзного кольца трехстворчатого клапана (S_m ПЖ) ($\rho=0,54$), косым вертикальным размером правой доли печени ($\rho=0,47$) (табл. 24).

Таблица 24

Оценка корреляционной взаимосвязи между параметром систолического давления в легочной артерии и кардиогемодинамическими показателями

Способ расчета	Коэффициент Корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
E_m/A_m МК	0,45	$p = 0,008$
Объем ЛП	-0,58	$p < 0,001$
V СВ см/с	0,50	$p < 0,001$
S_m ПЖ	0,54	$p = 0,02$
КВР печени, см	0,47	$p = 0,006$

Примечание: E_m/A_m МК - отношение пиковых диастолических скоростей на фиброзном кольце митрального клапана; Avg ЛЖ - продольная систолическая функция левого желудочка; $V_{СВ}$, см/с – скорость в селезеночной вене; S_m ПЖ - систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана; КВР печени, см- косой вертикальный размер правой доли печени.

Выявлена обратная взаимосвязь между конечным диастолическим размером правого желудочка (КДР ПЖ) и параметром тканевого Допплера, систолической скоростью движения латерального фиброзного кольца митрального клапана (S_m , ФК МК) ($\rho -0,48$); прямые связи между КДР ПЖ и отношением диастолических скоростей трансмитрального потока (E/A МК) ($\rho = 0,74$), а также с показателем продольной систолической функцией левого желудочка (Avg) ($\rho=0,52$), фракцией выброса ЛЖ ($\rho=0,9$) (табл. 25).

А также выявлены прямые связи между КДР ПЖ и скоростью потока НПВ ($\rho=0,66$), селезеночной вены ($\rho=0,78$) и ее диаметром ($\rho=0,48$).

Оценка корреляционной взаимосвязи между конечным диастолическим размером правого желудочка (КДР ПЖ, мм) и кардиогемодинамическими параметрами

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
Sm, ФК МК, см/с	-0,48	$p < 0,001$
E/A МК	0,74	$p = 0,004$
Avg ЛЖ	0,52	$p = 0,13$
ФВ ЛЖ, %	0,90	$p = 0,02$
V НПВ см/с	0,66	$p = 0,014$
V СВ см/с	0,78	$p = 0,01$
D CD, мм	0,48	$p = 0,04$

Примечание: Sm, ФК МК, см/с - систолической скоростью движения латерального фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплере; E/A МК – отношение диастолических скоростей трансмитрального потока; Avg ЛЖ - продольная систолическая функция левого желудочка; ФВ ЛЖ, % - фракция выброса левого желудочка; V НПВ см/с - скорость кровотока в нижней полой вене; VCB, см/с – скорость в селезеночной вене; D CD, мм – диаметр селезеночной вены.

Выявлена обратная связь между систолической скоростью на фиброзном кольце трикуспидального клапана, характеризующая его систолическую функцию и давлением в ЛА ($\rho = -0,48$).

Кроме этого, отмечена обратная взаимосвязь показателей тканевого доплера Sm и отношением диастолических скоростей на медиальном фиброзном кольце митрального клапана (Em/Am) ($\rho = 0,50$); и прямая связь с параметром, характеризующим давление наполнения ЛЖ (E/Em).

Отрицательная взаимосвязь между систолической функцией на фиброзном кольце трехстворчатого клапана со скоростью в селезеночной вене ($\rho = -0,56$) (табл. 26).

Оценка корреляционной взаимосвязи между систолической скоростью движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (S_m , ФК ТК, см/с) и кардиогемодинамическими показателями

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
Р в ЛА мм рт ст	-0,48	$p < 0,001$
Em/Am МК	0,50	$p = 0,006$
Е/Em ЛЖ	-0,56	$p = 0,018$
V СВ см/с	-0,56	$p = 0,17$

Примечание: Р в ЛА мм рт ст - давление в легочной артерии; Em/Am МК - отношение пиковых диастолических скоростей на фиброзном кольце митрального клапана; Е/Em ЛЖ - давление наполнения левого желудочка; V СВ, см/с – скорость в селезеночной вене.

Установлена взаимосвязь между отношением диастолических скоростей транстрикуспидального потока на трикуспидальном клапане со скоростью в селезеночной вене ($\rho = 0,48$), в НПВ ($\rho = 0,41$). Так же, прямая связь между отношением диастолических скоростей Е/А на ТК с конечным диастолическим размером левого предсердия ($\rho = 0,54$).

Отрицательная корреляционная связь отмечается между отношением диастолических скоростей на ТК с площадью селезенки ($\rho = -0,55$), диаметром ($\rho = -0,64$) и скоростью ($\rho = -0,74$) в воротной вене, размером правой доли печени ($\rho = -0,57$) (табл. 27).

Оценка корреляционной взаимосвязи между параметром отношения диастолических скоростей на трехстворчатом клапане (Е/А ТК) и кардиогемодинамическими показателями

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
Р в ЛА мм рт ст	0,42	$p = 0,014$
V СВ см/с	0,48	$p = 0,07$
S селезенки, см ²	-0,55	$p = 0,05$

Продолжение таблицы 27

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
D ВВ, мм	-0,64	$p = 0,004$
Avg ЛЖ	-0,74	$p < 0,001$
V ВВ см/с	-0,74	$p = 0,026$
V НПВ см/с	0,41	$p = 0,03$
КДР ЛП, мм	0,54	$p = 0,13$
КВР печени, см	-0,57	$p = 0,05$

Примечание: P в ЛА мм рт ст - давление в легочной артерии; VCB, см/с – скорость в селезеночной вене; S селезенки, см² - площадь селезенки; D CD, мм – диаметр селезеночной вены; Avg ЛЖ - продольная систолическая функция левого желудочка; V ВВ см/с – скорость воротной вены; V НПВ см/с - скорость кровотока в нижней полой вены; КДР ЛП, мм – конечный диастолический размер левого предсердия; КВР печени, см - косой вертикальный размер правой доли печени.

Повышенное давление в легочной артерии было взаимосвязано с НИВЛ в анамнезе ($p = 0,3$). Выявлена отрицательная связь между легочной гипертензией (ЛГ) и насыщением гемоглобина кислородом ($p = 0,009$). А так же, показана умеренная связь между ЛГ и степенью поражения легких по данным КТ ОГК ($p = 0,3$) (табл. 28).

Таблица 28

Оценка корреляционной взаимосвязи между параметром легочной гипертензии (P в ЛА мм рт. ст.) и клиническими показателями

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
КТ ОГК, %	0,30	$p = 0,01$
Sat, %	-0,34	$p = 0,009$
НИВЛ	0,42	$p < 0,001$

Примечание: КТ ОГК, % - процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК; Sat, % - сатурация крови; ИМТ, НИВЛ – не инвазивная вентиляция легких.

Были выявлены корреляционные взаимосвязи с между конечным диастолическим размером правого желудочка и объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК ($p = 0,45$), НИВЛ ($p = 0,52$), насыщением гемоглобина

кислородом ($p=0,002$), уровнем аспаратаминотрансферазы на момент заболевания ($p<0,001$), индексом массы тела ($p<0,001$) (табл. 29).

Таблица 29

Оценка корреляционной взаимосвязи между конечным диастолическим размером правого желудочка (КДР ПЖ, мм) и клиническими параметрами

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
КТ ОГК, %	0,45	$p < 0,001$
НИВЛ	0,52	$p < 0,001$
Sat, %	-0,36	$p = 0,002$
АСТ, МЕ/л	0,45	$p < 0,001$
ИМТ, кг/м	0,48	$p < 0,001$

Примечание: КТ ОГК, % - процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии; Sat, % - сатурация крови; ИМТ, кг/м – индекс массы тела; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких; АСТ, МЕ/л – аспаратаминотрансфераза.

Установлены взаимосвязи между размером правой доли печени и объём поражения легочной ткани, насыщением гемоглобина кислородом, НИВЛ показателем АСТ (табл. 30).

Таблица 30

Оценка корреляционной взаимосвязи между размером правой доли печени (КВР печени, см) и клиническими параметрами

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
КТ ОГК, %	0,5	$p < 0,001$
V НПВ см/с	-0,3	$p = 0,01$
Sat, %	-0,42	$p < 0,001$
НИВЛ	0,53	$p < 0,001$
АСТ, МЕ/л	0,51	$p < 0,001$

Примечание: КТ ОГК, % - процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК; V НПВ см/с - скорость кровотока в нижней полой вене; Sat, % - сатурация крови; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; АСТ, МЕ/л – аспаратаминотрансфераза.

Размер селезенки при корреляционном анализе имел взаимосвязь с размером правой доли печени ($\rho = 0,43$), а также уровнем АСТ ($P=0,35$) (табл. 31).

Таблица 31

Оценка корреляционной взаимосвязи между размером селезенки (S селезенки, см²) и клиническими параметрами

Способ расчета	Коэффициент корреляции ρ Спирмана	Статистическая значимость, p
КВР печени, см	0,43	$p < 0,001$
АСТ, МЕ/л	0,35	$p = 0,006$

Примечание: КВР печени, см - косой вертикальный размер правой доли печени; АСТ, МЕ/л – аспаратаминотрансфераза.

Таким образом можно сделать вывод, что повышенное давление в ЛА может сопровождаться нарушением функции ЛЖ, ПЖ и ремоделированием гепатолиенального кровотока. В свою очередь ЛГ зависит от объёма поражения легких при коронавирусной инфекции, ИМТ пациентов, а также некоторых кардиогемодинамических данных. А ремоделирование и дисфункция правого желудочка, вероятно способствует нарушению функции ЛЖ через межжелудочковое взаимодействие, а также влияет на ремоделирование гепатолиенального кровотока в том числе печень и селезенку.

3.9.2. Прогнозирование развития дисфункции правых отделов сердца у больных, перенесших коронавирусную инфекцию

Для определения независимых предикторов развития дисфункции правых отделов сердца у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В математическую

модель было включено 52 параметра (некоторые клинические, биохимические параметры крови, антропометрические данные). В результате регрессионный анализ показал, что наиболее тесно связанным с прогнозом развития дисфункции правых камер сердца у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию из клинических маркеров оказались возраст, ИМТ, процент поражения легких по данным КТ ОГК, потребность в НИВЛ во время лечения (табл. 32).

Таблица 32

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития дисфункции правых отделов сердца

Показатель	Относительный риск [95% ДИ]	Значимость
Возраст, год	0,11[1,0;1,15]	0,08
КТ ОГК, %	1,07 [0,72;1,3]	0,8
ИМТ, кг/м	1,07 [0,94;1,1]	0,7
НИВЛ	1,07 [1;1,13]	0,12

Примечание: КТ ОГК, % - процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК; ИМТ, кг/м – индекс массы тела; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких.

Таким образом, уравнение логистической регрессии для выявления вероятности развития дисфункции у пациентов, после коронавирусной инфекции может быть представлено следующим образом:

$$DF = \frac{1}{1 + e^{5,41 - 0,009 \times \text{КТ} - 1,276 \times \text{НИВЛ} + 0,04 \times \text{ИМТ} - 0,113 \times \text{Воз}}}$$

Для оценки качества математической модели проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой.

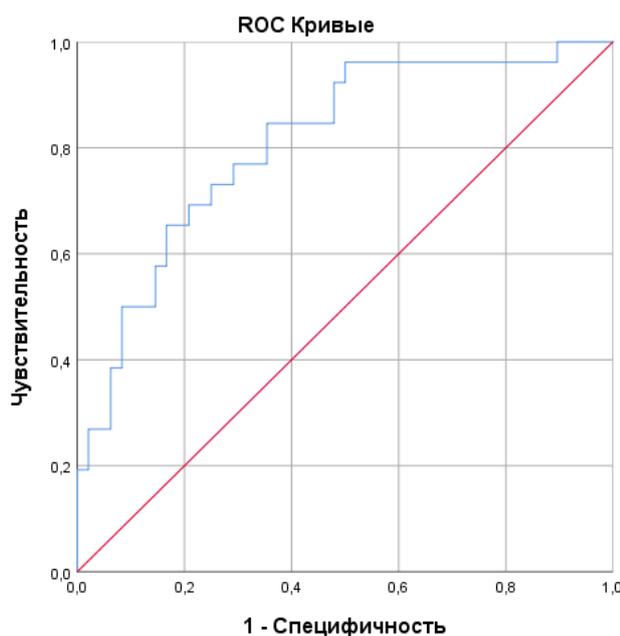


Рисунок 4. ROC-кривая математической модели прогнозирования развития дисфункции правых отделов сердца, построенная методом логистической регрессии.

