

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Крымский федеральный
университет им. В. И. Вернадского»

На правах рукописи

ГРИШИН МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ

**САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ
ПНЕВМОНИЮ, ВЫЗВАННУЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная
реабилитация

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Каладзе Николай Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор

Симферополь – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1.....	16
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Этиопатогенез пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.....	16
1.2 Особенности клинического течения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.....	19
1.3 Принципы лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией.....	21
1.4 Восстановительное лечение больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией.....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	40
2.1 Формирование групп исследования.....	40
2.2 Методы исследования.....	43
2.3 Методы санаторно-курортного лечения.....	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	57
3.1 Клинико-рентгенологическая характеристика больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в остром периоде заболевания.....	57
3.2 Лечение больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в условиях специализированного противоковидного стационара.....	64
3.3 Лечение больных коронавирусной пневмонией, осложненной эмпиемой плевральной полости, в легочно-хирургическом отделении.....	65

3.3.1 Результаты морфологического исследования биопсийного материала плевры у больных коронавирусной пневмонией, осложненной эмпиемой плевральной полости.....	69
3.4 Результаты лечения больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в условиях специализированного противоковидного стационара.....	74
3.5 Результаты лечения больных коронавирусной пневмонией, осложненной эмпиемой плевральной полости.....	76
3.5.1 Результаты цитологического исследования индуцированной мокроты у больных коронавирусной пневмонией после клинического излечения.....	78
ГЛАВА 4 САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНИЮ, ВЫЗВАННУЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	86
4.1 Санаторно-курортное лечение больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией.....	87
4.2 Результаты санаторно-курортного лечения больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией.....	89
4.3 Функциональное состояние больных, перенесших коронавирусную пневмонию, прошедших санаторно-курортное лечение.....	90
ГЛАВА 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНИЮ, ВЫЗВАННУЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ.....	96
5.1 Клинико-рентгенологическая характеристика результатов восстановительного лечения пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения.....	96
5.2 Функциональное состояние пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения.....	99

5.3 Качество жизни пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения.....	101
5.4 Клиническое состояние пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, осложненную эмпиемой плевральной полости, в отдаленном периоде наблюдения.....	111
5.5 Функциональное состояние пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, осложненную эмпиемой плевральной полости, в отдаленном периоде наблюдения.....	113
5.6 Качество жизни пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, осложненную эмпиемой плевральной полости, в отдаленном периоде наблюдения.....	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	123
Выводы.....	139
Практические рекомендации.....	141
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	142
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года в Ухане (Китайская Народная Республика) была зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции (НКИ). Вирус был идентифицирован как коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2) [171]. Появление заболевания, которое наименовали коронавирусной болезнью 2019 (Corona Virus Disease 2019 – COVID-19), и быстрое распространение его по всему миру поставило перед специалистами здравоохранения всех стран ряд задач, связанных со своевременной его диагностикой, оказанием высокоспециализированной медицинской помощи, разработкой современных средств профилактики и созданием системы эффективных восстановительных мероприятий [72].

Наиболее частым клиническим проявлением коронавирусной инфекции является пневмония. Болезнь характеризуется, как правило, обширным двусторонним поражением ткани легких, развитием угрожающих для жизни пациентов патологических состояний, а также формированием в восстановительном периоде изменений легочной ткани, приводящим к выраженным органическим и функциональным нарушениям респираторной и сердечно-сосудистой систем организма [76, 94, 180].

Особенности течения данного патологического процесса явились основанием для разработки и внедрения в медицинскую практику системы научно-обоснованных мероприятий, направленных на совершенствование уже существующих и создание новых методов восстановительного лечения [92]. Анализ литературных данных, связанных с оказанием медицинской помощи больным коронавирусной пневмонией, свидетельствует, что действия по восстановительному лечению необходимо проводить на всех этапах восстановления здоровья [52]. Их осуществление следует начинать в условиях специализированных стационаров и после завершения основного

курса терапии продолжать на амбулаторном этапе [4, 96]. Однако, как показала практика, восстановительное лечение, проводимое после выписки из стационаров, в период амбулаторного лечения имеет ряд серьезных недостатков. Это связано со сложностями медицинского наблюдения, отсутствием должного контроля за состоянием здоровья пациента, недостаточно полноценным выполнением больным рекомендуемых лечебно-восстановительных мероприятий и др. [43, 52]. В связи с отсутствием значительного опыта применения восстановительного лечения пациентов, перенесших НКИ, в настоящее время большинство специалистов берут за основу методы, применяемые для реабилитации больных, страдающих схожими легочными процессами, однако пневмония, вызванная НКИ, по своим уже изученным параметрам отличается от этих болезней и нуждается в разработке новых способов и систем медицинского пособия. В этой связи применяемые мероприятия требуют тщательного изучения, систематизации и научно обоснованного внедрения в медицинскую практику [55].

Особое место в процессе развития коронавирусной пневмонии занимают разного рода осложнения. Одним из них является острая неспецифическая эмпиема плевральной полости. Это состояние, которое резко усугубляет течение болезни и требует незамедлительного применения адекватных методов лечебного воздействия [162,193]. В настоящее время для лечения этого тяжелого осложнения используются способы, которые традиционно применяются в торакальной хирургии [162]. При этом единого мнения об эффективности различных подходов к лечению нет [161, 225]. Это аргументирует необходимость разработки наиболее результативных методов лечения и реабилитации больных с этой патологией.

Наиболее успешным в отношении оказания качественного восстановительного лечения является применение санаторно-курортных методов [79]. В арсенале реабилитационных средств, используемых в условиях санатория, находится множество способов восстановления патологических нарушений, возникающих после перенесенных легочных

заболеваний и их осложнений. Санаторно-курортное лечение (СКЛ) позволяет применять сочетание природных и физических факторов, которые на данном этапе способны наиболее эффективно провести профилактику развития остаточных изменений после перенесенного заболевания, восстановить функциональные потери, повысить качество жизни [5, 34, 97]. Важным преимуществом является перспективность применения новых, научно обоснованных комплексов реабилитационных мероприятий, разработанных с учетом особенностей течения пневмонии, вызванной НКИ. Это дает возможность адекватно применять их в период восстановительного лечения больных, перенесших НКИ [164, 245].

Перспективными методами восстановительного лечения для пациентов, перенесших COVID-19, являются курорты Крыма. На территории полуострова сосредоточены разнообразные природные лечебные факторы, расположены санатории, обладающие многопрофильными лечебными базами, имеющие огромный опыт оказания лечебно-оздоровительных мероприятий пациентам с различной легочной патологией, располагающие мощной научной поддержкой со стороны профильных научных организаций [8, 34, 85].

Степень разработанности темы исследования

Санаторно-курортной службой многих стран накоплен огромный опыт оказания научно обоснованных способов реабилитации, применяемых для восстановления разного рода клинических и функциональных патологических расстройств у больных, страдающих легочными заболеваниями. Это связано с возможностью эффективного применения комплекса разнообразных санаторно-курортных методов лечения [19, 30, 34, 95]. Появление COVID-19 и формирование остаточных изменений в ткани легкого после перенесенной пневмонии, вызванной НКИ, явилось основанием для применения традиционных методов санаторно-курортного лечения в реабилитации этой группы пациентов [72, 164, 245]. Учитывая данное обстоятельство, значительное количество санаториев, особенно в

Крыму, активно начали использовать эти методы в восстановительном лечении пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию. Проведенные рядом авторов научные исследования, базирующиеся на анализе результатов применения отдельных способов санаторного лечения, доказали определенную эффективность использования этих методик [19, 30, 34, 97, 126]. Однако большинство из них основано на реабилитации пациентов с заболеваниями легких иного генеза, а патологические изменения при коронавирусной пневмонии имеют существенные отличия. Коронавирусная пневмония имеет иной механизм развития. По данным ряда авторов, в настоящее время ее трактуют как острое вирусное SARS-COV-2-поражение легких. Механизм возникновения патоморфологических изменений данного процесса в легких отличается от формирования остаточных изменений, развивающихся после перенесенной бактериальной пневмонии [9, 45, 126, 133, 235]. В этой связи недостаточно доказательное применение санаторно-курортных методов лечения в ряде случаев является неоправданным и снижает эффективность всего комплекса восстановительных мероприятий. Такое положение касается и проблемы лечения осложнения коронавирусной пневмонии – эмпиемы плевральной полости [37, 41, 152, 153, 156, 231]. Все вышеизложенное является основанием для проведения научного исследования, позволяющего разработать эффективные методы восстановительного лечения больных, перенесших пневмонию, вызванную НКИ [19, 30,126].

Цель исследования:

Проанализировать эффективность терапии больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, и научно обосновать целесообразность восстановительного лечения с использованием санаторно-курортных методов.

Задачи исследования

1. Провести комплексный анализ результатов лечения больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в остром периоде заболевания.

2. На основании клинико-рентгенологических, функциональных, лабораторных данных и показателей цитологического состава индуцированной мокроты, полученных после окончания острого периода коронавирусной пневмонии, обосновать необходимость проведения санаторно-курортного лечения.

3. Осуществить анализ непосредственных результатов санаторно-курортного лечения больных, перенесших коронавирусную пневмонию.

4. Определить степень восстановления клинико-рентгенологических, лабораторных, функциональных показателей, параметров качества жизни реконвалесцентов, перенесших коронавирусную пневмонию, после проведенного санаторно-курортного лечения в отдаленном периоде.

5. Оценить эффективность восстановительного лечения, включая санаторно-курортное, больных, перенесших коронавирусную пневмонию с осложненным эмпиемой плевральной полости течением, в отдаленном периоде наблюдения.

Научная новизна исследования

Впервые исследовано цитологическое состояние индуцированной мокроты у больных коронавирусной пневмонией после окончания лечения острого периода болезни и доказано наличие слабовыраженного вялотекущего воспалительного процесса слизистой трахеобронхиального дерева.

Впервые изучены патоморфологические процессы, возникающие в плевральной полости при формировании эмпиемы, осложнившей течение коронавирусной пневмонии, выявлены предрасполагающие факторы к ее развитию.