Для этой ROC-кривой математической модели прогнозирования качество ровняется $ROC-AUC=0,798$ [95% CI 0,692 - 0,904], $p<0,001$, т.е. хорошее. Разработанная модель обладает чувствительностью равной 81%, специфичностью – 73%.

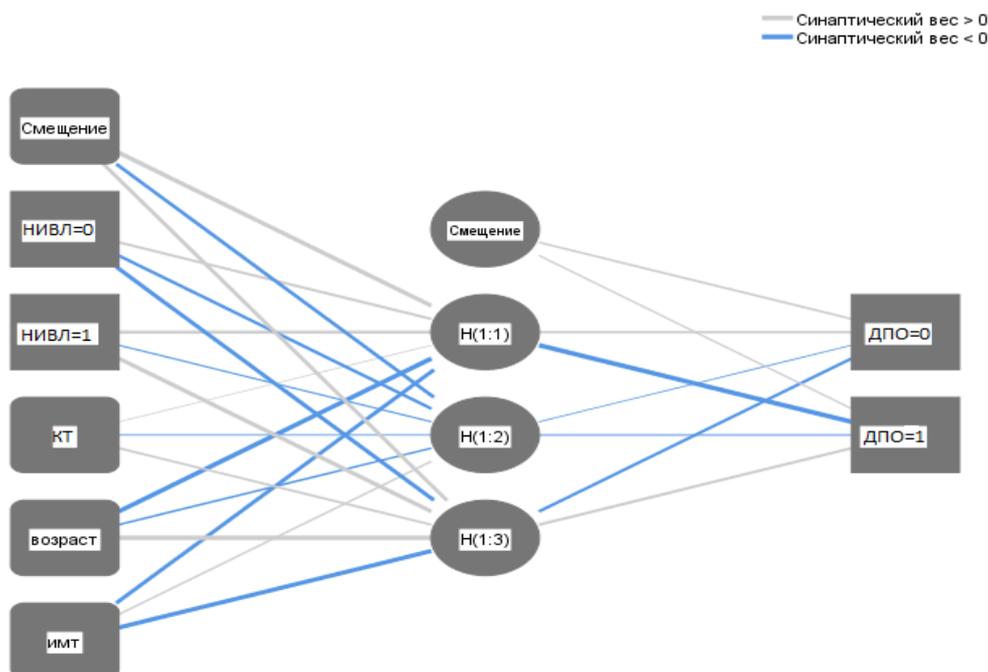
Таким образом, проведение многофакторного пошагового регрессионного анализа позволило выявить независимые предикторы раннего развития дисфункции правых отделов сердца у больных перенесших COVID-19.

Учитывая эти данные, нами была создана нейросеть.

3.9.3. Нейросеть прогнозирования развития дисфункции правых отделов сердца у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Модель прогноза выполнена с помощью процедуры многослойного перцепторна, которая позволяет создать модель развития дисфункции на основе выбранных значений (возраст, пол, ИМТ, процент поражения КТ ОГК, наличие неинвазивной вентиляции легких в анамнезе). Многослойная нейросеть относится к сетям прямого распределения. В основе работы таких сетей лежит постепенное

распространение входного сигнала данных между слоями, итоговый результат определяется как разность между ответами каждого из слоев. Чем больше слоев в сети, тем выше точность. В данную нейросеть входило 5 нейронов, входными нейронами выступали статистически значимые параметры исследования (возраст, пол, ИМТ, процент поражения КТ ОГК, наличие неинвазивной вентиляции легких во время лечения). Далее созданы 2 скрытых слоя, учитывая число входных нейронов и с помощью автоматического выбора было выбрано оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 4 и 3. Прогнозируемый исход этой нейросети наличие дисфункции правых отделов (ДПО=1) и отсутствие (ДПО=0). Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях использовалась сигмоидная функция активации. 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). В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 2 целевые (зависимые) переменные (ДПО есть/нет). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 5.



Функция активации скрытого слоя: Гиперболический тангенс

Функция активации выходного слоя: Softmax

Рисунок 5. Структура многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать развитие дисфункции правых отделов сердца

Примечание к рисунку 5: ДПО – дисфункция правый отделов; КТ ОГК, % - процент поражения легочной ткани по данным КТ ОГК; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких; ИМТ, кг/м – индекс массы тела.

Точность прогноза разработанной модели составила 88%: чувствительность – 72 %, специфичность – 82 %, площадь подкривой (AUC) = 0,88 (95% ДИ 0,74 - 0,95, $p < 0,001$) (рис. 6). Учитывая точность прогноза можно сделать вывод, что разработанная нейронная сеть обладает достаточным функционалом. Информативность нейросетевого анализа данных в прогнозировании дисфункции правых камер сердца представлена ROC-анализом.

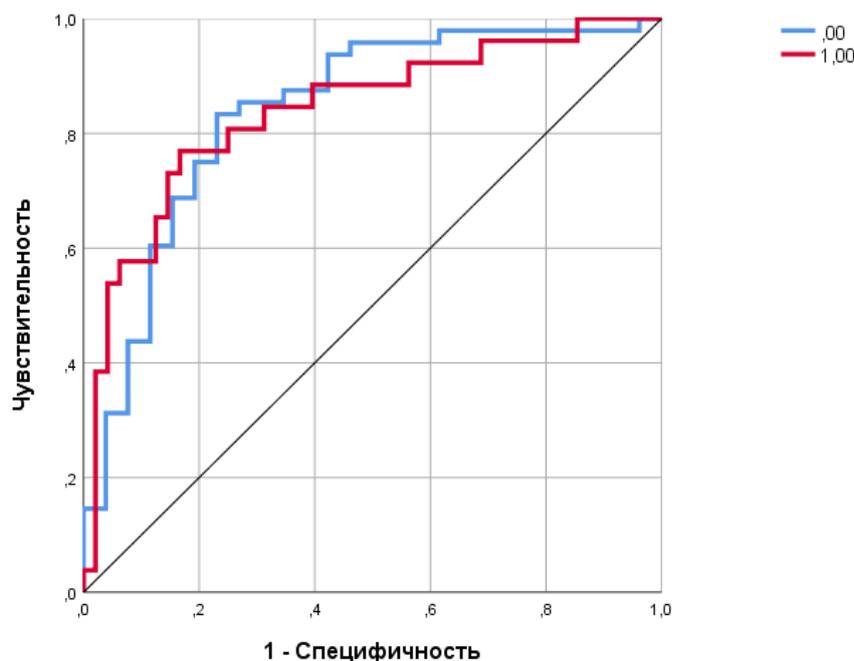


Рисунок 6. ROC-анализ вероятности диагностики дисфункции правых отделов сердца на основании нейросети.

3.9.4 Клинический пример №1

Пациент В. 45 лет, переболел в октябре 2020 года коронавирусной инфекцией осложненной внебольничной пневмонией, процент поражения легочной ткани 70%. Исход благоприятный – отмечает улучшение самочувствия.

Из анамнеза жизни: хронические заболевания, ЧМТ, оперативные вмешательства, кровотечения в анамнезе отрицает, не курил в течении последних 5 лет.

Основной диагноз: Новая коронавирусная инфекция, подтверждённая, среднетяжелая форма.

Осложнение: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение. КТ 3, ДН 0-1.

В схему лечения вошли следующие препараты:

- Tab. Hydrochloroquine 0,2 по схеме;
- Sol. Ceftriaxoni 1.0 + Sol. NaCl 0.9% - 10.0 в/в медленно струйно;
- Tab. Ambroxoli 30 mg по 1т 3 р/д, per os после еды;
- Tab. Paracetamoli 500 mg при повышении температуры тела выше 38°C;
- Sol. Dexamethasone 0.008 mg + Sol. Natrii chloride 0.9% - 200.0 1 раз в день, внутривенно капельно;
- Sol. Paracetamoli sodii 4240 ед п/к 1 р/д вечером;
- Неинвазивная вентиляция легких.

Стационарное лечение проводилось в течении 30 дней.

После выписки из стационара рекомендовано продолжить прием Tab. Revaxobani 25mg вечером в течении 3 месяцев.

В исследование в рамках научной работы приглашен через 3 месяца после инфицирования COVID-19.

На момент исследования предъявляет жалобы на одышку при физической нагрузке (по шкале mMAS, легкая – 1 степень), перебои в работе сердце, частый пульс (ЧСС более 90 уд/мин), утомляемость (по шкале FAS – умеренная), высокое чувство тревоги (по шкале HADS – субклиническая выраженность тревоги). ИМТ 25,2 кг/м².

Из клинических маркеров развития дисфункции правых камер сердца у это пациента можно выделить: ИМТ более 25 кг/м², ЧСС выше 90 уд/мин, находился на неинвазивной вентиляции легких, лечение пациента в стационаре - 30 дней

(более 20 дней) – эти данные указывают на высокий риск развития ДПО. Для выявления вероятности развития дисфункции правых отделов сердца у данного пациента использовали формулу с подставлением следующих данных – возраст, ИМТ, процент поражения лёгких по данным КТ ОГК, наличия НИВЛ в анамнезе:

$$DF = \frac{1}{1 + e^{5,41 - 0,009 \times 70 - 1,276 \times 1 + 0,04 \times 25,2 - 0,113 \times 45}}$$

В результате расчета было получено $DF = 0,26$, что указывает на наличие дисфункции правых отделов сердца. При использовании разработанной нами компьютерной программы, так же были получены результаты характеризующие наличие у пациента дисфункции правых отделов сердца (рис.7).

Программа для диагностики дисфункции правых отделов сердца у пациентов, перенесших COVID-

Введите необходимые данные:

Возраст лет

ИМТ кг/м2

КТ %

НИВЛ

Условные обозначения:

Возраст - возраст пациента (лет),
 ИМТ - индекс массы тела пациента (кг/м2),
 КТ - процент поражения легких по данным компьютерной томографии (%),
 НИВЛ - потребность в неинвазивной вентиляции легких (нет/да) во время стационарного лечения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Очистить **Закреть**

Оценить **Имеется дисфункция правых отделов сердца**

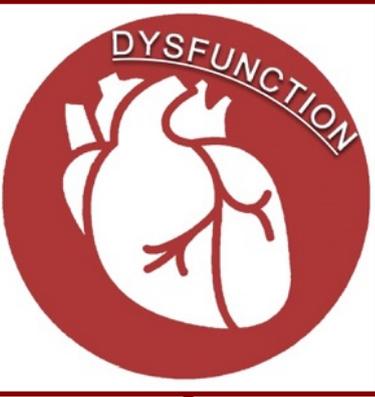


Рисунок 7. Программа для диагностики дисфункции правых отделов сердца

Данные о наличии дисфункции подтвердили при проведении ЭхоКГ. Результаты: КДР правого желудочка 34 мм; объем правого предсердия 52 мл, индексированный объем 28,6 мл/кв.м., в 4-х камерной позиции размер правого предсердия 42*57 мм; базальный поперечный размер ПЖ 37мм, стенка 6,0мм - не гипертрофирована; S' Wave 11 см/сек, TAPSE 17мм; RV FWS ПЖ -17,6%. Диастолическая функция правого желудочка: E/A 0.9-0,8; Em=8 см/сек, Em/Am 4, левого желудочка E/A 0.9; Em=8 см/сек, Em/Am 8. Размер легочной артерии на уровне бифуркации 33мм. Систолическое давление в легочной артерии - 45 мм рт.ст.; трикуспидальная регургитация 2 степени. Жидкость в полости перикарда

за нижней стенкой ЛЖ (6мм). Заключение: дилатация правых отделов сердца, снижение глобальной продольной диастолической и систолической функции ПЖ, умеренная легочная гипертензия.

По результатам ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 112 уд/мин. Преобладание потенциалов правого желудочка.

По результатам УЗИ ОБП: Диффузные изменения, увеличение размеров печени (правая до 160мм, левая до 75мм), диаметр воротной вены 11мм, скорость 20,2 см/сек, объемная скорость кровотока 2024 мл, нижняя полая вена 25 мм. Спленомегалия (размеры 116*61мм, площадь 63мм²), селезеночная вена диаметр 6,3мм, скорость потока в вене 27см/с.

Необходимо отметить, что после выписки из стационара пациент не принимал назначенный пероральный антикоагулянт, была проведена профилактическая беседа, рекомендован прием перорального антикоагулянта (Tab. Revaroxobani 25мг).