Научно доказана целесообразность использования природных факторов оздоровления в сочетании с респираторной терапией, комплексами лечебной физкультуры, физиотерапевтическим лечением, позволяющими наиболее полноценно восстановить органические и функциональные нарушения бронхолегочной системы, связанные с перенесенной коронавирусной пневмонией, адекватно повысить толерантность реконвалесцентов к физической нагрузке, способствовать стабилизации функциональных систем организма и улучшению качества жизни пациентов.

Впервые доказано, что проведенное СКЛ позволяет улучшить клинические и функциональные показатели восстановления здоровья пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, и провести эффективную профилактику формирования остаточных изменений в паренхиме легких в отдаленном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенный комплексный анализ результатов исследований больных пневмонией, вызванной НКИ, и прошедших курс терапии в условиях инфекционных отделений для лечения больных НКИ (далее обозначаемые в тексте как специализированный противоковидный стационар (СПКС)), научно доказывает наличие остаточных клинических, лабораторных, рентгенологических патологических изменений с поражением легочной ткани и трахеобронхиального дерева. Это обстоятельство обосновывает необходимость проведения дальнейшего восстановительного лечения с применением санаторно-курортных методов.

Применение СКЛ дает возможность улучшать результаты восстановительной терапии, что подтверждается клинико-лабораторными методами, компьютерной томографией органов грудной клетки (КТ ОГК), проведенным нагрузочным тестом, опросником качества жизни, а также отдаленными результатами клинического и функционального статуса, показателями качества жизни пациентов.

Ранняя диагностика эмпиемы плевральной полости у больных пневмонией, вызванной НКИ, позволяет своевременно применить эффективную тактику лечения для этой тяжелой группы больных, что значительно улучшает клинические и функциональные результаты лечения, повышает качество жизни реконвалесцентов.

На основании проведенных исследований разработан и внедрен в практику санаторной службы комплекс мероприятий, который повышает результативность восстановительного лечения пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ.

Методология и методы исследования

Обследованы 156 пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, вызванную НКИ, из них у 137 осложнений не наблюдалось, у 19 течение заболевания осложнилось развитием эмпиемы плевральной полости. Из 137 пациентов с неосложненным течением процесса 102 был проведен курс СКЛ в специализированном санатории «Симеиз» (ГБУРК КСС «Симеиз»). СКЛ не проходили 35 больных, которые продолжили лечение амбулаторно. Больные с осложненным течением процесса были переведены из СПКС в легочно-хирургическое отделение (ЛХО) №1 ГБУ Республики Крым «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии», где курс лечения продолжался до клинического выздоровления. Включение пациентов в исследование проводилось при наличии информированного согласия. Состояние наблюдаемых при поступлении в санаторий, при выписке и в отдаленном периоде оценивалось на основании разработанного комплекса обследования, объективно характеризующего состояние пациентов. Объем обследования включал клиничко-лабораторные, функциональные, рентгенологические (КТ ОГК) и морфологические методы. Ряду пациентов осуществляли цитологическое исследование индуцированной мокроты, гистологическое и иммуногистохимическое исследование плевры, полученной при трансторакальной пункционной и операционной биопсии. Определение

физической работоспособности производилось путем исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и проведения 6-минутного шагового теста (6-МШТ), оценка КЖ осуществлялась согласно опроснику SF-36. Динамическое наблюдение за больными проводилось путем приглашения на повторное обследование. При проведении исследования соблюдались требования Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005, использовались современные методы обработки информации и статистического анализа. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в отношении этических принципов для врачей (2000, 2005 гг.).

Положения, выносимые на защиту

1. По данным комплексного анализа результатов лечения больных пневмонией, вызванной НКИ, терапия, проводимая в остром периоде этой группе пациентов, не является законченным этапом восстановления здоровья пациентов, что обосновывает целесообразность проведения СКЛ.

2. Проведенные цитологические исследования индуцированной мокроты больных, перенесших коронавирусную пневмонию, доказывают сохранение воспалительных изменений со стороны трахеобронхиального дерева у этой когорты пациентов. Данный факт обосновывает необходимость продолжения восстановительной терапии с использованием факторов СКЛ (климатотерапия, респираторная терапия, лечебная физкультура, физиотерапевтические методы лечения).

3. Применение научно обоснованных методов восстановительного лечения больным, перенесшим коронавирусную пневмонию, в санаторно-курортных условиях позволяет значительно улучшить клинические и функциональные показатели восстановления здоровья этой группы пациентов, которое подтверждается стабилизацией показателей работы бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, нормализацией параметров крови, регрессом рентгенологических симптомов поражения паренхимы

легких, в значительной мере восстановлением функциональных потерь, повышением толерантности к физической нагрузке, улучшением качества жизни в отдаленном периоде наблюдения.

4. Раннее выявление острой неспецифической эмпиемы плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией позволяют рационально использовать наиболее эффективные методы лечения, значительно улучшить результаты клинического и функционального восстановления, улучшить качество жизни реконвалесцентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов подтверждается критериям доказательной медицины, репрезентативным объемом наблюдений, количеством выполненных клинико-лабораторных, рентгенологических (КТ ОГК) и функциональных исследований. Использованные методы статистического анализа соответствуют поставленным задачам, выводы и практические рекомендации аргументированы и соотносятся с анализом полученных данных. Диссертационная работа одобрена Комитетом по этике Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (протокол №12 от 14.12.2023 г.). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол № 8 от 29. 06. 2023 г.) и приказом ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» №7111/47 от 03. 07. 2023 г. Исследования выполнялись в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского» «Эффективность лечения

распространенных заболеваний у детей и взрослых на различных этапах реабилитации» (№АААА-А18-11803 1590045-1).

Основные положения доложены и обсуждены на: XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2022» (22–23 апреля 2022 г., Санкт-Петербург); IX Международном конгрессе и школе для врачей (25–26 марта 2022 г., Санкт-Петербург); XXII Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (21–22 апреля 2022 г., Евпатория); XXIII Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (20–21 апреля 2023 г., Евпатория); V Национальном Конгрессе с международным участием «Реабилитация – XXI век: традиции и инновации» (12–13 сентября 2022 г., Санкт-Петербург,); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы физиотерапии, курортологии и медицинской реабилитации (6–7 октября 2022 г., Ялта); XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (26–29 октября 2021 г., Москва); Научно-практическом семинаре «Щербаковские чтения» (14 апреля 2023 г., Ялта).

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 10 статей в научных изданиях из Перечня рецензируемых научных изданий ВАК Министерства науки и образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 методические рекомендации, 1 учебно-методическое пособие.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.33 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, сформулирована цель и определены задачи, проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы, осуществлено обследование, ведение и анализ результатов исследований 156 больных, включенных в исследование. Автор самостоятельно осуществил статистический анализ полученных данных и их интерпретацию, по результатам которых сформулировал выводы и разработал рекомендации по их практическому использованию, подготовил текст диссертации и публикации по материалам исследования.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 182 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшего исследования, списка литературы. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 30 таблицами. Перечень литературы состоит из 271 источника (140 – кириллицей и 131 – латиницей).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенез пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией

В декабре 2019 года в Ухане (Китайская Народная Республика) началась вспышка НКИ. Вирус получил название коронавирус 2 тяжелого острого респираторного синдрома (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – SARS-CoV-2), а вызванное им заболевание наименовали коронавирусной болезнью 2019 (Corona Virus Disease 2019 – COVID-19) [9, 28, 53, 110, 111, 130, 133, 157].

За короткий период времени болезнь охватила множество стран во всем мире, и в январе 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила вспышку COVID-19 глобальной чрезвычайной ситуацией в здравоохранении [98, 196, 239]. Заболевание приняло характер пандемии с высокими темпами распространения [65, 113, 258].

Масштабы возникшей пандемии связаны с особенностями распространения коронавируса. Носителем и выделителем возбудителя чаще всего является больной человек [2, 7, 94, 117, 130].

В организм здорового человека SARS-CoV-2 попадает, главным образом, тремя путями: воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным [6, 33, 60, 64, 65, 102, 106, 111, 117, 125, 130, 169]. Контагиозность вируса является высокой, а индекс репродукции варьирует от 2 до 3. Иначе говоря, один больной потенциально может инфицировать до 6 человек, находящихся с ним в контакте [6].

Существуют группы людей, которые подвержены более высокому риску инфицирования и развития COVID-19. К ним относят возраст пациентов старше 60 лет, иммунодефицитные состояния (медикаментозная иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция и др.), наличие хронических болезней (бронхолегочные, сердечно-сосудистые заболевания, метаболические

нарушения – сахарный диабет, ожирение, рак, болезни почек). Определенное значение имеет эпидемиологический фактор – заражение медицинского персонала поликлиник, больниц, инфекционных отделений [7, 69, 103, 111].

Входными воротами для возбудителя является эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [98].

Начальным этапом развития заболевания является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2. Они располагаются на поверхности мембран клеток пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также макрофагов эндотелия. Это объясняет способность коронавируса поражать различные органы и системы организма [13, 15, 27, 53, 55, 74, 82, 94, 114, 116, 130]. Однако основными мишенями являются клетки респираторной системы. Важным объяснением факта тропности возбудителя к этим микроструктурам является наличие нескольких, располагающихся на их поверхности рецепторов, которые способствуют внедрению коронавируса. Верифицированы три из них: ACE2, DPP4 (CD26) и CD147 (CD147-spike protein) [38, 141, 183]. ACE2 локализуется на реснитчатых клетках дыхательных путей, CD26 находится на поверхности нескольких типов клеток, включая цилиарные клетки респираторной системы, CD147-spike protein, взаимодействуя с CD26, способствует прикреплению возбудителя ко всем клеткам-мишеням. Далее происходит размножение SARS-CoV-2 в клетках эпителия дыхательных путей и диффузное повреждение альвеолоцитов. Возбудитель повышает проницаемость клеточных мембран и стимулирует усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань и просвет альвеол. Развиваются интерстициальный и альвеолярный отеки, нарушается выработка сурфактанта. Это ведет к коллапсу альвеол. В результате страдает газообмен, развивается острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Процесс сопровождается присоединением бактериальной флоры с развитием

уже вторичной бактериальной пневмонии [16, 62, 81, 93, 94, 116, 117, 127, 130, 141].

Различают экссудативную и пролиферативную стадии развития патологического процесса в легких. В экссудативную стадию, вследствие поражения альвеолоцитов II типа и «цитокинового шторма», в легочной ткани развивается диффузное альвеолярное повреждение, внутриальвеолярный отек, кровоизлияния и острый бронхолит [83, 226]. Морфологически образуются пласты десквамированных пневмоцитов и гиалиновые мембраны, покрывающие внутреннюю поверхность бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол. В просветах капилляров, артериол и венул формируются обтурирующие фибриновые тромбы, в альвеолах появляются скопления фибрина и эритроцитов, по типу альвеолярно-геморрагического синдрома. В эпителии бронхов, цитоплазме альвеолоцитов II типа и макрофагах выявляются вирусные компоненты, а в интерстициальной ткани легких диагностируются воспалительные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов [6, 27, 50, 81, 117, 130, 132].

В продуктивную стадию (ориентировочно через 7 суток от начала заболевания) формируются единичные гиалиновые мембраны, а в просветах альвеол – фибрин и соединительная ткань, в состав которой входили фибробласты, синтезирующие внеклеточный матрикс и коллаген. Та же картина определяется в терминальных бронхиолах, т. е. развивается облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией. Могут появляться единичные ателектазы. Утолщаются межальвеолярные перегородки за счет их инфильтрации лимфоцитами, происходит пролиферация альвеолоцитов II типа и накопление коллагена [27, 53, 130].

Данная морфологическая картина похожа на некоторые формы идиопатических интерстициальных пневмоний с той лишь разницей, что в легких быстро развиваются гипериммунная реакция и цитокиновое повреждение тканей. Цитокиновая агрессия уже на 7-е сутки приводит к развитию патоморфологических изменений в легких, которые

трансформируются в продуктивную фазу с развитием в последующем массивного фиброза [45, 47, 53, 72, 92, 94, 130, 235].

1.2 Особенности клинического течения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией

Описаны несколько этапов развития заболевания: 1 – контакт человека с вирусом SARS-CoV-2; 2 – фиксация вируса на слизистых оболочках верхних дыхательных путей; 3 – проникновение вируса в клетки, имеющие АПФ2; 4 – репродукция вируса и диссеминация в органах и тканях; 5 – возникновение системных воспалительных реакций, сопровождающихся клиническими проявлениями COVID-19; 6 – отек интерстициальных пространств с развитием нарушений дренажной функции; 7 – функциональные нарушения структур органов с возникновением соответствующих синдромов; 8 – разрешение COVID-19 путем проведения лечебных мероприятий или тяжелые осложнения с летальным исходом [62, 138]. Выделяют следующие клинические варианты течения COVID-19: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмония без дыхательной недостаточности; пневмония с развитием ОРДС; сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок [40, 46, 53, 78, 127, 138, 168, 267]. Некоторые авторы к вариантам течения относят развитие тромбозов и тромбоэмболий [53].

Классификация COVID-19 по степени тяжести включает легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течения [53, 130]. Часть авторов выделяют бессимптомный вариант заболевания [4, 25, 134, 260]. При легком варианте температура тела не поднимается выше 38°C, отмечается кашель, слабость, боль в горле. При среднетяжелом – температура тела повышается выше 38°C. Появляется одышка при физической нагрузке. При анализе КТ ОГК отмечаются изменения, характерные для вирусного поражения легких легкой или среднетяжелой степени (КТ 1–2). SpO₂ составляет менее 95%. При тяжелом течении частота дыхательных движений возрастает более 30 в

минуту, SpO₂ становится ниже 93%. Гемодинамика дестабилизируется. Снижается уровень сознания, развивается ажитация. Изменения в легких при КТ ОГК становятся типичными для вирусного поражения легких тяжелой или критической степени (КТ 3–4). При крайне тяжелом течении появляется острая дыхательная недостаточность (ОДН). Развивается энцефалопатия, септический шок, полиорганная недостаточность, ОРДС. Изменения в легких при КТ ОГК носят характер вирусного поражения критической степени (КТ 3–4) [42, 53, 130].

Симптомы заболевания можно разделить на основные, связанные с респираторной системой, и дополнительные. Они появляются в определенной последовательности, и мониторинг их возникновения имеет определенное клиническое значение. К основным симптомам относится повышение температуры тела, которое отмечается у 82–99%. Чаще всего характерен субфебрилитет. Фебрильная температура возникает при среднетяжелых и тяжелых формах, а также при присоединении бактериальной пневмонии. Кашель диагностируется у 48,2–81,8%. При этом у 20% пациентов его причиной является развившийся пневмонит. Сухой кашель встречается у 59,4–82,0% пациентов, влажный – у 4,4–33,7%. Появление гнойной мокроты связано с присоединением бактериальной пневмонии. Одышка встречается у 18,7–55,0% больных. Ее причиной чаще всего также является развитие пневмонита. Дискомфорт в грудной клетке отмечается у 20,0% больных. Утомляемость диагностируется у 11,0–69,6% [130]. Аналогичные данные публикуют и другие авторы [6, 66, 181, 191, 223, 224, 236].

Среди дополнительных симптомов выделяют снижение обоняния и вкуса (30,0–68,0%), миалгии (11,1–44,0%), боль в горле (11,0–13,9%), головную боль (8,0–13,6%), озноб (11,5%), спутанность сознания (9,0%), диарею (2,0–8,0%), кровохарканье (0,9–5,1%), тошноту и рвоту (4,0–5,0%), насморк и заложенность носа (4,8%), конъюнктивит (0,8%), поражение почек [1, 48, 75, 110, 112, 142, 148, 188, 194, 201, 203, 227]. У лиц пожилого и

старческого возраста возможно атипичное течение заболевания. При этом могут развиваться неврологические (делирий), офтальмологические (конъюнктивит, кератоконъюнктивит), кардиальные (тахикардия, артериальная гипотензия) и другие расстройства [32, 216, 249]. При наличии сопутствующих заболеваний COVID-19 протекает в более тяжелой форме. Среди этой патологии чаще всего отмечаются артериальная гипертензия (9,5–32,4%), сахарный диабет (7,4–26,7%), ишемическая болезнь сердца (2,5–14,4%), цереброваскулярные заболевания (1,4–16,7%). Реже утяжеляют течение болезни онкологические процессы (0,9–7,2%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (1,1–3,0%), гепатиты (2,1–3,0%), хроническая почечная недостаточность (0,7%), туберкулез легких (4,5%). Наличие любого из этих процессов у больных с тяжелым течением ассоциируется с более высоким риском неблагоприятного исхода [7, 44, 65, 113, 115].

Важно отметить, что клинические проявления у людей одинакового возраста и образа жизни могут быть различными, начиная от бессимптомного носительства до критически тяжелого состояния [31, 60, 168]. Основными причинами смерти у коронавирусных больных является ОДН (41%), полиорганная недостаточность (17%), септический шок (14%), острая сердечная недостаточность (10%) и острое нарушение мозгового кровообращения (14%) [22, 67, 80, 89, 100, 109, 147].

1.3 Принципы лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией

В настоящее время принято считать, что основным подходом к лечению НКИ должно быть упреждающее назначение лечения до развития жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса [40, 158]. Основные терапевтические направления при лечении включают непосредственное подавление способности вируса к репликации, профилактику прогрессирования или профилактику вторичных последствий

COVID-19, поддержание физиологической функции жизненно важных органов при развитии критических состояний [158].

С учетом всех этих требований, согласно данным временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению НКИ, изданных Министерством здравоохранения Российской Федерации, назначается комплексная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами медицинской помощи по данным болезням [92].

Этиотропная терапия включает ряд средств этиотропной направленности. Все они обладают способностями препятствовать слиянию SARS-CoV-2 с рецепторами клеток-мишеней и его внутриклеточной репликации. К ним относятся различные группы веществ, которые уже применяются в лечебной практике. В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир в комбинации с ритонавиром, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК), умифеновир и интерферон-альфа [92]. Их использование в терапии COVID-19 показало достаточную эффективность [197, 208, 220].

Учитывая сложность производства лекарственных веществ на основе антител из крови доноров-реконвалесцентов COVID-19, были разработаны искусственные моноклональные антитела класса IgG1. Последние блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с АПФ2, что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и нарушению репликации вируса. С этой целью используются однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом) средства. Комбинированные препараты на основе моноклональных антител позволяют сохранять нейтрализующую активность против вновь возникающих мутаций SARS-CoV-2. Высокая безопасность и эффективность лечения с

использованием этих средств позволили данной терапии получить широкое распространение в ряде стран [18, 92]. Противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 и других РНК-содержащих вирусов обладает препарат молнупиравир, представляющий собой низкомолекулярное рибонуклеозидное пролекарство N-гидроксицитидина. Для лечения пациентов с COVID-19 может применяться нирматрелвир+ритонавир. В основе механизма его действия лежит блокирование активности протеазы SARS-CoV-2-3CL и предотвращение репликации вируса [92].

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label». То есть применение этих средств с лечебной целью не соответствует инструкции по их медицинскому использованию. Назначение препаратов в режиме «off-label» базируется на международных рекомендациях, а также согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска при использовании этой терапии. Вышеуказанная практика является общепризнанной в мире [92, 117].

По рекомендациям ВОЗ, использование плазмы от доноров-реконвалесцентов основано на концепции пассивной иммунизации. Согласно опубликованным данным, в Китайской Народной Республике и других странах использовалась плазма, полученная от доноров-реконвалесцентов COVID-19. Это нашло отражение в национальных руководствах по лечению заболевания. Отбор доноров осуществлялся по результатам предварительного исследования на наличие IgG к SARS-CoV-2 [92, 117]. Однако ряд авторов указывают, что лечение плазмой еще не показало своей полноценной эффективности. Необходимо накапливать опыт ее применения с помощью проведения дальнейших клинических испытаний [154, 179, 186, 209, 261].

Применение высокоочищенного препарата иммуноглобулина основано на концепции пассивной иммунизации. Действующим началом являются

иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученные из плазмы доноров [92].

Этиотропная терапия COVID-19 наиболее целесообразна в фазу репликации вируса – в первые 5 суток после начала заболевания. Она необходима, прежде всего, пациентам с факторами риска тяжелого течения и больным с сопутствующей патологией [2].

В настоящее время значительное количество новых и известных лекарственных веществ различных классов проходят апробацию или планируются к включению в клинические исследования. Это позволит существенно повысить качество, результативность и безопасность терапии пациентов с НКИ, особенно с тяжелым течением заболевания [237, 256, 262].