На примере этого клинического случая можно предположить, формирование правожелудочковой недостаточности, как проявление осложнения на фоне COVID-19. Данные нарушения, вероятно, возникли в результате воспаления, и повреждения эндотелия сосудов, прямого влияния вирусов на кардиомиоциты с формированием эндотелиита малого круга и венозного русла большого круга кровообращения в следствие активности факторов воспаления, цитокинов и иммунных комплексов, с развитием микроангиопатий, также необходимо учесть факт отказа больного от приема перорального антикоагулянта на амбулаторном этапе, вероятно, это способствовало развитию тромбозов микроциркуляторного русла. Кроме того, не исключено и отрицательное влияние гипоксии, применение для лечения токсичных препаратов, таких как гидроксихлорохин, противовирусных средств, антибиотиков, а также наличие избыточного веса, что также может быть причиной кардиогемодинамических изменений. Возможно, на фоне коронавирусной инфекции сформировалась в результате вышеперечисленных изменений дисфункция правых отделов

(вследствие миокардита или стрессовой кардиомиопатии), что тоже не исключено т.к. до болезни пациент вел здоровый образ жизни и регулярно обследовался.

В динамике через 6 месяцев после заболевания нагрузка на МКК уменьшилась, регистрируется уменьшение размеров правого предсердия, желудочка и легочной артерии, а также размеров печени и НПВ; нормализовался глобальный стрейн ПЖ (RV FWS ПЖ -19,4%). Через 1 год после заболевания систолическое давление в легочной артерии, размер селезенки нормализовались, отмечалась лишь диастолическая дисфункция правого желудочка. Таким образом, вышеперечисленное наблюдение подчеркивает важность ранней диагностики нарушений функции сердца с помощью ЭхоКГ, проведение УЗДГ сосудов гепатолиенального кровотока и необходимость контроля приверженности лечения больных антикоагулянтами.

Клинический пример №2

Больная К. 46 лет, переболела в феврале 2020 года коронавирусной инфекцией осложненной внебольничной пневмонией, процент поражения легочной ткани 30% - КТ 2.

Лечение в условиях моностационара:

- Tab. Hydroxichloroxini 0,2 по схеме;
- Tab. Amoxicillin/ acid clavulanic 500/125 mg 1 таб * 3 раза в день №5;
- Sol. Ceftriaxoni 1.0 + Sol. NaCl 0.9%-10.0 в/в медленно стройно №7;
- Tab. Ambroxoli 30 mg по 1т 3 р/д, per os после еды;
- Tab. Paracetamoli 500 mg при повышении температуры тела выше 38°C;
- Sol. Dexametasoni 0.008 mg + Sol. Natrii chloridi 0.9%-200.0 1 раз в день, внутривенно капельно;
- Sol. Enoxiparini 0,4 ед п/к 1 р/д вечером;
- инсуффляция кислородом 2 р/д с помощью высокопоточной кислородотерапии.

Стационарное лечение проводилось в течении 15 дней. После выписки из стационара рекомендовано продолжить прием Tab. Revaroxobani 25мг вечером в течении 3 месяцев.

На момент исследования, через 3 месяца после заболевания, пациентку беспокоили одышка, усиливающиеся при физической нагрузке (по шкале mMAS, легкая – 1 степени), чувство учащенного сердцебиения (до 85 уд/мин), нестабильное АД до – 145/90, повышенная утомляемость (по шкале HADS – субклиническая выраженность тревоги), временами приступы мигрени, ИМТ 24,8 кг/м².

Подобные симптомы появились с апреля 2020 г. Ранее таких симптомов не было, считала себя здоровой, при ежегодных медицинских осмотрах патологии не было.

Явных клинических факторов риска развития дисфункции правых отделов после перенесенной COVID-19 – ассоциированной пневмонии у пациентки К. не установлено, что указывают на низкую вероятность развития дисфункции правых камер сердца. Для выявления вероятности развития дисфункции у данной пациентки использовали формулу с подставлением следующих данных – возраст, ИМТ, процент поражения лёгких по данным КТ ОГК, наличия НИВЛ в анамнезе:

$$DF = \frac{1}{1 + e^{5,41 - 0,009 \times 30 - 1,276 \times 0 + 0,04 \times 24,8 - 0,113 \times 46}}$$

По данной формуле $CP = 0,442$, что указывает на отсутствие дисфункции правых отделов у пациентки после перенесенной COVID-19 пневмонии, что подтвердилось при расчёте по разработанной программе и при проведении ЭхоКТ (рис.8)..

Программа для диагностики дисфункции правых отделов сердца у пациентов, перенесших COVID

Введите необходимые данные:

Возраст лет

ИМТ кг/м²

КТ %

НИВЛ

Условные обозначения:

Возраст - возраст пациента (лет),
 ИМТ - индекс массы тела пациента (кг/м²),
 КТ - процент поражения легких по данным компьютерной томографии (%),
 НИВЛ - потребность в неинвазивной вентиляции легких (нет/да) во время стационарного лечения пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.



Дисфункции правых отделов сердца нет

Рисунок 8. Программа для диагностики дисфункции правых отделов сердца

По ЭхоКГ КДР правого желудочка 30 мм; объем правого предсердия 36 мл, индексированный объем 17,5 мл/кв.м., в 4-х камерной позиции размер правого предсердия 36*43 мм; базальный поперечный размер ПЖ 25мм, стенка 5,3мм - не гипертрофирована; S' Wave 15 см/сек, TAPSE 26мм; RV FWS ПЖ - 38%. Диастолическая функция правого желудочка: E/A 1,4; Em=12 см/сек, Em/Am 1,2, левого желудочка E/A 1,2; Em=10 см/сек, Em/Am 6. Размер легочной артерии на уровне бифуркации 25мм. Систолическое давление в легочной артерии - 29 мм.рт.ст.; трикуспидальная регургитация 1 степени. Неравномерное количество жидкости в полости перикарда локально за верхушкой сердца ЛЖ (4,5-7 мм). **Заключение:** По ЭхоКГ незначительное количество свободной жидкости в перикарде.

По результатам ЭКГ синусовая тахикардия, ЧСС 83 уд/мин. Одиночные суправентрикулярные экстрасистолы.

По результатам УЗИ ОБП: Диффузные изменения паренхимы, размер печени в пределах нормы (правая до 146мм, левая до 65мм), диаметр воротной вены 11мм, скорость 19,2 см/сек, объемная скорость кровотока 2004 мл, нижняя полая вена 21 мм.

Спленомегалия (размеры 104*45мм, площадь 42кв.мм), селезеночная вена диаметр 5,4мм, скорость потока 20см/с.

Пациентке был назначен бета-адреноблокатор (метопролол 25 мг) однократно утром.

В динамике через 6 месяцев пациентка жалоб никаких не предъявляла. По результатам ЭхоКГ отмечается уменьшение жидкости в полости перикарда (до 4мм). По результатам УЗИ абдоминального – размеры печени, селезенки, сосудов гепатолиенального кровотока в пределах допустимых значений. По ЭКГ: ритм синусовый.

Этот клинический пример, показывает один из возможных вариантов осложнения сердечно-сосудистой системы после коронавирусной инфекции без развития дисфункции правых камер сердца.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

По данным многочисленных исследований известно, что отдаленные последствия, сохраняющиеся в течение трех и более месяцев после новой коронавирусной инфекции, выделили в отдельную группу – «постковидный синдром» [2, 26, 27, 49, 144, 145]. На сегодняшний день не понятно с чем связано такое длительное течение коронавирусной инфекции, либо это неполная элиминация вируса или же результат персистенции коронавируса в организм человека, между тем практически нет определенных клинических и методических подходов по ведению таких больных [2, 26, 27, 49, 144, 145].

В настоящее время проводятся исследования, целью которых является поиск резервуаров вируса [1, 15, 24, 25, 70, 92]. И не обязательно, что вирус в резервуаре способен к репликации, но длительное сохранение мРНК или ее фрагментов в клетках организма человека может способствовать развитию хронического воспалительного процесса и дисрегуляции иммунной системы [1, 15, 24, 25]. В частности, даже через несколько месяцев после заражения в биоптатах кишечника людей, перенесших COVID-19, обнаружена мРНК вируса SARS-CoV-2, а также вирусный белок, на который может реагировать иммунная система [144].

В последние 2 года увеличивается количество данных различных исследований, показывающих как часто происходит развитие кардио-респираторных симптомов, а также увеличивается риск развития и декомпенсации сердечно-сосудистой патологии у пациентов после перенесенной COVID-19 [2, 8, 103, 179, 176]. Так в исследовании, проведенном в Великобритании проанализировали состояние 48 тысяч человек, госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции. Осматривали пациентов в течение 140 дней после выписки из стационара. Было показано, что 29,4% пациентов были госпитализированы снова, а 12,3% – умерли. Риск повторной госпитализации и смерти в течение года после COVID-19 был в 3,5 и 7,7 раз выше, чем в контрольной группе. Также известно, что у 1000 человек, выписанных из стационара в течение 12 месяцев, диагностируется 66 новых

случаев тяжелых осложнений, в 3 раза чаще развиваются новые случаи СН, инфаркта миокарда, инсульта, аритмий [85].

В некоторых исследованиях показано, что происходит формирование дисфункции правого желудочка (ПЖ), что имеет большое значение для прогнозирования исхода сердечно-сосудистых и легочных заболеваний у больных перенесших новую коронавирусную инфекцию [175, 182]. Так по данным литературы известно, что у госпитализированных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией отмечалась дилатация правого желудочка, снижалась его систолическая функция, а также увеличивалось давление в легочной артерии, тогда как функция левого желудочка была сохранена и напротив - гипердинамична [182]. Некоторые ученые продемонстрировали нарушение деформации движения свободной стенки ПЖ, гипокинез его стенок, а также была установлена умеренная и значительная недостаточность трикуспидального клапана. Более того, было показано, что у таких больных отмечается нарушение диастолической функции левого и правого желудочков, а в крови повышен сердечный тропонин I и считается, что причиной увеличения тропонина является повреждение именно ПЖ, а не левого как считалось ранее [47]. Стенка ПЖ значительно тоньше, чем левого, он работает в условиях низкого легочного сопротивления – низкой постнагрузки. Поэтому в норме давление в правом желудочке низкое, а податливость его высокая. Показана низкая выживаемость пациентов с COVID-19 при увеличении размера правого желудочка и нарушении его сократительной функции [30, 41, 118, 143]. А также известно, что ремоделирование, дисфункция правого желудочка и повышение давления в легочной артерии являются нередкими осложнениями, встречающимися после выписки из стационара больных с коронавирусной инфекцией [30, 41].

Кроме того, известно, что у больных с тяжелым течением заболевания нередко происходит поражение кровеносных сосудов внутренних органов [153]. В частности, по данным биопсии установлено массивное расширение ветвей воротной вены, тромбоз просвета, эндотелиит в синусоидах и некроз гепатоцитов

[153, 158]. На нарушение кровообращения в печени у больных с коронавирусной инфекцией указывает и изменение мембранного белка межклеточной адгезии CD34, а также развитие диффузной сети синусоид [50]. В других работах отмечено увеличение, признаки воспаления и развитие инфаркта селезенки у больных с тяжелым течением COVID-19 [8, 9, 81, 85, 92, 158]. Вопрос точного механизма повреждения внутренних органов при новой коронавирусной инфекции до сих пор не закрыт.

Таким образом, у пациентов, перенесших COVID 19 особенно в тяжелой форме происходит развитие широкого спектра сердечно-сосудистых осложнений, а также совсем мало данных о том, как долго сохраняются кардиогемодинамические расстройства.

В связи с этим, целью нашей работы являлась оценка особенностей проявления дисфункции правых отделов сердца в динамике у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с пневмонией и установить прогностические критерии ее формирования.

В нашем исследовании принимали участие последовательно госпитализированные 74 пациента с верифицированным диагнозом COVID 19. Набор больных осуществляли в период с июня по ноябрь 2020г. В исследование включали пациентов от 18 до 50 лет, перенесших COVID 19-ассоциированную пневмонию различной степени выраженности, до болезни все были практически здоровые, хронические заболевания, патологию сердечно-сосудистой системы отрицали.