Применение патогенетической терапии является необходимой частью лечения COVID-19. В ее состав входят использование глюкокортикостероидов (ГКС), антикоагулянтной терапии, иммунодепрессантов и др.

ГКС являются препаратами выбора для лечения больных с синдромом активации макрофагов. Они угнетают синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19, риском развития ОРДС и сепсиса. Применение курсовой терапии ГКС в комплексном лечении пациентов с тяжелым течением сопровождается укорочением сроков купирования клинических проявлений заболевания, восстановлением сатурации, достоверным снижением острофазовых показателей и провоспалительных цитокинов в крови, однако не оказывает значимого влияния на сроки разрешения воспалительных изменений в легких [63]. На опыте Китайской Народной Республики было показано, что системные кортикостероиды использовались для лечения примерно половины пациентов с тяжелым или критическим течением COVID-19 [159, 163, 201, 205, 268]. Ретроспективное исследование 84 пациентов с ОРДС, ассоциированным с НКИ, показало более низкую смертность у больных,

получавших метилпреднизолон [243]. Для применения ГКС необходим тщательный анализ всех данных о состоянии здоровья пациента, так как их применение повышает риск развития вторичных инфекций, которые могут утяжелить состояние пациента, вплоть до летального исхода [170, 266].

Патогенетическим обоснованием использования антикоагулянтов и антиагрегантов у больных НКИ является развивающаяся коагулопатия, приводящая к риску развития тромбозов и эмболий. Профилактика тромботических осложнений с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) рекомендована всем госпитализированным пациентам. В случае недоступности или отсутствии возможности к применению НМГ допустимо использование нефракционированного гепарина или пероральных антикоагулянтов – апиксабана и ривароксабана, дабигатрана [2, 130]. Терапия НМГ улучшает прогноз у пациентов с тяжелым течением и развитием пневмонита [130].

Патогенез COVID-19 предполагает расширение спектра используемых для лечения иммунодепрессантов. Было доказано влияние на течение заболевания “цитокинового шторма” с высвобождением IL-6, IL-1, IL-12 и IL-18, TNF- α и других медиаторов воспаления. В этой ситуации повышенная легочная воспалительная реакция может привести к нарушению альвеолярно-капиллярного газообмена, что затрудняет оксигенацию организма пациентов [40]. Для профилактики этого патологического состояния применяют ингибиторы интерлейкинов – IL-6 (олокизумаб), ингибиторы рецепторов к IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы IL-1 β (канакинумаб), ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб), ингибитор IL-17 (нетакимаб). Целесообразность их использования обусловлена способностью снизить активность воспалительного процесса, нивелировать «цитокиновый шторм» и предотвратить возникновение и прогрессирование ОРДС, тем самым провести профилактику формирования легочного фиброза [130, 222]. Учитывая перспективность применения иммунодепрессантов при лечении НКИ, в настоящее время проводятся клинические испытания новых

лекарственных средств этой группы [259]. Исследователи возлагают надежды на то, что эти препараты позволят повлиять на снижение риска летального исхода, а также на отдаленные результаты лечения [198, 241].

Применение антибактериальной терапии при лечении НКИ имеет свои особенности. Она назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции. В стационаре, с целью уменьшения нагрузки на медицинский персонал, целесообразно использовать пероральные формы антимикробных препаратов, ступенчатую терапию (например – амоксициллин с клавулановой кислотой внутривенно с переходом на прием амоксициллина с клавулановой кислотой внутрь, цефтриаксон, цефотаксим, цефтриаксон и сульбактам внутримышечно и внутривенно с последующим переходом на цефдиторен внутрь). В случае клинической неэффективности или развития нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска резистентных возбудителей, результатов мониторинга антибиотикорезистентности в стационаре, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики. Для терапии нозокомиальных бактериальных инфекций в стационаре могут использоваться различные антибактериальные препараты: имипенем, линезолид, телаванцин, фосфомицин, биапенем и др. Выбор антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций рекомендован на основании консультации клинического фармаколога [40, 92].

Симптоматическая терапия включает в себя купирование лихорадки, терапию ринита и/или ринофарингита, комплексную терапию бронхита. Жаропонижающие средства назначают при температуре тела выше 38,0 – 38,5°C. Наиболее предпочтительным средством является парацетамол. Он отличается высоким профилем безопасности. Также может быть применена терапия витаминами группы В [25].

Для местного лечения ринита, фарингита, при заложенности и/или выделениях из носа начинают с солевых средств для местного применения на

основе морской воды (изотонических, а при заложенности – гипертонических). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием [40]. Терапия бронхита включает мукоактивные вещества и противокашлевые средства [2]. При наличии бронхообструктивного синдрома целесообразна бронхолитическая ингаляционная терапия с использованием небулайзера, а также применение сальбутамола, фенотерола и комбинированных средств (ипратропия бромид+фенотерол) [40, 92].

Решение о наблюдении за больным в условиях стационара или амбулаторно должно приниматься в каждом конкретном случае. Больные с признаками прогрессирования процесса, которое возникает чаще всего через 10–12 суток после появления клинических симптомов, должны находиться под строгим медицинским наблюдением. Пациенты с легкой клинической картиной изначально в госпитализации не нуждаются, они полноценно справляются с болезнью в домашних условиях [205, 263, 268, 270].

В 20% случаев COVID-19 имеет тяжелое течение, требующее лечения в стационаре, 5% больным лечебная помощь оказывается в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [26]. Способы интенсивной терапии в этих случаях включают разнообразные лечебные пособия. При развитии ОДН используются оксигенотерапия, пропозиция пациента, терапия гелиокислородными газовыми смесями, неинвазивная и инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация и др. [40, 92, 137, 145, 149, 190, 238].

Методы интенсивной терапии кроме положительных имеют и отрицательные стороны. Например, интубация пациентов представляет риск передачи вируса медицинским работникам [144, 265]. Отсроченная интубация может увеличить смертность [211, 244]. При применении экстракорпоральной мембранной оксигенации далеко не всегда можно получить позитивный результат. Например, в одной публикации авторы

сообщили, что при применении этого метода лечения из 28 пациентов 14 умерли, и только пять были успешно отлучены от аппарата [176]. Массивные трансфузии также необходимо осуществлять только после предварительных проб и функциональных тестов с оценкой толерантности к нагрузке и с учетом ранее применяемых лекарственных средств [150, 165, 204, 214, 251].

Особое место в лечении больных коронавирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, занимают разного рода осложнения. Одним из них является спонтанный пневмоторакс (СП), который чаще всего в дальнейшем трансформируется в острую неспецифическую эмпиему плевральной полости. Такое осложнение является довольно редким патологическим состоянием у пациентов с НКИ. Частота его, по данным ряда авторов, не превышает 0,9–2,0% [155, 159, 233, 234]. Однако оно на фоне поражения легких SARS-CoV-2 приводит к резкому утяжелению течения заболевания с высокой вероятностью летального исхода [215, 234]. Смертность у пациентов при этой патологии может достигать 70% [255].

Исследование причин возникновения эмпиемы плевральной полости позволяет выделить наиболее вероятные предрасполагающие факторы ее развития. К ним относятся тяжелое течение НКИ, обширная площадь поражения легочной паренхимы, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, образование булл, чрезмерная физическая активность с повышением внутригрудного давления, пожилой возраст [155, 253]. Обстоятельства развития СП при коронавирусной пневмонии могут быть различными. Одним из них является кавитация легких. Этот процесс наблюдается при абсорбции газов в ткани легкого [175]. Патофизиология кавитации у пациентов с COVID-19 до конца не изучена, однако существуют теории развития этого процесса [166]. Согласно одной из них, СП возникает в результате кистозных поражений легких, которые ранее сформировались у больных. Эти образования явились результатом длительного специфического или неспецифического воспалительного повреждения паренхимы легких с развитием дегенеративных изменений и последующей диффузией воздуха в

субплевральное пространство [173]. Другая теория основывается на патологическом изменении воспаленной ткани легкого, осуществляющей повышенную экссудацию в альвеолы и мелкие дыхательные пути. Это приводит к блокированию обратного сброса воздуха в бронхоальвеолярное дерево и формированию кистозных изменений [172]. Ряд авторов считают, что пневмоторакс и эмпиема плевры у пациентов с коронавирусной пневмонией развиваются из-за тромбоза интерстициальных кровеносных сосудов с последующим некрозом паренхимы и потерей эластичности ткани легкого. Данное состояние является причиной возникновения кровоизлияний, фиброза и формирования свищей между терминальными бронхиолами и висцеральной плеврой [230]. Большую роль в этом процессе играет инвазия легочной паренхимы SARS-CoV-2, которая вызывает интенсивное воспаление, приводящее к диффузному повреждению эндотелия воспалительными клетками [229]. Это обуславливает увеличение содержания интерстициальной жидкости из-за негерметичности микроциркуляторного русла. Интерстициальная жидкость из-за градиента интерстициально-плеврального давления проходит через висцеральную плевру и достигает плевральной полости [247]. Имеются данные касательно прямого цитотоксического действия на альвеолярную мембрану вследствие поражения пневмоцитами I и II типа, что может быть одним из механизмов разрыва альвеол и возникновения СП [174]. Также СП и пневмомедиастинум представляют собой характерные осложнения в виде баротравмы при проведении ИВЛ, которая наиболее часто развивается у пациентов с сопутствующими заболеваниями легких, в первую очередь ХОБЛ, бронхиальной астмы, интерстициальными заболеваниями легких, ОРДС [143, 182, 232, 250]. Особенностью развития СП является и то, что это осложнение может наблюдаться у больных без указанных факторов риска и возникает в значительные сроки после серологической элиминации вируса, нередко уже на амбулаторном этапе восстановительного лечения [233, 252]. Все эти факторы возникновения СП и пиопневмоторакса являются основной

причиной развития острой эмпиемы плевральной полости и формирования бронхоплевральной фистулы.

Эмпиема плевры – это состояние, которое резко усугубляет течение коронавирусной болезни и требует незамедлительного применения адекватных методов лечебного влияния [162, 193]. В настоящее время для терапии эмпиемы плевры используются способы, которые традиционно применяются для лечения этой патологии. В процесс оказания медицинской помощи привлекается многопрофильная команда специалистов, которая осуществляет комплексное воздействие с применением интенсивной терапии и хирургических вмешательств [120, 161, 207, 225]. Все эти способы основываются на традиционных методиках лечения гнойных заболеваний плевральной полости и рассматриваются как вариант ликвидации плеврального выпота при коронавирусной пневмонии [162]. Тем не менее, единого мнения об эффективности различных подходов к лечению эмпиемы плевры, осложнившей течение коронавирусной пневмонии, нет. Часть авторов считает достаточным проведение «малых» хирургических вмешательств в виде торакоцентеза и дренирования полости эмпиемы, часть предлагают резекцию булл и торакостомию, многие популяризируют радикальные хирургические вмешательства в виде плеврэктомии и декорткации легкого, отрицая эффективность «малых» хирургических вмешательств [161, 225]. Ряд авторов аргументируют свои заключения об эффективности лечения этой патологии только на единичных клинических наблюдениях [37, 41, 152, 153, 156, 231].

В настоящее время вопрос, касающийся критериев выздоровления пациентов, перенесших COVID-19, остается дискуссионным. Это связано с рядом медицинских, эпидемиологических и бытовых аспектов [167, 221]. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению НКИ инфекции Минздрава Российской Федерации (версия 18), выписка из медицинских организаций, оказывающих помощь в стационарных условиях, может осуществляться при наличии определенных

критериев. К ним относятся стойкое улучшение клинической картины, исчезновение лихорадки (температура тела $<37,5^{\circ}\text{C}$), отсутствие признаков нарастания дыхательной недостаточности (при SpO_2 на воздухе $\geq 95\%$), определенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитов крови, который должен составлять соответственно <10 мг/л; и $>3,0 \cdot 10^9/\text{л}$. Рентгенологические критерии регресса патологических изменений в этот период характеризуются уменьшением и исчезновением зон «матового стекла», снижением объема видимых ранее зон консолидации, отсутствием плеврального выпота, ассоциированного с COVID-19 и др. [92, 111].

Последствия COVID-19 могут быть самыми разнообразными. Связаны они как с нарушениями функции различных органов и систем, ассоциированных с перенесенным заболеванием и его осложнениями, так и с результатами оказания лечебных и реанимационных мероприятий. Изменения эти могут привести даже к инвалидизации пациентов [164]. По данным ряда авторов, большинство пациентов, перенесших атипичную пневмонию, вызванную НКИ, имели значительно более низкие показатели 6-МШТ, чем сопоставимые по возрасту здоровые люди [42]. У некоторых пациентов наблюдалась постоянная одышка, которая отмечается в покое, при пассивной обездвиженности или при нагрузке. Диагностировалась постоянно низкая SpO_2 . Пока не опубликованы окончательные данные о длительности и обратимости нарушений вентиляции после развившихся осложнений, но можно прогнозировать, что они не будут более легкими, чем у лиц, перенесших поражения легких при вирусных пневмониях другой этиологии. Например, у 36% пациентов, переболевших SARS-пневмонией, осложненной ОРДС, спустя 6 месяцев наблюдалось снижение легочного объема с нарушением диффузии на 28,1%. В этот же период отмечалось уменьшение толерантности к физической нагрузке. У четверти больных было выявлено снижение интенсивности работы дыхательной мускулатуры. Особенно выраженные расстройства механики дыхательных движений развивались после пребывания на ИВЛ. Диагностировались дисфункция диафрагмы,

ослабление межреберных и других мышц, участвующих в дыхании, которые в условиях общей мышечной слабости потенцируют снижение параметров вентиляции, усугубляя нарушения, обусловленные специфическими изменениями легочной ткани [43,107]. У перенесших пневмонию, вызванную COVID-19, также развивались последствия длительной обездвиженности: постуральная нестабильность, венозная тромбоэмболия, укорочение мышц, миогенные, нейрогенные или артрогенные контрактуры. Вероятно, больные со столь значительными патологическими изменениями могут составлять категорию лиц с повышенным риском формирования фиброза легких в отдаленном периоде [11, 21, 42, 94, 124, 134]. Следует подчеркнуть, что у значительной доли пациентов, перенесших тяжелую форму НКИ, отмечалось выраженное снижение физической активности, уменьшение работоспособности, в результате чего ранняя медицинская реабилитация этой группы лиц является социально значимой задачей [21,134].

1.4 Восстановительное лечение больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией

Период восстановления после COVID-19 составляет от 30 до 90 дней, в среднем 2 месяца. Данные, полученные при обследовании реконвалесцентов COVID-19 без предшествующих заболеваний дыхательной системы, показывают снижение вентиляционной функции легких и изменения на КТ ОГК в течение 3 месяцев после клинического выздоровления [115, 177, 271]. У больных с сопутствующими заболеваниями или старше 70 лет он длится дольше [20, 86, 134].

Первый этап медицинской реабилитации пациентам с коронавирусной пневмонией рекомендуется начинать в условиях ОИТ при достижении стабилизации состояния пациента [4, 93, 116, 146, 151, 184, 192, 195, 200, 210, 213, 219, 237, 254, 257]. Программа осуществляется в ОИТ и инфекционных/терапевтических отделениях, организованных для пациентов с COVID-19. В ОИТ она включает мероприятия по отлучению от ИВЛ,

респираторную реабилитацию, нутритивную поддержку, восстановление толерантности к физическим нагрузкам, поддержание и ведение больных с последствиями синдрома палаты интенсивной терапии (ПИТ-синдрома), формирование мотивации на продолжение реабилитационных мероприятий, соблюдение противоэпидемического режима [68, 228, 257]. Восстановительное лечение пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью COVID-19 в условиях ОИТ дополнительно содержит постуральную коррекцию, раннюю мобилизацию и др. [26, 54, 151, 185, 192, 199, 212, 218, 240, 242]. Проведение реабилитационных мероприятий в этот период требует особой деликатности, так как особенность поражения легких в данной фазе течения процесса характеризуется воспалительными интерстициальными изменениями. Ткань легкого очень «ранима», и активные форсированные дыхательные интервенции, к которым относится агрессивная и нерациональная ИВЛ, дыхательные тренировки с напряжением дыхательных мышц и резкими движениями, могут привести к дополнительным повреждениям альвеол, усугублению дыхательной гипоксии и возникновению даже пневмоторакса. В данный период также отмечается высокий риск развития рестриктивных патологических состояний, которые могут быть усилены некорректным ведением пациента [94].

Второй этап медицинской реабилитации проводится в терапевтических стационарах или отделениях медицинской реабилитации. Он направлен на восстановление функциональных способностей пациента. С этой целью осуществляются реабилитационные пособия, улучшающие вентиляцию легких, стимулирующие газообмен и бронхиальный клиренс. В этот период продолжается нутритивная поддержка, работа над повышением общей физической выносливости, коррекция мышечной слабости, повышение мобильности, преодоление стресса или депрессии, восстановление сна [94, 192, 202, 219]. Используется дыхательная гимнастика, дренажные положения, аэрозольтерапия, психологическое воздействие [14, 49, 54, 70, 86, 151, 189, 242, 269].

Третий этап реабилитации осуществляется после выписки из СПКС. Особенностью эпидемиологического ведения пациентов в этот период является их изоляция в течение 14 дней. Это оптимальное время для продолжения восстановительных мероприятий. Учитывая ограниченную функциональную активность больного, процедуры лучше проводить в домашних условиях дистанционно с использованием телемедицинских технологий. Число сеансов, требующих посещения поликлиник или дневного стационара, следует максимально сократить. Программу восстановления функции респираторной системы и повышения толерантности к физическим нагрузкам необходимо структурировать. Занятия проводить в режиме нарастающих нагрузок с клиническим контролем состояния. Правильная расстановка процедур позволяет взаимно усилить их действие и избежать неблагоприятных моментов при нежелательном их сочетании [52, 54, 123, 146, 184]. В дальнейшем тренировки следует проводить самостоятельно. В этот период может осуществляться дыхательная гимнастика, дозированная ходьба по ровной местности, ходьба по лестнице и др. Важно обучить больного самоконтролю состояния и полноценному соблюдению безопасности физических тренировок [13].

Реабилитация пациентов в условиях амбулатории направлена на повышение уровня функционального состояния организма, улучшение газообмена и регуляции перфузионно-вентиляционного соотношения, восстановление дренажной функции бронхов, улучшение психоэмоционального статуса, повышение качества жизни, физического и эмоционального участия пациента в социуме. Главным образом, на данном этапе используются специально разработанные комплексные методики лечебной физкультуры для пациентов с болезнями органов дыхания, дозированные физические нагрузки, в частности, терренкур и скандинавская ходьба. Доказана эффективность применения бальнеотерапии, дыхательной гимнастики и массажа [21]. Наиболее перспективными для респираторной

реабилитации являются первые два месяца после острого периода коронавирусной инфекции (период терапевтического окна) [94].

В арсенале реабилитационных средств находится огромное количество способов восстановления функциональных нарушений, возникающих после перенесенных легочных заболеваний и осложнений. Это дает возможность использовать их в восстановительном лечении пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию [39, 58, 88, 131, 136, 139, 164, 245, 246]. В своем большинстве все эти способы оказывают противовоспалительное, репаративное, рассасывающее, анальгезирующее действие, снимают синдром бронхообструкции, стимулируют кашлевой рефлекс, улучшают эвакуацию мокроты. И это далеко не полный перечень реабилитационных мероприятий, которые показаны на этапах восстановления функциональных расстройств у больных, перенесших COVID-19 и его осложнения [11, 21, 49, 53, 54, 55, 59, 84, 87, 91, 93, 108, 116, 122, 129, 264]. Тем не менее, все эти методы необходимо четко структурировать и использовать только с учетом патоморфологических особенностей течения реабилитационного периода. В этой связи рационально создание новых индивидуальных программ физического восстановления [55]. В организационном плане желательно, чтобы составление таких программ не ограничивалось только одним этапом, должна быть преемственность мероприятий с учетом длительного последствия лечебных факторов [52]. Проведение всех этих мероприятий требует значительных медицинских, методических, организационных затрат, которые очень сложно структурировать, систематизировать и эффективно внедрить в практику реабилитационной помощи этого разнопланового контингента больных.