На первом этапе исследования был запланирован анализ данных медицинского обследования во время пребывания в стационаре по данным истории болезни и из медицинских карт пациентов. Симптомы, принимаемые препараты, лабораторные данные, данные КТ ОГК, а также клиническое течение заболевания. Кроме того, дизайн нашего исследования предполагал для изучения особенностей течения постковидного периода, пациентов приглашали для обследования через 3 (медиана составила 98 (92;103) дней), 6 (медиана составила 189 (174;207) дней) и 12 (медиана составила 364 (336;361) дней) месяцев после

заболевания. На каждом этапе повторяли полное обследование: сбор жалоб, антропометрическое обследование пациентов ЭхоКГ, УЗДГ сосудов гепатолиенального кровотока. Ишемическая болезнь сердца была критерием исключения из исследования, пациентам выполнялся тредмил тест.

Всех обследуемых разделили на 2 клинические группы: 1-я больные с осложнением двухсторонней, полисегментарной, вирусно-бактериальной пневмонией (КТ 1-2), 2-я с тяжелым поражением легких (КТ 3-4) и контрольная группа - 22 здоровых добровольцев. Большинство обследованных были в возрастной группе 40-45 лет. По возрасту, гендерной характеристике и антропометрическим данным группы не отличались между собой, курильщиков было меньше среднестатистических показателей.

Во время госпитализации пациенты получали антибиотики группы макролидов, цефалоспорины III поколения, антикоагулянты, отхаркивающие и противовирусные препараты. Кроме того, пациентам КТ 1-2 -47,8% и КТ3-4 -75% был назначен гидроксихлорохин по схеме. Необходимо отметить, что согласно действующим методическим рекомендациям МЗ РФ [14], препарат гидроксихлорохин исключен из перечня рекомендуемой терапии на всех стадиях заболевания. Временные рамки проведения данного наблюдательного исследования соответствовали периоду, когда действовали более ранние версии рекомендаций [15].

При анализе типичных для коронавирусной инфекции симптомов во время госпитализации у пациентов КТ 3-4 чаще, чем больных КТ 1-2 выявлен непродуктивный (сухой) кашель (у 71%), одышка (затрудненное дыхание) при физической нагрузке (у 67%), в покое (у 32,1%). Данные нарушения вероятно, можно связать с явлениями поражения легких, возникшие на фоне вирусной пневмонии. У всех обследуемых больных по данным компьютерной томографии ОГК было поражение легочной ткани по типу «матового стекла» - эти явления происходят в результате заполнения альвеол инфильтратом, что влечет за собой гипоксию [22]. У всех пациентов с объемом поражения легких КТ 3-4 отмечалось снижение насыщения гемоглобина кислородом, в отличие от группы больных

КТ1-2 (только у 26%). При этом необходимо отметить, что большинство пациентов с тяжелым поражением легочной ткани 78,5% были на респираторной поддержке (НИВЛ) в отделении реанимации. Известно, что чем обширнее поражение легочной ткани, тем необратимее могут быть последствия – гипоксия влечет гибель клеток и поражение внутренних органов [25]. Так у некоторых пациентов с КТ 3-4 (14,3%) было отмечено повышение печеночного фермента аспаратаминотрансферазы. Повышение уровня этого фермента, вероятно, происходило за счет гепатоцеллюлярного повреждения, не исключено прямое вирусное воздействие на печень, а также использование большого количества лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции, гипоксические нарушения, системные воспалительные реакции.

В некоторых исследованиях также наблюдали нарушение функции печени, причем чаще всего фиксировали изолированное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), как правило, не превышающее 1,5-2 нормы от верхней границы [26, 27]. При тяжёлом течении COVID-19 увеличение АЛТ достигало 2-5 норм и выше [4]. По разным данным, у 14-76,3% пациентов были зафиксированы изменения печеночных ферментов и были описаны случаи острого вирусного гепатита, вызванного SARS-CoV-2 [3, 26, 27].

Через 3 месяца после коронавирусной инфекции при проведении эхокардиографии наличие свободной жидкости в полости перикарда и уплотнение листков было выявлено в обеих группах, чаще у больных с КТ3-4. Преимущественная локализация жидкости - вдоль задней стенки левого желудочка в среднем 3,5-5мм. В динамике через 6 месяцев количество больных в обеих группах, у которых была выявлена свободная жидкость в перикарде уменьшилось ($p < 0,009$). Через год после COVID-19 ни у кого из обследуемых жидкость в перикарде не была установлена, у некоторых отмечалось лишь уплотнение листков перикарда. В литературе описаны различные варианты данной патологии при коронавирусной инфекции от не диагностированных случаев, до развития жизнеугрожающей тампонады сердца и констриктивного

перикардита [40]. Считается, что молодой возраст является фактором риска развития перикардита у инфицированных SARS-CoV-2 [40].

Для изучения морфофункциональных показателей после перенесенной COVID-19 - ассоциированной пневмонии через 3 месяца было проведено эхокардиографическое исследование. При изучении функции сердца у части пациентов - 24 (32%) из общего количества больных была дисфункция правых отделов сердца. У этих больных были установлены ранние диастолические (у 100%) и систолические (у 58%) расстройства функции правого желудочка, выявлена легочная гипертензия (у 54%), а также регистрировалось увеличение конечного диастолического размера правого желудочка и индексированного объема правого предсердия (у 45,8%), причем чаще нарушения встречались в группе пациентов перенесших тяжелую пневмонию – КТ 3-4 ($F=0,04$, $p<0,05$). Так, дисфункция правых отделов регистрировалась у 33,3% больных с нетяжелым поражением легких (КТ 1-2) и 66,7% пациентов с тяжелым поражением легких (КТ 3-4). Возможно, данные нарушения являются компенсаторной адаптацией к повышенной постнагрузке на правый желудочек и предсердие, а также как результат увеличения повышенной потребности легочного кровообращения в следствие возникающей гипоксии, что приводит к увеличению напряжения стенки ПЖ иПП с развитием дисфункции и сопутствующим гемодинамическим нарушениям. Немаловажное отрицательное влияние имеет снижение растяжения легких во время пребывания пациентов на НИВЛ. А также и состояние длительной гиперкоагуляции, иммобилизации во время заболевания может быть причиной развития венозной тромбоэмболии особенно у больных перенесших тяжелую пневмонию. Кроме того, не исключено и влияние воспаления и повреждения эндотелия сосудов [41, 45, 76] за счет прямого влияния вирусов на кардиомиоциты с возникновением фиброза миокарда [70, 86], что проявляется повышенной жесткостью и формированием нарушения диастолических расстройств желудочков сердца, которое регистрируется уже у некоторых больных с нетяжелым поражением легких.

В основе легочной гипертензии, ремоделирования правых отделов сердца, вероятно, лежит длительно сохраняющийся эндотелит малого круга кровообращения в следствие активности факторов воспаления, цитокинов и иммунных комплексов, с развитием микроангиопатий, тромбозов микроциркуляторного русла с развитием тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии [8, 9, 80, 85, 92]. В результате повышается давление в малом круге кровообращения, это сопровождается повышенной нагрузкой на правые отделы сердца с формированием их ремоделирования, дисфункции и увеличением нагрузки на сосуды гепатолиенального кровотока. Кроме того, возможно, остро протекающий воспалительный процесс влияет не только на легкие и миокард, но и другие внутренние органы, учитывая и тот факт, что у некоторых пациентов с КТ 3-4 во время госпитализации было установлено повышение аспаратаминотрансферазы что, вероятно, происходит за счет гепатоцеллюлярного повреждения с изменением кровотока органа. В исследовании у больных с тяжелой формой поражения легких также было установлено небольшое увеличение размера правой доли печени, отмечалось расширение средней печеночной вены, а также снижались скоростные показатели нижней полой вены (характеризующие снижение эластичности печени) в сравнении с контрольной группой и группой больных с КТ 1-2, однако данные параметры оставались в пределах допустимых величин, возможно, потому, что исследование было проведено спустя 3 месяца после заболевания. Между тем у 46% пациентов с ПК КМП, перенесших тяжелые клинические варианты пневмонии (КТ 3-4), а также у пациентов с низкой приверженностью к применению антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения было показано увеличение диаметра нижней полой и селезеночной вен, а также увеличение размеров селезенки. В исследовании, проведенном в США при изучении сердечно-сосудистой системы у тяжелых пациентов с COVID-19, ученые пришли к выводу, что увеличение диаметра нижней полой вены можно использовать в качестве предикторов смертности от COVID-19 [125]. Аналогичные данные получены и в других исследованиях где показано, что происходит поражение

печени и сосудов при COVID-19, а также была установлена прямая зависимость нарушений функции печени от тяжести инфекции [1, 5]. Большинство случаев нарушения функции печени считалось легким и преходящим и рассматривалось как сопутствующее повреждение, однако при тяжелой форме COVID-19 развитие дисфункции печени ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [6, 7]. В нашем исследовании у 17,8% пациентов была увеличена селезенка, у 7,1% отмечалась дилатация селезеночной вены [91]. По данным литературы известно, что селезенка является одним из необычных внелегочных органов, которые были «затронуты» у больных с COVID-19 [9]. Описаны различные поражения селезенки у пациентов с коронавирусной инфекцией, некоторые ученые отмечают увеличение ее размера от незначительного до умеренного, а также показывают, что увеличение размера селезенки коррелирует с оценкой тяжести COVID-19, рассчитанной по данным КТ ОГК [81]. В других исследованиях сообщается о возникновении инфаркта селезенки, а также о ее разрыве, воспалении с формированием абсцесса при COVID-19 [85]. Вовлечение селезенки может быть вызвано прямым вирусным повреждением, поскольку известно, что после заражения вирусы SARS-COV-2 атакуют и размножаются именно в иммунных клетках селезенки с развитием массивного апоптоза и аутофагии и высвобождением большого количества различных цитокинов из апоптотических иммунных клеток и CD68-позитивных макрофагов в кровеносные сосуды с развитием эндотелита, микроангиопатий, тромбозов микроциркуляторного русла замыкая тем самым порочный круг [8, 9, 81, 85, 92].

Учитывая, что данные нарушения выявлены спустя 3 месяца после пневмонии можно предположить и влияние фрагментов самого вируса в организме с развитием хронического воспалительного процесса в органах и нарушения работы иммунной системы. А также возможное формирование эпитопов белков коронавируса, которые вызывают развитие аутоимунной патологии, не смотря на элиминацию вируса из клетки хозяина. Кроме того, в литературе показано, что вирус длительно может персистировать в макрофагах, вопрос о сроках его элиминации до сих пор открыт [7, 25]. Возможно, вирус

SARS Cov – 2 подобно вирусу гепатита С может пожизненно оставаться в организме и поддерживать выработку, как противовирусных, так и аутоантител с развитием поражения внутренних органов. Сопоставить этот вирус можно и с ВИЧ инфекцией, с которым он имеет общие фрагменты генома, приводя к иммуносупрессии. Не исключено и отрицательное влияние применения для лечения токсичных препаратов, таких как гидроксихлорохин, противовирусных средств, антибиотиков, а также наличие избыточного веса у большинства тяжелых больных, что также может быть причиной морфофункциональных изменений сердца и сосудов [25, 30, 36, 42, 104]. Учитывая вышеперечисленные данные можно предположить, что у некоторых пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, особенно тяжелой степени выраженности, формируется постковидная кардиомиопатия.

При анализе клинической картины через 3 месяца больные КТ 3-4 чаще чем пациенты с КТ 1-2 отмечали повышенную утомляемость, снижение работоспособности. Боль, локализованная преимущественно в левой части грудной клетки колющего, ноющего характера в 2,6 раз чаще беспокоила пациентов с КТ 3-4, чем пациентов 1-й группы. Причины боли в области грудной клетки, вероятно, можно объяснить, как следствие перикардита, не исключается возможность развития у некоторых больных миокардита, микроваскулярной дисфункции, неишемической кардиопатии, сердечно-сосудистых последствий заболевания легких (развитие легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности) нарушений ритма сердца, остеохондроза грудного отдела позвоночника [19,22,28].

Жалобы на стойкое повышение артериального давления через 3 месяца после коронавирусной инфекции впервые стали предъявлять 2,1% пациентов 1-й группы и 10,7% 2-й. По классификации артериальная гипертензия представляла собой АГ 1 степени, 1 стадии, риск 1. Всем была назначена антигипертензивная терапия, преимущественно препаратами группы ингибиторов АПФ и сартаны (валсартан, телмисартан), 1 больному назначен бета-адреноблокатор (метопролол), а также даны соответствующие рекомендации (отказ от курения,

соблюдение диеты, контроль объёма потребления поваренной соли). Все пациенты принимали монотерапию, через 6-12 месяцев на повышенное артериальное давление жалоб никто из переболевших не предъявлял, пациенты продолжали принимать антигипертензивные препараты. На сегодняшний день существует очень много исследований о повышении артериального давления «de novo» у взрослого населения, было показано, что у пациентов, перенесших COVID-19 (средний возраст $46,5 \pm 12,7$ года), установлено начало артериальной гипертензии в среднем через $31,6 \pm 5,0$ дня ($p < 0,001$) [21]. Эти данные подтверждают, что COVID-19 может потенцировать начало АГ [21]. По результатам анализа данных регистра Евразийской Ассоциации Терапевтов впервые выявленная АГ была у 2,6% пациентов с перенесенным COVID-19 [22], что подтверждает эту гипотезу. Более высокие показатели частоты развития впервые возникшей АГ были получены у прежде нормотензивных пациентов, перенесших пневмонию [23]. Спустя 6 месяцев частота АГ в этой группе составила 12% [23]. Сходные данные были получены в Хорватии в результате обследования 200 пациентов, перенесших новую новую коронавирусную инфекцию [24]. Выявлено, что примерно 1 из каждых 7 человек, инфицированных COVID-19, подвержен риску развития либо новых случаев АГ или обострения и ухудшения уже существующего заболевания [24]. Считается, что основным механизмом впервые выявленной АГ после перенесенного COVID 19 является нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводящие к повышению ангиотензина II. Предложен нейрогенный генез развития АГ при COVID-19 [25]. В настоящее время предполагается влияние полиморфизма ACE2 на восприимчивость к SARS-CoV-2 и исход COVID-19 через окислительный стресс, вызванный ангиотензином II [25].

Таким образом, у 32% больных после коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, выявлена дисфункция правых отделов сердца (структурно-функциональные нарушения правого желудочка сердца и развитие легочной гипертензии). При этом у 46% больных с ДПОС происходит ремоделирование гепатолиенального кровотока. Более выраженные клинические

и кардиогемодинамические нарушения зарегистрированы у больных, перенесших тяжелые клинические варианты пневмонии.

При динамическом обследовании уже через 6 месяцев после коронавирусной инфекции по данным ЭхоКГ конечный диастолический размер правого желудочка, индексированный объем правого предсердия и параметры гепатолиенального кровотока у пациентов в изучаемых группах нормализовались (не превышали референсные значения). Показатели диастолической функции правого желудочка нормализовались через 6 месяцев у 62% пациентов, а через 1 год у 79,1% больных. Легочная гипертензия у пациентов с дисфункцией правого желудочка через 6 месяцев сохранялась у 44% пациентов, а через 12 месяцев лишь у 20% больных. Снижение глобального систолического стрейна ПЖ через 6 месяцев выявлено у 11% пациентов, а через год у всех обследованных данный показатель нормализовался.

Таким образом, при динамическом обследовании через 6 месяцев после заболевания ДПОС сохранялась у 9 (12%) больных ($F=0,007$, $p<0,05$) (из них 5 пациентов на амбулаторном этапе не принимали антикоагулянты назначенные с целью профилактики ВТЭ после выписки из стационара). Всего дисфункция правых отделов сердца через 6 месяцев выявлена у 22% пациентов КТ 2 и 77% больных КТ 3-4. Между тем через 12 месяцев дисфункция установлена только у 5(6%) пациентов, перенесших тяжелую пневмонию ($F=0,07$, %) $p>0,05$). Выявленные изменения через 6 и 12 месяцев были диагностированы лишь у больных с выраженным поражением легких (КТ 3-4) и у лиц с низкой приверженностью к применению антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения, подобные показатели были выявлены и в других исследованиях [30, 32].

При анализе клинической картины в динамике через 6 и 12 месяцев после перенесенной COVID-19- ассоциированной пневмонии утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна у пациентов обеих групп сохранялись, однако стали беспокоить реже. Такие жалобы, как боль в грудной клетке, одышка при физической нагрузке, сердцебиение / перебои в работе сердца через 6 месяцев после COVID-19 в обеих группах регистрировались реже, однако через 12

месяцев в 1-й группе у больных данные жалобы не регистрировались совсем, а во 2-й группе регистрировались реже. Подобные данные были установлены и в других исследованиях, так китайские ученые показали, что через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 5-29% пациентов сообщали о боли в грудной клетке, одышке или сердцебиении [99]. В обзоре Mandeep Garg et al. показан значительный разброс частоты встречаемости различных кардио-респираторных жалоб в отдаленном периоде после перенесенной инфекции (3-4 недели и более) - одышка встречается у 7,7 - 89,5% пациентов, боль в грудной клетке - у 13,1-73,1% респондентов и сердцебиения в 11,2-54,9% случаев [83].

Возможно положительная динамика ультразвуковых и клинических данных через 6 и 12 месяцев отмечается в следствие элиминации вируса, снижения воспаления, улучшения сосудистого русла крови в т.ч. в результате применения антикоагулянтов на амбулаторном этапе. Учитывая вышеперечисленные данные можно предположить, что низкая приверженность больных к применению антикоагулянтов нередко способствует сохранению ДПОС у части больных. Кроме того, возможно, и постковидные изменения в легких (формирование фиброза), также сопровождаются сохранением легочной гипертензии после выздоровления, а, следовательно, и длительной подострой постковидной кардиомиопатии у некоторых больных. Кроме того, известно, что у части пациентов, умерших от коронавирусной инфекции отмечалось утолщение легочных сосудов [102], была предположена версия, что люди, переболевшие коронавирусом в тяжелой степени, становятся восприимчивыми к развитию клинически значимой ЛГ в будущем.

Таким образом, развитие дисфункции правых отделов сердца — это достаточно гетерогенный синдром как следствие вероятного развития миокардита, острого гемодинамического стресса, системного воспаления, ишемии, тромбоза микроциркуляторного русла с формированием острой, чаще всего обратимой сердечной недостаточности. Не исключена вероятность, что COVID-19 выступил триггером для манифестации ССЗ у некоторых пациентов. При динамическом обследовании установлена положительная динамика, однако

до конца неизвестно обратимы ли эти нарушения, для этого необходимы дальнейшие наблюдения.

На сегодняшний день информации о развитии дисфункции правых отделов сердца после коронавирусной инфекции недостаточно. Между тем распространенность фиброза легких со временем станет очевидной. Легочные сосудистые нарушения, осложняющие постковидный синдром, могут в будущем включать многофакторные патофизиологические причины ЛГ. В связи с этим необходимо оптимизировать лечение таких сложных больных с учетом мультидисциплинарного подхода (с привлечением врачей кардиологов, терапевтов, пульмонологов) для предупреждения развития многофакторной ЛГ.

Нами также был проведен подробный анализ клинических, анамнестических, антропометрических данных пациентов у которых установлена дисфункция правых отделов сердца. Было показано, что клиническими маркерами ассоциированными с развитием дисфункции являются: мужской пол (75% мужчин, против 25% % женщин, $p < 0,001$), увеличение числа сердечных сокращений ($\text{ЧСС} \geq 90$ уд/мин 79% пациентов, против 21% больных, $p < 0,001$), необходимость длительного лечения в стационаре (более 20 дней – 75% пациентов, против 25% больных, $p = 0,014$).

Для определения независимых предикторов развития дисфункции правых отделов сердца у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В математическую модель было включено 52 параметра (некоторые клинические, биохимические параметры крови, антропометрические данные). В результате регрессионный анализ показал, что наиболее тесно связанным с прогнозом развития ДПОС у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, оказались: возраст, индекс массы тела, процент поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, пребывание пациентов на искусственной вентиляции легких во время заболевания. Для этой математической модели прогнозирования качество ровняется 0,801 (95% ДИ 0,6961 - 0,907, $p < 0,001$), т.е.

хорошее. Чувствительность (Se) кривой составила 0,923, специфичность (Sr) 0,664.

При изучении характера корреляционных взаимосвязей выявлены связи между параметром, характеризующим систолическое давление в легочной артерии и структурно-функциональными изменениями сердца. Морфо-функциональные показатели взаимосвязаны с параметрами гепатолиенального кровотока. Кроме того, показаны связи между конечным диастолическим размером правого желудочка, размером правой доли печени, селезенки и клиническими параметрами: процентом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК, сатурацией крови, наличием неинвазивной вентиляции легких в анамнезе, повышением аспартатаминотрансферазы в крови больных. Эти данные, вероятно, можно объяснить тем, что поражение легких и повышенное давление в ЛА может сопровождается нарушением функции желудочков сердца и ремоделированием гепатолиенального кровотока. В свою очередь легочная гипертензия зависит от объёма поражения легких при коронавирусной инфекции, индекса массы тела пациентов, а также некоторых кардиогемодинамических данных. А ремоделирование и дисфункция правого желудочка, возможно способствует нарушению функции левого желудочка через межжелудочковое взаимодействие, а также влияет на ремоделирование гепатолиенального кровотока в том числе печень и селезенку.

Таким образом, у 32% больных, перенесших COVID-19- ассоциированную пневмонию при динамическом обследовании через 3 месяца происходит формирование дисфункция правых отделов сердца с повышением давления в легочной артерии, а также с развитием ремоделирования гепатолиенального кровотока. При динамическом наблюдении через 6, 12 месяцев после коронавирусной инфекции отмечается улучшение кардиогемодинамических показателей, ДПОС, регистрируется в основном у больных, перенесших тяжелые клинические варианты пневмонии, а также у пациентов с низкой приверженностью к применению антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения. Выявлены корреляционные взаимосвязи показывают, что повышение

давления в легочной артерии влечет ремоделирование и нарушение функции правых отделов сердца и гепатолиенального кровотока. Дисфункция правого желудочка негативно влияет на левые отделы сердца. Показаны клинические маркеры, а также получены независимые предикторы, являющиеся компонентами клинического фенотипа пациента с высоким риском развития дисфункции правых отделов сердца в отдаленном периоде, который может быть использован в реальной клинической практике для выявления такого рода пациентов, и являются прогностическими индикатором наравне с рутинными клиническими и биохимическими маркерами. Необходимы дальнейшие исследования для выявления воспалительных путей и свойств тканей миокарда, отвечающих за дисфункцию желудочков сердца у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции, кроме того важным моментом является факт того, что подвержены ли выжившие после инфекции больные с ДПОС остаточному риску неблагоприятных клинических исходов. Большое значение имеет своевременное назначение антикоагулянтов (под контролем) в амбулаторных условиях с профилактической целью для предотвращения нарушения свертываемости крови.

ВЫВОДЫ

1. После перенесенной новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией, через 3 месяца в 32% случаев развивается дисфункция правых отделов сердца: диастолическая дисфункция правого желудочка в 100%, в сочетании с легочной гипертензией в 47,1%, со снижением глобального эндокардиального систолического стрейна правого желудочка в 58,3%, ремоделирование правого предсердия и желудочка у 46% пациентов. Данные осложнения развиваются чаще у пациентов с тяжелым поражением легких (66,7% пациентов, $p < 0,05$).
2. У 45,8% больных с дисфункцией правых отделов сердца происходит ремоделирование гепатолиенального кровотока, которое проявляется увеличением диаметра нижней полой вены (85,7%), расширением диаметра селезеночной вены (18%), увеличением размеров селезенки (45%). Выявленные нарушения развиваются преимущественно у пациентов с тяжелым поражением легких (82% больных, $p < 0,05$).
3. Клиническими факторами, ассоциированными с развитием дисфункции правых отделов сердца после новой коронавирусной инфекции, являются: мужской пол (75% мужчин против 25% женщин, $p < 0,001$), увеличение числа сердечных сокращений ($\text{ЧСС} \geq 90$ уд/мин, 79% пациентов против 21% больных, $p < 0,001$), длительность лечения в стационаре (более 20 дней – 75% пациентов против 25% больных, $p = 0,014$).
4. Через 6 месяцев после перенесенного заболевания у 12% больных сохраняются кардиогемодинамические расстройства со стороны правых отделов сердца: нарушение диастолической функции правого желудочка у 88,9%, в сочетании с легочной гипертензией у 44% и снижение глобального эндокардиального систолического стрейна правого желудочка у 33% пациентов. Через 12 месяцев наблюдения дисфункция правых отделов сердца установлена лишь у 6% больных: нарушение диастолической функции правого желудочка у 47,3% и в сочетании с легочной гипертензией у 10,5% пациентов. Выявленные изменения через 6 и 12 месяцев

регистрировались у больных с тяжелым поражением легких и у лиц с низкой приверженностью к применению антикоагулянтов на амбулаторном этапе лечения.