Решение столь сложной медицинской задачи можно осуществить с помощью применения СКЛ. Благодаря возможностям применения комплекса природных лечебных факторов, контролируемого осуществления методик физической реабилитации, лекарственной и немедикаментозной терапии, физиотерапевтического лечения, целесообразно использовать санаторно-

курортную базу для организации восстановительного лечения пациентов, перенесших НКИ [34, 79]. СКЛ позволяет применять сочетание природных и искусственных физических факторов, диетотерапии, фитотерапии, психотерапии, лечебной гимнастики и массажа, которые на данном этапе способны восстановить толерантность к физическим нагрузкам, повысить КЖ, улучшить психоэмоциональное состояние пациента [5, 34, 92, 97, 118].

Курортами, расположенными в различных регионах России и зарубежья, накоплен большой опыт реабилитации пациентов с заболеваниями пульмонологического профиля. Восстановительную терапию эффективно и научно обоснованно осуществляют в здравницах, расположенных на морском побережье и в горной местности. Имеются данные об успешном лечении в санаториях, находящихся на территории России (Тюменская, Курганская, Омская, Новосибирская области, Дальний Восток), обладающих уникальным микроклиматом хвойных лесов. Среди зарубежных курортов пользуются заслуженной популярностью Чолпон-Ата (Киргизия), Одесса (Украина), Боровое (Казахстан), Шуша (Азербайджан), Аликанте, Коста-Бланка (Испания), Натанья, Тиверия, (Израиль), Бад-Зоден, Бад-Киссинген (Германия), Албена (Болгария). Климатические особенности этих курортов характеризуются наличием лесов, водоемов, парков, которые создают оптимально комфортные условия окружающей среды. В воздухе лесной и парковой зоны содержится много летучих ароматических веществ, обладающих бактерицидными (вирусоцидными, фунгицидными), отхаркивающими и бронхолитическими свойствами. Прибрежный морской климат характеризуется значительной влажностью (60–80%), с небольшой амплитудой колебаний суточной температуры, умеренно повышенным атмосферным давлением, постоянным движением воздуха, содержащим высокое количество минеральных солей и аэроионов в морском воздухе. Солевые аэрозоли стимулируют восстановление трофики слизистой трахеобронхиального дерева, способствуют работе регенеративных процессов, поддерживают функцию мукоцилиарного клиренса, нормализуют

реологические свойства бронхиального секрета. Обязательным компонентом восстановительного лечения пациентов, перенесших пневмонию, являются дозированные физические нагрузки в виде тренировок. На многих курортах созданы маршруты терренкура, позволяющие эффективно дозировать физическую нагрузку у пациентов, обладающих различной ее толерантностью. На всем протяжении маршрута терренкура или на его определенных участках может быть применена скандинавская ходьба. Данный вид упражнений дополнительно включает в работу мышцы рук, плечевого пояса, шеи, что способствует мобилизации органов грудной клетки, улучшает работу легких. Достаточно эффективно применяются водные тренировки, которые могут осуществляться в природных водоемах и бассейнах с пресной, морской или минеральной водой. Лечебный эффект может достигаться путем частичного погружения в воду. Это приводит к стимуляции функции диафрагмы и активации кровообращения. Плотность воды в 770 раз выше плотности воздуха. Это позволяет дозировать физическую нагрузку и стимулировать работу мышц, незначительно задействованных при ходьбе. Ингаляции минеральной водой эффективны у пациентов с нарушением дренажа бронхиального дерева. Целесообразные сроки пребывания на курортах с лечебным климатом составляют не менее 3 – 4 недель. Меньшая длительность нивелирует эффективность СКЛ. Использование местных курортов наиболее эффективно восстанавливает здоровье у астенизированных больных, так как снижается уровень нагрузки и уменьшается риск метеопатических осложнений [21, 77, 78].

Анализ результатов СКЛ показывает, что комплексное осуществление тренировок дыхательных и периферических мышц, обучение пациентов основам методики улучшения структуры дыхательного цикла в комплексе с традиционно используемыми методами климатолечения и физиотерапии в условиях здравниц пульмонологического профиля позволяет повысить переносимость физической нагрузки и улучшить психоэмоциональное состояние пациентов, независимо от степени тяжести перенесенной НКИ.

Это подтверждается достоверным увеличением пройденного расстояния по данным 6-МШТ, показателями функциональных проб и результатами тестирования по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), Европейскому опроснику качества жизни (EQ-5D), Госпитальной шкалы оценки усталости (FAS) и др. [34]. Проведение СКЛ и реабилитационных мероприятий имеют решающее значение для эффективного завершения процесса выздоровления и восстановления после перенесенной НКИ [101]. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать более широко использовать возможности СКЛ для организации восстановительного лечения больных, перенесших НКИ [3, 19, 36, 51, 85, 97].

Достоверных данных об отдаленных последствиях коронавирусной патологии в отношении инвалидизации пока нет. По мнению многих специалистов-практиков, пациенты с COVID-19 даже после легких форм могут иметь проблемы с легкими в виде легочного фиброза и дыхательной недостаточности. Одно из проспективных исследований показало, что у 97 взрослых, перенесших ОРДС некоронавирусной этиологии, через 1 год диффузионные нарушения в альвеолах и снижение физической работоспособности были выявлены у 24% пациентов [94]. Очевидно, аналогичная ситуация возникнет и у реконвалесцентов, перенесших пневмонию коронавирусной этиологии. В связи с прогнозом быстрого нарастания удельного веса пациентов с инвалидностью, связанной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, эффективная медицинская реабилитация имеет решающее значение для оптимизации конечных результатов специализированной медицинской помощи [160].

Резюме

1. Учитывая вышеизложенные научные факты, можно выделить некоторые положения, характеризующие особенности течения COVID-19, и на этой основе определить перспективные мероприятия, необходимые для

наиболее эффективного восстановления состояния здоровья пациентов, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией.

2. Проводимое комплексное лечение, включая этиотропную и патогенетическую терапию, при необходимости использование интенсивных методов с использованием ИВЛ, приводит к формированию остаточных изменений в легких и возникновению осложнений, одним из которых является эмпиема плевральной полости, механизм возникновения которой изучен неполностью.

3. Наиболее эффективной системой осуществления восстановительного лечения при COVID-19 является санаторно-курортное лечение, позволяющее под постоянным контролем опытных специалистов комплексно использовать все известные методы восстановительной терапии, включая природные и физические лечебные факторы, лечебную физкультуру и т.д.

4. В период санаторно-курортного лечения ряд специалистов берут за основу методы, применяемые для реабилитации больных, страдающих схожими легочными процессами. Так как все эти способы ранее не использовались для восстановления последствий перенесенного COVID-19, применяемые восстановительные лечебные мероприятия требуют тщательного изучения, систематизации и научно обоснованного внедрения в медицинскую практику.

5. Оптимально благоприятными условиями по изучению и применению восстановительного лечения для пациентов, перенесших COVID-19, обладают санаторно-курортные учреждения Крыма, где сосредоточены самые разнообразные природные лечебные факторы, расположены здравницы, обладающие мощной научной поддержкой и многопрофильной лечебной базой, имеющие огромный опыт оказания реабилитационных мероприятий пациентам с различной легочной и общесоматической патологией [3, 10, 128].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Формирование групп исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре педиатрии, физиотерапии и курортологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Исследования осуществлялись в специализированном клиническом санатории «Симеиз» (ГБУЗ РК КСС «Симеиз») и Легочно-хирургическом отделении №1 Государственного бюджетного учреждения Республики Крым «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии». Все медицинские учреждения являются клиническими базами Ордена Трудового Красного Знамени медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Обследовано 156 больных, которым был установлен клинический диагноз: внебольничная пневмония, вызванная НКИ. Все пациенты были разделены на 2 группы.

1 группа – 137 больных с неосложненным течением коронавирусной пневмонии. Она была разделена на 2 подгруппы.

1А подгруппа – 102 больных, которые прошли восстановительное лечение в условиях СКЛ.

1Б подгруппа – 35 больных, которые прошли восстановительное лечение в амбулаторных условиях.

2 группа – 19 больных, у которых течение пневмонии, вызванной НКИ, осложнилось эмпиемой плевральной полости.

3 группа – контрольная (КГ) – 30 практически здоровых лиц, показатели которых сравнивались с показателями пациентов, входящих в 1-ю и 2-ю группы.

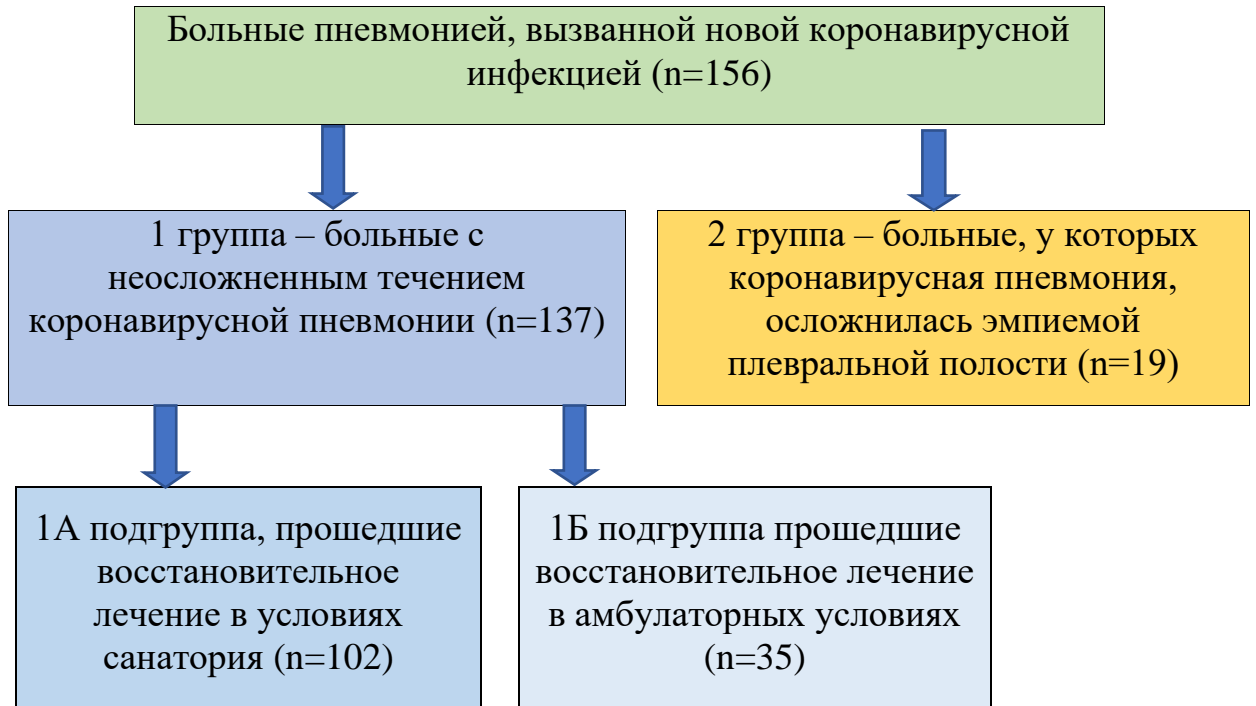


Рисунок. 2.1 - Схема дизайна исследования

Критерии включения в исследование:

- подписанное пациентом информированное добровольное согласие на обследование;
- клинически выставленный диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (подтвержденная), внебольничная пневмония.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от исследования;
- тяжелая сопутствующая патология (острая и хроническая сердечная недостаточность II–III стадии, системные болезни, сахарный диабет с осложненным течением, почечная или печеночная недостаточность);
- онкологические процессы;
- заболевания крови;
- перенесенные ранее операции на легких;
- наличие беременности;
- проводимая терапия цитостатиками и иммуномодуляторами.