5. Прогностическими критериями развития дисфункции правых отделов сердца у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, осложненную пневмонией, являются: возраст, индекс массы тела, процент поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, потребность в проведении неинвазивной вентиляции легких во время лечения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию, необходимо тщательное клинико-инструментальное обследование, включающее проведение эхокардиографии с изучением диастолической функции правых отделов сердца методом тканевого доплеровского исследования фиброзных колец клапанов, исследование глобального эндокардиального систолического стрейна правого желудочка, а при наличии морфофункциональных нарушений необходимо изучение и гепатолиенального кровотока. При сочетании дисфункции правых отделов сердца с нарушением гепатолиенального кровотока показан динамический контроль эхокардиографии через 6 и 12 месяцев и наблюдение у кардиолога для контроля приверженности пациентов к приему антикоагулянтов. Предложенная модель позволяет выявить группу пациентов с высоким риском развития дисфункции правых отделов сердца после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Представляется перспективным изучение поражения сердечно-сосудистой системы у больных после перенесенной коронавирусной инфекции, в частности, провести исследования левых отделов сердца с тканевым доплеровским исследованием, изучением деформации миокарда левого и правого желудочка, изучение нарушений ритма и вариабельности ритма сердца, исследование эндотелиальной функции, параметров микроциркуляции во взаимосвязи с нарушениями морфо-функциональных параметров сердца, вариабельности ритма сердца. Изучить роль эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушений и изменений параметров эхоангиографии сосудов в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у больных коронавирусной инфекцией.
2. Учитывая полученные данные о нарушении морфо-функциональных показателей миокарда правых отделов сердца, легочной гипертензии, а также ремоделирования НПВ, СВ, селезенки у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции, представляется важным решение проблемы комплексного лечения больных у кардиолога с применением патогенетически обоснованных методов, направленных на лечение и профилактику застоя в малом круге кровообращения, сосудистых катастроф и преждевременной сердечной смерти.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

АС – атеросклероз

АТ – антитела

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИВР – время изоволюметрической релаксации

ВВ – воротная вена

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДДПЖ – диастолическая функция правого желудочка

ДТЕ – время медленного наполнения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

Ивр – время быстрого наполнения

ИЛ – интерликин

ИМТ – индекс массы тела

КВР печени, см – косо́й вертикальный размер правой доли печени

КДО ЛП – конечный диастолический объем левого предсердия

КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка

КТ – компьютерная томография

ЛСК – линейная скорость кровотока

МАНК – метод амплификации нуклеиновых кислот

МВБ1 α – макрофагальный воспалительный белок 1 α

МЖП – межжелудочковая перегородка

НПВ – нижняя полая вена

МРТ – магнитно-резонансная томография

МХБ – моноцитарный хемоаттрактантный белок

ОГК – органы грудной клетки

ОКС – острый коронарный синдром

ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПА – печеночная артерия

ПАС – податливость артериальной стенки

ПВ – печеночная вена

ПВТ – противовирусная терапия

ПГ – портальная гипертензия

ПЖ – правый желудочек

ПК КМП – постковидная кардиомиопатия

ППТ – площадь поверхности тела

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СА – селезеночная артерия

САД – систолическое артериальное давление

САМ – синдрома активации макрофагов

СВ – селезеночная вена

СВ – сердечный выброс
СРБ – с-реактивный белок
СФЛЖ – систолическая функция левого желудочка
СФПЖ – систолическая функция правого желудочка
ТМА – тромботическая микроангиопатия
ТСП – трансмембранная сериновая протеиназа
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ТЗС – толщина задней стенки левого желудочка
УЗИ – ультразвуковое исследование
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ФНО α – фактор некроза опухоли α
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ – эхокардиография
ТР – трикуспидальная регургитация
А – кровоток во время систолы предсердий
А/Н1N1 – серотип вируса «свиного» гриппа
Avg ЛЖ – продольная систолическая функцией левого желудочка
COVID-19 – Coronavirus disease 2019
D CD – диаметр селезеночной вены
Е – кровоток раннего диастолического наполнения левого желудочка
Е/А – отношение диастолических скоростей в режиме непрерывно-волнового доплера
Em/Am – отношение диастолических скоростей в условиях тканевого доплера
FAS – Fatigue Assessment Scale
HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale
IVRT, мс – время изоволюметрического расслабления

MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome coronavirus

mMRC – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale

NT-proBNP – N-terminal pro b-type natriuretic peptide

qSOFA – шкала быстрая оценка органной недостаточности, связанной с сепсисом

RV FWS – глобальный продольный систолический стрейн правого желудочка

S селезенки, см² – площадь селезенки

SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Sm, ФК МК – систолической скоростью движения латерального фиброзного кольца митрального клапана в тканевом Доплере

SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом

TDI – tissue dopplerimaging

P в ЛА – давление в легочной артерии

V ВВ – скорость воротной вены

V НПВ – скорость кровотока в нижней полой вены

VСВ – скорость в селезеночной вене

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бубнова М.Г. COVID-19 и сердечно–сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов. – DOI 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 688–699.
2. Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк, М.В. Копеева, О.Н. Корнеева // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 1–28.
3. Вахненко Ю.В. Кардиоваскулярная составляющая постковидного синдрома / Ю.В. Вахненко, И.Е. Доровских, А.П. Домке. – DOI 10.34215/1609-1175-2022-1-56-64 // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 56–64.
4. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19 / В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, В.И. Педь [и др.]. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-179-7-4-51 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 179, № 7. – С. 4–51.
5. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021): [утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Е.Г. Камкиным]. – Москва, 2021. – URL: [https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_\(v.9\).pdf?1603730062](https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_(v.9).pdf?1603730062) (дата обращения: 22.10.2021).
6. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 15 (22.02.2022): [утверждены заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации А.Н. Плутницким]. – Москва, 2022. – URL: [https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_\(v.9\).pdf?1603730062](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_(v.9).pdf?1603730062) (дата обращения: 22.06.2022).

7. Гетман С.И. Диагностика миокардита в условиях пандемии COVID-19 тахикардии / С.И. Гетман, А.И. Чепель, В.Ю. Тегза. – DOI 10.23670/IRJ.2021.9.111.037 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 18–23.
8. 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.
9. Изменения кардиогемодинамических показателей в динамике у больных после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2023-5300 // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 6. – С. 89–94.
10. Кардиомиопатия и множественный артериальный тромбоз у пациента с тахиформой фибрилляции предсердий, перенесшего COVID-19 тяжелого течения / О.О. Шахматова, Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова [и др.]. – DOI 10.21518/2307-1109-2021-11-1-6-24 // Атеротромбоз. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 6–24.
11. Кардиогемодинамические изменения и нарушения ритма сердца после перенесенной коронавирусной инфекции / Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.]. – DOI 10.18087/cardio.2023.2.n1973 // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 2. – С. 27–33.
12. Клинико-диагностическое значение доплерографического исследования портального кровотока при циррозах печени / Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг, А.В. Астахин [и др.]. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 31–36.
13. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов / составители: С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина. – Москва, 2020. – 60 с.
14. 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 10.15829/1560-4071-2021-4470 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4470.
15. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 / А.Я. Фисун, Ю.В. Лобзин, Д.В. Черкашин [и др.]. – DOI 10.15690/vramn1474 // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 3. – С. 287–297.
16. 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.
17. Морфо–функциональные изменения и нарушения ритма сердца у пациентов с легким и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н. А. Медведева, М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев [и др.]. – DOI 10.52485/19986173_2021_2_76 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 2. – С. 76-84. – URL: (дата обращения: 06.08.2023).
18. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В. А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 151–163. URL: (дата обращения: 06.08.2023).
19. Мудров В.А. Алгоритм применения ROC–анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS / В. А. Мудров. – DOI 10.52485/19986173-2021-1-148 // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2021. – № 1. – С. 148–153. URL: (дата обращения: 06.08.2023).
20. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания / О.Л. Барбараш, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап [и др.]. – DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28 // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, № 2. – Р. 17–28.

21. 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.
22. Новая коронавирусная инфекция(COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, О.Ю. Зольникова [и др.]. – DOI 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 3. – С. 7–13.
23. Особенности проявлений хронических заболеваний после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Г. Б. Идрисова, А. Ш. Галикеева, М. А. Шарафутдинов [и др.]. – DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-3-15-20 // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 15–20.
24. Патогенез и клинические проявления поражения сердечно–сосудистой системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) : учебное пособие / Е.В. Крюков, К.С. Шуленин, Д.В. Черкашин [и др.]. – Санкт-Петербург : Веда Принт, 2021. – С. 36. – ISBN 978-5-6044160-6-8.
25. Поражение сердца и эндотелиальная дисфункция у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию/ Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, А.В. Говорин [и др.] // Вестник терапевта. – 2023. – № 1. – С. 1–7. – URL: <https://journaltherapy.ru/statyi/porazhenieserdca-i-jendotelialnaja-disfunkcija-u-bolnyh-perenessih-koronavirusnuju-infekciju/> (дата обращения: 22.01.2024).
26. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов / О.В. Благова, Е.А. Коган, Ю.А. Лутохина [и др.]. – DOI 10.18087/ cardio.2021.6.n1659 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 6. – С. 11–27.
27. «Постковидный» синдром: морфо–функциональные изменения и нарушения ритма сердца / Н.А. Медведева, М.В. Чистякова, Д.Н. Зайцев [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4485 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 26, № 7. – С. 44-85.

28. Потешкина Н.Г. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 / Н.Г. Потешкина, М.А. Лысенко, Е.А Ковалевская. – DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 277–287.
29. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова, А. М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 4. – С. 5–26.
30. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ / Е.З. Голухова, И. В. Сливнева, М.Л. Мамалыга [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4417 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4417.
31. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике / Под редакцией В.В. Митьков // Москва – Видар. – 2005. – С.47-48.
32. Ремоделирование правых отделов сердца и гепатолиенальное кровообращение у больных, перенесших новую 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.
33. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.B. Devereux [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (Прил. 1). – С. 1-28
34. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно–сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / Т.Н. Marwick, Т.С. Gillebert, G. Aurigemma [et al.] ; под редакцией А.Б. Хадзеговой ; перевод с английского П.В. Крикунова. – DOI

- 10.26442/2075–082X.14.2.6–28 // Системные гипертензии. – 2017. – Т. 2. – С. 6–28.
- 35.Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3801 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3801.
- 36.Сабилов И.С. Гепатобилиарная система и новая новая коронавирусная инфекция(COVID-19) / И.С. Сабилов, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин // The Scientific Heritage. – 2020. – № 49-2 (49). – С. 49–58.
37. Сабилов И.С. Функциональное состояние печени и поджелудочной железы при COVID-19: взгляд терапевта / И. С. Сабилов, И. Т. Муркамилов, В. В. Фомин // The Scientific Heritage. – 2020. – Т. 50-2. – С. 35–41.
- 38.Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024665701 Российская Федерация. Программа для диагностики вторичной дисфункции правых отделов сердца у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию / Чистякова М.В., Медведева Н.А., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. - № 2024664062; дата поступления 19.06.2024 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 04.07.2024. – 1 с.
39. Сердечно–сосудистые осложнения у пациентов, перенесших COVID-19 / Н.Т. Мирзоев, Г.Г. Кутелев, М.И. Пугачев, Е.Б. Киреева. – DOI 10.17816/brmma90733 // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 199–208.
40. Сердечно–сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара / Д.В. Кривочкин, Е.И. Ярославская, Н.Е. Широков [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4656 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 9. – С. 4656.