Данные о гендерном и возрастном составе наблюдаемых представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Возрастная и гендерная характеристика пациентов, включенных в исследование

Признаки		Единицы измерения	1 группа (n = 137)	1А подгруппа (n = 102)	1Б подгруппа (n = 35)	р	2 группа (n = 19)
Пол	Муж.	Абс. (%)	36 (26,3)	29 (27,4)	7 (20,0)	p>0,05	16 (84,2)
	Жен.	Абс. (%)	101 (73,2)	73 (72,6)	28 (80,0)		3 (15,8)
Возраст (в годах)		Me [Q1; Q3]	61 [45;65]	58 [42;66]	60 [44; 65]	p>0,05	55 [48;67]

Примечание: р – достоверность различий показателей между 1А и 1Б подгруппами;
 - сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона;
 - для сравнения количественных показателей применялся U-критерий Манна – Уитни.

На основании данных таблицы 2.1 было отмечено, что по половому составу в 1-й группе преобладали женщины (73,2%). Во 2-й группе – мужчины (84,2%). При анализе возрастного состава было отмечено, что большинство пациентов 1 и 2 групп находилось в возрасте от 50 лет и старше. По гендерной характеристике больные 1А и 1Б подгрупп были идентичны, что подтверждает достоверность показателей при их сравнении. Сопутствующие заболевания представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Сопутствующие заболевания у наблюдаемых пациентов

Сопутствующие заболевания	1 группа (n=137)		2 группа (n=19)		Всего (n=156)		р
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Заболевания сердечно-сосудистой системы	33	24,1	4	21,1	37	23,7	p=0,998
Заболевания органов дыхания	11	8,0	2	10,5	13	8,3	p=0,942
Сахарный диабет	4	2,9	1	5,3	5	3,2	p=0,880
Заболевания щитовидной железы	2	1,5	0	(0,0)	2	1,3	p=0,577
Заболевания сосудов	1	0,7	1	5,3	2	1,3	p=0,577
Сочетанная патология	15	10,9	5	26,2	20	12,8	p=0,131
Всего больных по группам	66	48,1	13	68,4	79	50,6	p=0,159

Примечание: р – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами;
 - сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона.

По данным таблицы 2.2, кроме основного процесса, 66 (48,1%) пациентов 1-й группы и 13 (68,4%) 2-й страдали сопутствующими заболеваниями, которые учитывались в восстановительном лечении. Из

сопутствующих заболеваний у наблюдаемых чаще диагностировались сердечно-сосудистые болезни (23,7%), заболевания органов дыхания (8,3%) и сочетанная патология (12,8%). Больные 2-й группы по составу сопутствующей патологии статистически значимо не отличались от пациентов 1-й группы.

Через 8–10 месяцев после выписки из СПКС (в отдаленном периоде) нами проведено наблюдение за 45 (32,8%) пациентами 1-й группы и 18 (94,7%) 2-й. В этот период в 1-й группе наблюдались 16 (35,6%) мужчин и 29 (64,4%) женщин, во 2-й – 15 (83,3%), мужчин и 3 (16,7%) женщины.

2.2 Методы исследования

Научная работа была запланирована и выполнена в соответствии с требованиями к проведению научных и медицинских клинических исследований.

Методы исследования определялись целью и задачами. Результаты вносились в разработанные карты обследования больного.

Для проведения анализа результатов восстановительного лечения нами были изучены выписки из историй болезни, выданных СПКС, где пациенты проходили первичное лечение, санаторные медицинские карты и амбулаторные карты наблюдения. В период нахождения в санатории и ЛХО все пациенты прошли первичное собеседование. В отдаленном периоде им было проведено обследование, осуществлены вторичное собеседование и анкетирование.

Обследование больных осуществлялось путем изучения жалоб, анамнеза болезни и жизни. Объективное исследование включало осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию грудной клетки, определение температуры тела, анализ гемодинамических параметров.

1. Лабораторные методы:

– общий анализ крови. Анализировались уровень гемоглобина (Гем), содержание эритроцитов (Эр), лейкоцитов (Лейк), эозинофилов (Эоз),

палочкоядерных (П-ядерные), сегментоядерных (С-ядерные) нейтрофилов, лимфоцитов (Лимф), моноцитов (Мон) и СОЭ. Тесты проводилось на гематологическом анализаторе MicroCC-20Plus (High Technology Inc., США);

– общий анализ мочи. Исследовалось количество белка, сахара, эритроцитов (Эр), лейкоцитов (Лейк). При исследовании использовался анализатор мочи URiСКАH-strip (ООО «Эйлитон», Россия);

– биохимические исследования крови. Тестировались параметры аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, глюкозы, холестерина, С-реактивного белка. В исследовании применялся биохимический анализатор Accent 200 (Cormay s.a., Польша);

– коагулограмма. Оценивались протромбиновый индекс, время свертывания крови, концентрация фибриногена, фибринолитическая активность, уровень международного нормализованного отношения (МНО), D-димер. Применялся анализатор АК – 37 (Астра Лаб, Россия).

2. Функциональные методы исследования:

– показатель насыщения крови кислородом определялся с помощью аппарата UTASUM 300 PATIENT MONITOR (UTAS Technologies Ltd. Словакия). Частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) регистрировались сфигмоманометром «Medical» (Medical Technology Products, Inc., Германия);

– функция сердечно-сосудистой системы фиксировалась методом электрокардиографии (ЭКГ). Исследования проводились на аппарате ЭК 12-01-«РД» (ООО «НПП Монитор», Россия) в 12 отведениях. Оценивались функциональные способности водителя ритма сердца, ЧСС, сердечный ритм, возбудимость и проводимость миокарда, уровень работы процессов реполяризации миокарда, наличие гипертрофии различных отделов сердца [29];

– функция внешнего дыхания исследовалась пульмонологической диагностической лабораторией Quark PFT COSMED (COSMED, Италия) в

режиме спирометрии. Анализировались данные спирограммы: минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС), максимальная средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75% (СОС₇₅), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25-75% (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Показатели рассчитывались в % от нормы.

– тестирование физической работоспособности проводилось путем проведения 6-МШТ, который осуществлялся при поступлении в санаторий, при выписке и в отдаленном периоде. Больной должен был пройти максимальную дистанцию за 6 мин. Маршрут был проложен в спортивном зале с разметкой дистанции через каждые 3 метра. Перед началом и в конце теста оценивали переносимость нагрузки. Измерялись частота дыхательных движений (ЧДД), ЧСС, АД, проводилась пульсоксиметрия (SpO₂). Результаты вносились в регистрационную карту. Пройденное расстояние измеряли в метрах и соотносили с должным показателем, вычисленным по формулам, учитывающим возраст, массу тела, рост. Оценивались абсолютное и относительное значения, выраженные в % от должной величины. Должные величины определялись по формулам [99, 187].

3. Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ ОГК применялась в начале заболевания и в процессе контроля за динамикой процесса в ткани легкого.

Для обследования использовался компьютерный томограф GE Revolution EVO 128 (GE Healthcare, США). Обработка изображений и проведение соответствующего анализа с осуществлялось с помощью станции GEAWVS7 GEAWVS7 (GE Healthcare, США). Сканировались все структуры легких от верхних отделов до основания. Оценка состояния паренхимы ткани легких проводилась с помощью функции LUNGVCAR. Проводился анализ плотности патологически измененных участков, составлялась

топографическая карта легочной ткани и автоматически определялся точный процент поражения паренхимы.

Анализировались параметры КТ-картины, которые являются характерными для коронавирусной пневмонии:

- объем уплотненных участков легочной паренхимы по типу «матового стекла» (The symptom of «frosted glas»);
- характер и топография протяженности патологических образований в ткани легких;
- наличие участков консолидации в паренхиме легких.

Перечисленные изменения соответствовали основным паттернам, которые диагностируются при интерстициальных поражениях легких и применяются как основные диагностические показатели в лучевой диагностике пневмонии, вызванной COVID-19 [226].

Для достоверной оценки результатов проведенного лечения в отдаленном периоде наблюдения проводился анализ нефиброзных и фиброподобных изменений ткани легкого. Нефиброзные изменения оценивались по наличию следующих критериев:

- уплотнение паренхимы легких по типу «матового стекла»;
- наличие и количество диагностированных участков линейной консолидации (паренхиматозные тяжи);
- существование выявленных зон консолидации;
- присутствие солидных узелков;
- наличие и выраженность утолщенной междольковой интерстициальной ткани.

Фиброподобные изменения характеризовались следующими симптомами:

- выявленный объем и структура субплевральных участков ретикулярных изменений ткани легких;
- присутствие тракционных бронхоэктазов;

- количество участков патологически измененной архитектоники ткани по типу «сотового легкого»;

- снижение объема паренхимы легких.

4. Цитоморфологическое исследование:

- цитологическое исследование индуцированной мокроты.