41. Состояние правых отделов сердца у пациентов с COVID-19–ассоциированной пневмонией / Н.Г. Потешкина, Н.С. Крылова, А.А. Карасёв [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4733 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 11. – С. 4733.
42. Сравнительный анализ данных эхокардиографии и электрокардиографии выживших и умерших пациентов с COVID-19 (субанализ международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2”) / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов. – DOI 10.15829/1560-4071-2022-4855 // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 3. – С. 4855.
43. Структурно–функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии / Е.З. Голухова, И.В. Сливнева, И.И. Рыбка [и др.]. – DOI 10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223 // Креативная Кардиология. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 206–223.
44. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19 / А.Б. Сугралиев. – DOI 10.18087/cardio.2021.4.n1408 // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 15–23.
45. Тухбатуллин М.Г. Возможности эхографии в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии / М.Г. Тухбатуллин, Г.Р. Ахунова, З. М. Галеева // Практическая медицина. – 2014. – Т. 3, № 79. – С. 54–61.
46. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара / Е.И. Ярославская, Д. В. Криночкин, Н.Е. Широков [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4620 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 8. – С. 4620.
47. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2 / З.Н. Сукмарова, В.Б. Симоненко, Ф.М. Ибрагимова, А.В. Демьяненко. – DOI 10.30629/0023-2149-2021-99-3-192-197 // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99. – С. 192–197.
48. A model for a ventilator–weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19 / J. Levy, A. Léotard, C. Lawrence [et al.]. – DOI

- 10.1016/j.rehab.2020.04.002 // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2020. – Vol. 63, № 4. – P. 376–378.
49. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T. Hammond [et al.]. – DOI 10.1007/s12016–021–08848–3 // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 66–74.
50. 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 Thromb Haemos.* – 2020. – Vol. 18, № 4. – P. 844–847.
51. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19 / M. Dong, J. Zhang, X. Ma [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopha.2020.110678 // *Biomed Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110678.
52. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia / R. Bellosta, L. Luzzani, V. Natalini. – DOI 10.1016/j.jvs.2020.04.483 // *J Vasc Surg.* – 2020. – Vol. 72, № 6. – P. 1864–1872.
53. Acute on chronic liver failure from novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / H. Qiu, P. Wander, D. Bernstein [et al.]. – DOI 10.1111/liv.14506 // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40. – P. 1590–1593.
54. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy / D.M. Witt, R. Nieuwlaat, N.P. Clark [et al.]. – DOI 10.1182/bloodadvances.2018024893 // *Blood Adv.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 3257–3291.
55. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 / D.M. Del Valle, S. Kim-Schulze, H.H. Huang [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-020-1051-9 // *Nat Med.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1636–1643.
56. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li [et al.] – DOI 10.1007 / s00134-020-05985-9 // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 4. – P. 586–590.

57. Anxiety, Depression, and Sleep Disorders After COVID-19 / S. Olgun Yıldızeli, D. Kocakaya, Y.H. Saylan [et al.] – DOI 10.7759/cureus.42637. / Infection. Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 7 – e42637.
58. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review / I. Cheruiyot, V. Kipkorir, B. Ngure [et al.]. – DOI 10.1016/j.avsg.2020.08.087 // Ann Vasc Surg. – 2021. – Vol. 70. – P. 273–281.
59. 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.
60. Association of coagulopathy with liver dysfunction in patients with COVID-19 / T. Tsutsumi, M. Saito, H. Nagai [et al.]. – DOI 10.1111/hepr.13577 // Hepatol Res. – 2021. – Vol. 51, № 2. – P. 227–232.
61. Autonomic dysfunction in long COVID: rationale, physiology and management strategies / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli [et al.]. – DOI 10.7861/clinmed.2020-0896 // Clin Med. – 2021. – Vol. 1. – P. 65–71.
62. 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. – 2021 – Vol. 17, № 4. – P.663–667.
63. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID19) / R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zaccone [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020106 // JAMA Cardiol. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 819–824.
64. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review / G. Aghagoli, B. Gallo Marin, L. B. Soliman, F. W. Sellke. – DOI 10.1111/jocs.14538 // J Card Surg. – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. 1302–1305.
65. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 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.

66. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review / M.S. Ramadan, L. Bertolino, R. Zampino [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2021.06.015 // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27, № 9. – P. 1250–1261.
67. 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 Col Cardiol*. – 2020. – Vol. 75, № 18. – P.2352–2371.
68. 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 cardiology*. – 2020. – Vol. 7. – P. 811–817.
69. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection / S. Rajpal, M.S. Tong, J. Borchers [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.4916 // *JAMA Cardiol*. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. 116–118.
70. Carod-Artal F. Post–COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved / F. Carod-Artal. – DOI 10.33588/rn.7211.2021230 // *Revista de neurologia*. – 2021. – Vol. 11. – P. 384–396.
71. Case report: hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with novel coronavirus disease (COVID-19) / M.B. Falcao, L.P. de Goes Cavalcanti, N.M. Filho [et al.]. – DOI 10.4269/ajtmh.20-0276 // *Am. J. Trop. Med. Hyg*. – 2020. – Vol. 102, № 6. – P. 1214–1216.
72. Cell death and pathological findings of the spleen in COVID-19 patients / H. Ping, K. Zhang, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.prp.2021.153610 // *Pathol Res Pract*. – 2021. – Vol. 227. – P.153610.
73. 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.
74. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition / R. R. Deer, M.A. Rock, N. Vasilevsky [et al.]. – DOI 10.1016 / j.ebiom.2021.103722 // *EBioMedicine*. Published by the Lancet. – 2021. – Vol. 74. – P. 103722.

75. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with pneumonia infected with the new coronavirus in 2019 in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, S. Hu [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.1585 // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P.1061–1069.
76. 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. – P.1708–1720.
77. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study / H. Xie, J. Zhao, N. Lian [et al.]. – DOI 10.1111/liv.14449 // Liver Int. – 2020. – Vol. 40. – P. 1321–1326.
78. 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. – P. 475–481.
79. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study Lancet / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736 (20)30566-3 // Journal of the Lancet. – 2020. – № 395. – P. 1054–1062.
80. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
81. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases / C. Magro, J.J. Mulvey, D. Berlin [et al.]. – DOI 10.1016/j.trsl.2020.04.007 // Transl Res. – 2020. – Vol. 220. – P. 1–13.
82. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis / F.A. Klok, M. 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.
83. Coronavirus epidemic: preparing for extracorporeal organ support in intensive care / C. Ronco, P. Navalesi, J.L. Vincent. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30060-6 // Lancet Respir Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 240–241.

84. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin / H. Hu, F. Ma, X. Wei, Y. Fang. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa190 // Eur Heart J. – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 206.
85. 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.
86. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic / G. Feng, K.I. Zheng, Q.Q. Yan [et al.]. – DOI 10.14218/JCTH.2020.00018 // J Clin Transl Hepatol. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 18–24.
87. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(20)30628-0 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1033–1034.
88. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients / B.E. Fan, T. Umapathi, K. Chua [et al.]. – DOI 10.1007 / s11239-020-02318-x // J Thromb Thrombolys. – 2020. – Vol. 51, № 4. – P. 971–977.
89. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome / N.S. Hendren, M.H. Drazner, B. Bozkurt [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349 // Circulation. – 2020. – Vol. 141, № 23. – P. 1903–1914.
90. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy / P. Somani, Q. Contractor, A. Chaurasia [et al.]. – DOI 10.1016 / j. ihj.2014.06.001 // Indian Heart Journal. – 2014. – Vol. 4. – P. 649–655.
91. Does COVID-19 cause an increase in spleen dimensions? Possible effects of immune activation, hematopoietic suppression and microthrombosis / M. Tahtabasi, T. Hosbul, E. Karaman [et al.]. – DOI 10.1016/j.clinimag.2021.04.035 // Clin Imaging. – 2021. – Vol. 79. – P. 104.
92. 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.

93. East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric. – DOI 10.1128 / JVI.01244-13 // J Virol. – 2013. – Vol. 87, № 14. – P. 7790–7792.
94. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study / M.C.H. Lassen, K.G. Skaarup, J.N. Lind [et al.]. – DOI 10.1002/ehf2.13044 // ESC Heart Failure. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 4189–4197.
95. Education Committee of the British Society of Echocardiography / A. Harkness, L. Ring, D.X. Augustine [et al.]. – DOI 10.1530/ERP-19-0050 // Echo Res Pract. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 1–18.
96. Education Committee of the British Society of Echocardiography / A. Zaidi, D.S. Knight, D.X. Augustine [et al.]. – DOI 10.1530/ERP-19-0051 // Echo Res Pract. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 19–41.
97. El-Anwar, M.W. ENT manifestation in COVID-19 patients / M. W. El-Anwar, S. Elzayat, Y. A. Fouad. – DOI 10.1016/j.anl.2020.06.003 // Auris Nasus Larynx. – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 559–564.
98. 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. Evans, G. Rainger, J. Mason [et al.]. – DOI 10.1093/cvr/cvaa230 // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 14. – P. 2177–2184.
99. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunt, V. Nafilyan [et al.]. – DOI 10.1101/2021.01.15.21249885 // BMJ. – 2021. – 1. – URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.15.21249885v1>. (date of application: 18.12.2022)
100. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries / S. Agewall, J.F. Beltrame, H.R. Reynolds [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw149 // Eur Heart J. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 143–153.
101. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study / E. Carr, R. Bendayan, D. Bean [et al.]. – DOI 10.1186/s12916-020-01893-3 // BMC Med. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 1–16.

102. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography / O.F. Baycan, H.A. Barman, A. Atici [et al.]. – DOI 10.1007/s10554-020-01968-5 // *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. – 2021. – Vol. 37, № 1. – C. 135–144.
103. Everaert B.R. Emerging cardiological issues during the COVID-19 pandemic / B.R. Everaert, J. Muylle, T.B. Twickler. – DOI 10.1111/eci.13270 // *Eur J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 50 (7). – e13270.
104. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19 / P. Li, W. Zhao, S. Kaatz [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397 // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4, № 11. – e2135397.
105. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension / Samar Farha. – DOI 10.3949/ccjm.87a.ccc021 // *Cleve Clin J Med*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1–3.
106. Fava A.M. Clinical applications of echo strain imaging: a current appraisal / A.M. Fava, D. Meredith, M.Y. Desai. – DOI 10.1007/s11936-019-0761-0 // *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. – 2019. – Vol. 21, № 10. – P. 50.
107. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus–infected pneumonia / J. Zhang, S. Wang, Y. Xue. – DOI 10.1002/jmv.25742 // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92. – P. 680–682.
108. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaigen [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2020.09.052 // *Clin Microbiol Infect*. – 2021. – Vol. 2. – P. 258–263.
109. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.08.1038 // *J Am Coll Cardiol*. – 2018. – Vol. 72, № 18. – P. 2231–2264.
110. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS–CoV–2 and other lineage B betacoronaviruses / M. Letko, A. Marzi, V. Munster. – DOI 10.1038/s41564-020-0688-y // *Nat Microbiol*. – 2020. – Vol. 5, № 4. – P. 562–569.
111. Garrido I. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020 / I. Garrido, R. Liberal, G. Macedo. – DOI 10.1111/apt.15813 // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 267–275.

112. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M. R. Dweck, A. Bularga, R.T. Hahn. – DOI 10.1093/ehjci/jeaa178 // European Heart Journal Cardiovascular Imaging. – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 949–958.
113. Gupta S. Challenge of post-COVID era: management of cardiovascular complications in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 / S. Gupta, A. Mitra. – DOI 10.1007/s10741-021-10076-y // Heart Fail Rev. – 2021. – Vol. 27. – P. 239–249.
114. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 / Y.K. Yeoh, T. Zuo, G.C. Lui [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2020-323020 // National Library of Medicine. – 2021. – Vol. 70, № 4. – P. 698–706.
115. Haemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. An invasive assessment using right heart catheterization / S. Caravita, C. Baratto, F. Di Marco [et al.]. – DOI 10.1002 // ejhf.2058 // Eur J Heart Fail. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2228–2237.
116. Heart and Lung Multimodality Imaging in COVID-19 / E. Agricola, A. Beneduce, A. Esposito [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2020.05.017 // JACC Cardiovasc Imaging. – 2020. – Vol. 13, № 8. – P. 1792–808.
117. Heart, COVID-19, and echocardiography / L. Capotosto, B.L. Nguyen, M.R. Ciardi [et al.]. – DOI 10.1111/echo.14834 // Echocardiography. – 2020. – Vol. 37. – P. 1454–1464.
118. High prevalence of concurrent gastrointestinal manifestations in patients with SARS-CoV-2: Early Experience from / G. Californi Cholankeril, A. Podboy, V.I. Aivaliotis [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.04.008 // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 775–777.
119. Histopathology of the liver in severe respiratory failure COVID-19 indicates vascular changes / A. Sonzogni, G. Previtalli, M. Seghezzi [et al.]. – DOI 10.1111/liv.14601 // Liver Int – 2020. – Vol. 40, № 9. – P. 2110–2116.
120. Home–Johns Hopkins Coronavirus Resource Center: офиц. сайт URL: <https://coronavirus.jhu.edu> (Дата обращения 15.09.2021).

121. 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 XinXue GuanBing ZaZhi*. – 2020. – Vol. 48, № 6 – P. 456–460.
122. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection / D. Rath, Á. Petersen-Uribe, A. Avdiu [et al.]. – DOI 10.1007 / s00392-020-01683-0 // *Clin Res Cardiol*. – 2020. – Vol. 109, № 12. – P. 1491–1499.
123. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients / H. Li, X. Xiao, J. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100604 // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 28. – P. 100604.
124. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F.A. Klok, M. Kruip, N.J.M. van der Meer [et al.]. – DOI 10.1016/j.throtrames.2020.04.013 // *Thromb Res*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147.
125. Inferior vena cava and pulmonary artery diameters for prognosis of Coronavirus disease / M. Altuntaş, M. Murat Yazıcı, A. Çelik Clin [et al.]. – DOI 10.4328/ACAM.21220 // *Anal Med*. – 2022. – Vol. 13, № 7. – P. 821–825.
126. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication // *JAMA*. – 2011. – Vol. 277, № 11. – P. 927–934.
127. Kim J. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. Kim, K. Han, Y. Suh. – DOI 10.1186/s12968-021-00792-7 // *J Cardiovasc Magn Reson*. – 2021. – Vol. 23. – P. 100.
128. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 18243/eon/2016.9.7.4 // *Medical Writing*. – 2016. – Vol. 25, № 3. – C. 31–36.
129. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients / S. Mahajan, S. Kunal, B. Shah [et al.]. – DOI 10.1111/echo.15199 // *Echocardiography*. – 2021. – Vol. 38, № 10. – P. 1722–1730.

130. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19 / A. Hua, K. O'Gallagher, D. Sado, J. Byrne. – DOI 10.1093/eurheartj/ehaa253 // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 22. – P. 2130.
131. Lippi G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis *Prog* / G. Lippi, C.J. Lavie, F. Sanchis-Gomar. – DOI 10.1016/j.pcad.2020.03.001 // *Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 390–391.
132. Lok J. Liver dysfunction in COVID-19: a useful prognostic marker of severe disease? The effect of liver test abnormalities on the prognosis of COVID-19 / J. Lok, M. Gess. – DOI 10.1136/flgastro-2020-101689 // *Frontline Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 12. – P. 293–298.
133. Misra D. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets / D. Misra, V. Agarwal, AOZ. Gasparyan. – DOI 10.1007/s10067-020-05073-9 // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 7. – P. 2055–2062.
134. Mitrani R. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors / R. Mitrani, N. Dabas, J. Goldberger. – DOI 10.1016/j.hrthm.2020.06.026 // *Heart Rhythm.* – 2020. – Vol. 17, № 11. – P. 1984–1990.
135. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcome of COVID-19 patients with liver injury / X. Qi, C. Liu, Z. Jiang [et al.]. – DOI 10.1016/j.jhep.2020.04.010 // *J. Hepatology.* – 2020. – Vol. 73, № 2. – P. 455–458.
136. Naeije R. The overloaded right heart and ventricular interdependence / R. Naeije, R. Badagliacca. – DOI 10.1093/cvr/cvx160 // *Cardiovasc Res.* – 2017. – Vol. 113. – P. 1474–1485.
137. 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 Cardiology.* – 2020. – Vol. 5, № 11. – P. 1265–1273.

138. Rationale and description of right ventricle-protective ventilation in ARDS / A. Paternot, X. Repesse, A. Vieillard-Baron [et al.]. – DOI 10.4187/respcare.0494 // *Respir Care*. – 2016. – Vol. 61, № 10. – P. 1391–1396.
139. Pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): assessment and prevention / H. Ouassou, L. Kharchoufa, M. Bouhrim [et al.]. – DOI 10.1155/2020/1357983 // *J Immunol Res*. – 2020. – Vol. 1357983. – P. 1–7.
140. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422.
141. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the experience of opening COVID-19 on Mount Sinai / S. Bryce, Z. Grimes, E. Pujadas [et al.]. – DOI 10.1038/s41379-021-00793-y // *Mod Pathol*. – 2021. – Vol. 34. – P. 1456–1467.
142. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D.T. Arnold, F.W. Hamilton, A. Milne [et al.]. – DOI 10.1136 / thoraxjnl-2020-216086 // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76, № 4. – P. 399–401.
143. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2020.12603 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 6. – P. 603–605.
144. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-021-01283-z // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 601–615.
145. 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. – P. 693.
146. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19 / R. Patell, T. Bogue, A. Koshy [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020007938 // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, № 11. – P. 1342–1346.
147. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19 / L. Roberts, M. Whyte, L. Georgiou [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2020008086 // *Blood*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1347–1350.

148. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold [et al.]. – DOI 10.1111/his.14134 // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77. – P. 198–209.
149. Preparedness and proactive infection control measures against the emerging novel coronavirus in China / V.C.C. Cheng, S.C. Wong, K.K.W. To [et al.]. – DOI 10.1016/j.jhin.2020.01.010 // *J Hosp Infect*. – 2020. – Vol. 104, № 3. – P. 254–255.
150. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multicenter cohort study / W.D. Redd, J.C. Zhou, K.E. Hathorn [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.04.045 // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, № 2. – P. 765–767.
151. Problems related to COVID-19: Is pulmonary thromboembolism related to the overall severity? / A. Bellieni, E. Intini, E. Taddei [et al.]. – DOI 10.1080/23744235.2020.1769854 // *Infection of Dis (Lond)*. – 2020. – Vol. 52. – P. 1–5.
152. Prognostic utility of quantitative offline 2D–echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease / F. Bursi, G. Santangelo, D. Sansalone [et al.]. – DOI 10.1111/echo.14869 // *Echocardiography*. – 2020. – Vol. 37, № 12. – P. 2029–2039.
153. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and metaanalysis / H.G. Hulshof, T.M.H. Eijvogels, G. Kleinnibbelink [et al.]. – DOI 10.1093/ehjci/jey120 // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 20, № 4. – P. 475–484.
154. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19 / Y. Li, H. Li, S. Zhu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2020.04.014 // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 2287–2299.
155. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers / G. Joy, J. Artico, H. Kurdi [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2021.04.011 // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2021. – Vol. 14, № 11. – P. 2155–2166.

156. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series / S.F. Lax, K. Skok, P. Zechner [et al.]. – DOI 10.7326 / M20-2566 // *Ann Intern Med.* – 2020. – Vol. 173. – P. 350–361.
157. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome / F. Scudiero, A. Silverio, M. Di Maio [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2020.11.017Cov-IT Network // *Thromb Res.* – 2021. – Vol. 198. – P. 34–39.
158. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia / L. Filippi, M. Sartori, M. Facci [et al.]. – DOI 10.1016/j.thromres.2021.08.003 // *Thromb.* – 2021. – Vol. 206. – P. 29–32.
159. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19 / M. Pagnesi, L. Baldetti, A. Beneduce [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2020-317355 // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, № 18. – P. 1324–1331.
160. Pulmonary thrombosis in Covid-19: before, during and after hospital admission / M. Vlachou, A. Drebes, L. Candilio [et al.]. – DOI 10.1007/s11239-020-02370-7 // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 51. – P. 978–984.
161. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel. – DOI 10.1056/NEJMoa2015432 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – P. 120–128.
162. Race-Related disparities in COVID-19 thrombotic outcomes: Beyond social and economic explanations / R. Chaudhary, K. Bliden, R. Kreutz [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100647 // *EClinicalMedicine.* – 2020. – Vol. 29. – P. 100647.
163. Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study / M.C.H. Lassen, K.G. Skaarup, J.N. Lind [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.2347 // *European Journal of Heart Failure.* – 2021. – Vol. 23, № 11. – P.1903–1912.
164. Right ventricular strain is common in intubated COVID-19 patients and does not reflect severity of respiratory illness / L.E. Gibson, R.D. Fenza, M. Lang [et al.]. – DOI

- 10.1177/08850666211006335 // *J Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 36, № 8. – P. 900–909.
165. Rotan H.A. Epidemiology and pathogenesis of the outbreak of coronavirus disease (COVID-19) / H.A. Rotan, S.N. Bayraredi. – DOI 10.1016/j.jaut.2020.102433 // *J Autoimmun. Epub.* – 2020. – Vol. 109. – P. 1024–1033.
166. Samidurai A. Cardiovascular complications associated with COVID-19 and potential therapeutic strategies / A. Samidurai, A. Das. – DOI 10.3390/ijms21186790 // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 18. – P. 6790.
167. 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 // *Eur J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 39, № 7. – P. 618–25.
168. SARS-CoV-2 Omicron entry is type II transmembrane serine protease-mediated in human airway and intestinal organoid models / A.Z. Mykytyn, T.I. Breugem, M.H. Geurts [et al.]. – DOI 10.1128/jvi.00851-23 // *J Virol.* – 2023. – Vol. 97, № 8. – e0085123.
169. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection / V.C. Cheng, S.K. Lau, P.C. Woo [et al.]. – DOI 10.1128/CMR.00023–07 // *Clin Microbiol Rev.* – 2007. – Vol. 20. – P. 660–94.
170. Singh S. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in united states: a multi-center research network study / S. Singh, A. Khan. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.04.064 // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 152, № 2. – P. 768–771.
171. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 / V. Chopra, S.A. Flanders, M. O'Malley [et al.]. – DOI 10.7326/ M20-5661 // *Ann Intern Med.* – 2021. – Vol. 174, № 4. – P. 576–578.
172. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016 / S0140–6736(20)32656–8 // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397. – P. 220–232.
173. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: Part I – Analytical validation and clinical

- qualification / V.O. Puntmann, S. Valbuena, R. Hinojar [et al.]. – DOI 10.1186/s12968-018-0484-5 // *J Cardiovas Magn Reson.* – 2018. – Vol. 20, № 1. – P. 67.
174. Song 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. – P. 846–848.
175. Speckle tracking echocardiography and right ventricle dysfunction in acute respiratory distress syndrome a pilot study / M. Bonizzoli, S. Cipani, C. Lazzeri [et al.]. – DOI 10.1111/echo.14153 // *Echocardiography.* – 2018. – Vol. 35, № 12. – P. 1982–1987.
176. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a systematic echocardiographic study / Y. Szekely, Y. Lichter, P. Taieb [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971 // *National Library of Medicine Circulation.* – 2020. – Vol. 142, № 4. – P. 342–353.
177. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China / Q. Deng, B. Hu, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijcard.2020.03.087 // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 311. – P. 116–121.
178. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus / J. Buzon, O. Roignot, S. Lemoine [et al.]. – DOI 10.2169/internalmedicine.54.3606 // *Intern Med.* – 2015. – Vol. 54. – P. 2017–2019.
179. Tan W. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease / W. Tan, J. Aboulhosn. – DOI 10.1016/j.ijcard.2020.03.063 // *Int J Cardiol.* – 2020. – Vol. 15, № 309. – P. 70–77.
180. Téllez L. COVID-19 and liver disease: An update / L. Téllez, R.M. Martín Mateos. – DOI 10.1016/j.gastrohep.2020.06.006 // *Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 43, № 8. – P. 472–480.
181. The Conundrum of ‘Long-COVID-19 / M. Garg, M. Maralakunte, S. Garg [et al.]. – DOI 10.2147 / IJGM.S316708 // *A Narrative Review International Journal of General Medicine.* – 2021. – Vol. 51, № 4. – P. 971–977.
182. The right ventricle in COVID-19 lung injury: proposed mechanisms, management, and research gaps / G. Isgro, H.O. Yusuff, V. Zochios [et al.]. – DOI

- 10.1053/j.jvca.2021.01.014 // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 1568–1572.
183. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection / M. Zuin, G. Rigatelli, G. Zuliani, R. Loncon. – DOI 10.1093/qjmed/hcab054 // QJM. – 2021. – № 9. – P. 619–620.
184. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19 / R. Nienhold, Y. Ciani, V. H. Koelzer [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-020-18854-2 // Nat Commun – 2020. – Vol. 11. – P. 5086.
185. Waseem N. Hypoxic hepatitis: a review and clinical update / N. Waseem, P.H. Chen. – DOI 10.14218/jcth.2016.00022 // J Clin TranslHepatol. – 2016. – Vol. 4. – P. 263–268.
186. Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States / M.L. Holshue, C. DeBolt, S. Lindquist [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001191 // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 929–936.
187. 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 XinXue GuanBing ZaZhi. – 2020. – Vol. 48. – E006.