Материалом для исследования являлась индуцированная мокрота, полученная путем стимуляции кашлевого рефлекса при ингалировании гипертонического раствора. Оценивалась макроскопическая характеристика индуцированной мокроты (количество, цвет, вязкость). После оценки материал промывался физиологическим раствором. Затем смесь центрифугировалась при 800 об/мин в течение 10 мин на центрифуге HERMLE Z32 series 6k (HERMLE Labortechnik GmbH, Германия). Полученная взвесь наносилась на 2 предметных стекла и фиксировалась в смеси Никифорова. Последующая окраска цитологических препаратов проводилась по стандартной методике с использованием окраски азур-эозином (по Романовскому-Гимзе) [248]. После центрифугирования мокроты изготавливались цитологические препараты в виде cell-блоков с последующим формированием парафиновых блоков. Преимущество cell-блоков заключалось в большей клеточности препаратов. На автоматическом ротационном микротоме Leica RM2255 (Greiner, Германия) готовились серийные срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике [140]. Определялся состав лимфоидной и лейкоцитарной клеточных популяций, а также макрофагальная формула [206]. Подсчитывалось относительное процентное содержание молодых и зрелых макрофагов с разной функциональной активностью.

Просмотр микропрепаратов и получение цифровых фотографий осуществлялись с помощью программно-аппаратного цитоморфометрического комплекса на основе светового микроскопа «Leica DM2500» (Германия). Исследование проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГАОУ «КФУ им. В. И. Вернадского»;

– морфологическая структура участков плевры стенки эмпиемы, полученных путем трансторакальной и операционной биопсии. Предметом исследования являлись парафиновые блоки с использованием окраски гематоксилином и эозином [56,140]. Для световой микроскопии парафиновые срезы легких окрашивались гематоксилином и эозином;

– иммуногистохимическое исследование (ИГХИ). Для оценки количественной характеристики клеточного состава лимфоидной популяции воспалительного инфильтрата проводилось иммуногистохимическое исследование участков стенки полости эмпиемы, полученных путем трансторакальной пункционной и операционной биопсии. Исследование проводилось на гистостейнере BondMax (Leica, Германия) по стандартизированной методике, рекомендованной протоколами для маркеров: CD4 (clone 4B12, Leica), Т-цитотоксических лимфоцитов и NK-клеток – CD8 (clone 4B11, Leica), В-лимфоцитов – CD20 (clone L26, Leica) и плазмоцитов – CD138 (clone MI15, Leica) [178]. Выраженность иммуногистохимической реакции оценивалась путем подсчета абсолютного количества клеток с положительной мембранной реакцией в 10 полях зрения при увеличении 40х. Изображения срезов исследуемых тканей были получены с применением цифровой камеры «Leica DM2500» (Leica Microsystems, Германия), размер изображения составлял 1280×960 пикселей. Для количественного анализа применялись изображения в формате TIFF. Морфометрический анализ производился с использованием программного обеспечения Image J. Исследование осуществлялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГАОУ «КФУ им. В. И. Вернадского».

4. Оценка качества жизни

Уровень качества жизни исследовался согласно руссифицированного опроснику SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey), апробированного в НИИ пульмонологии Минздрава РФ и рекомендованного к применению в отечественной пульмонологической практике. Опрос

проводился методом самозаполнения анкет. Тестирование осуществлялось в отдаленном периоде. Оценивались параметры:

- физическое функционирование (ФФ Physical Functioning – PF). Оценивает физическое состояние пациента, ограничивающее выполнение привычных физических нагрузок (ходьба по ровной местности, подъем по лестнице, переноска тяжелых предметов и т.п.);

- роль физических проблем (Role-Physical Functioning – RP). Оценивает влияние физического состояния на обычную деятельность пациента (работоспособность, выполнение бытовых и служебных дел);

- болевой фактор (Bodily pain – BP). Фиксирует наличие болевых ощущений, которые испытывал пациент в течение месяца;

- общее состояние здоровья (General Health – GH). Оценивает состояния своего здоровья в текущий момент (субъективно);

- жизнеспособность (Vitality – VT). Оценивает повышение или снижение жизненных сил (субъективно);

- социальное функционирование (Social Functioning – SF). Определяет уровень эмоционального состояния, способствующее ограничению социальной активности пациента;

- роль эмоциональных проблем (Role-Emotional – RE). Определяет уровень эмоционального состояния, уменьшающее работоспособность (снижение объема выполняемой работы, большая затрата времени на ее исполнение, снижение ее качества и т. п.);

- психическое здоровье (Mental Health – MH). Характеризует обычное настроение пациента (чувство тревоги или наличие депрессии).

Домены опросника с 1-го по 4-й, касающиеся физического состояния пациента, объединены в понятие “физический компонент здоровья”.

Домены с 5-го по 8-й, касающиеся психического здоровья, объединены в понятие “психический компонент здоровья”.

"Физический компонент здоровья" вычислялся как средний арифметический показатель, составляющих его доменов в процентах

(физическое функционирование + ролевое функционирование + болевой фактор + общее здоровье) /4.

«Психический компонент здоровья" вычислялся так же, как среднее арифметическое доменов, выраженное в процентах (жизнеспособность, + социальное функционирование + роль эмоциональных проблем + психическое здоровье) /4.

Вычисление осуществляли по соответствующим формулам согласно инструкции.

2.3 Методы санаторно-курортного лечения

Лечение больных проводили в специализированном клиническом санатории «Симеиз», находящемся в пос. Симеиз на Южном берегу Крыма (ЮБК). Срок лечения составлял 20–21 день. Первые 2–3 дня пациенты проходили период адаптации к санаторным условиям проживания (бытовым, климатическим, лечебному питанию и т. д.). В это время осуществлялось первичное обследование больных (общие анализы крови, мочи, биохимические анализы крови, ЭКГ, спирография, 6-МШТ). Санаторно-курортное лечение состояло из комплекса лечебных мероприятий. Они включали следующие лечебные процедуры: различные виды санаторного режима, климатическое лечение с применением местных климатических факторов, комплексную лечебную физкультуру, респираторную ингаляционную терапию, физиотерапию, применение медикаментозных средств.

1. Санаторно-курортный режим. Виды санаторно-курортного режима использовались с учетом рекомендаций АНИИ им. И. М. Сеченова (г. Ялта) [12]. Всем пациентам в зависимости от общего состояния назначались следующие виды режимов:

- 1-й – щадящий режим;
- 2-й – щадяще-тренирующий режим.

2. Диетотерапия. Лечебное питание основывалось на регламентирующих документах и нормах государственной санитарно-эпидемиологической службы Российской Федерации [104, 105, 119]. Основной задачей диеты являлась стимуляция процессов регенерации поврежденной ткани легких и скорейшего функционального ее восстановления. С этой целью энергетическая ценность питания устанавливалась в пределах 3000–3500 ккал в сутки. В состав диеты входило достаточное количество витаминов С, А, D и микроэлементов. Питание было разнообразным с повышенным количеством свежих овощей и фруктов. К минимуму были сведены блюда с высоким гликемическим индексом и насыщенными жирами, а также специи, маринады, консервированные продукты. Питание строилось на основе диет № 11 или № 15.

3. Климатическое лечение

Климатотерапия включала лечебные процедуры, связанные с природными условиями ЮБК. Она включала следующие виды:

– аэротерапия – дозированное влияние свежего воздуха на кожные покровы частично обнаженного человека. Процедуры осуществлялись в аэросоляриях, на балконах, в комнатах с широко раскрытыми окнами. Нагрузку начинали с дозы 16–17 ккал/м², затем повышали ее на 5–6 ккал/м² каждые 2–3 дня, доводя дозу до 35–36 ккал/м². Также осуществлялся сон на берегу моря в специальном климатическом павильоне;

– естественная аэроионотерапия. Процедура проводилась во время пребывания пациентов в парковой и пляжной зонах, особенно в период прибоя или морского бриза. Ионизированные аэрозоли характеризуются бактерицидным воздействием, а наличие компонентов морской воды (ионы калия, магния, натрия, кальция, йода) – стимулирует обменные процессы слизистой бронхов, которые положительно влияют на процессы регенерации;

– естественная аэрофитотерапия – вдыхание воздуха, насыщенного летучими ароматическими веществами, выделяемыми растениями

(фитонциды, терпены, эфирные масла). Эфирные масла обладают антибактериальным, противовоспалительным, бронхоспазмолитическим, десенсибилизирующим и регенеративным свойствами [17, 24]. Процедура проводилась в парковой зоне во время прогулок. Фитонциды обладают антисептическими, противовирусными, противогрибковыми, иммуномодулирующими свойствами. Взаимодействуя с обонятельными рецепторами, они влияют на эмоциональную сферу, способствуя нормализации психоэмоционального состояния пациента;

– гелиотерапия. Процедуры проводились в теплое время в климатических павильонах. Гелиотерапия прямыми солнечными лучами осуществлялась в первой половине дня. Сеансы начинались с 1/4 биодозы солнечного облучения (5–6 кал/см²), увеличиваясь каждые 2–3 дня на 5–6 кал/см². Со временем биодоза доводилась до 30–32 кал/см² [23];

– бальнеотерапия. В теплое время года процедуры проводились в море, в холодный период – в бассейне, наполненном морской водой. Купания в море проводилось с учетом холодовой нагрузки. В первые 2–3 дня сеансы начинали с окунания при холодовой нагрузке в 15–16 ккал/м², затем каждые 2–3 дня нагрузку повышали на 5–6 ккал/м² и доводили ее до 35–37 ккал/м² [73]. В осенне-зимний период бальнеотерапия проводилась в виде купания в бассейне при температуре воды +24-+28°С. Длительность купания в бассейне составляла до 10 мин;

– ландшафтотерапия. Создание психологического климата во время пребывания человека в природных условиях обеспечивало возможность терапии психосоматических дисфункций различной степени сложности, адаптацию и восстановление функциональной активности психики [121]. Ощущения при осуществлении ландшафтотерапии воспринимаются синхронно сразу несколькими органами чувств: зрением, слухом, обонянием, а иногда и вкусом. То есть, положительная информация одновременно поступает сразу в несколько анализаторов головного мозга, комплексно влияя на сознание пациентов.

Территория санатория «Симеиз» и поселка городского типа Симеиз богаты природными и архитектурными достопримечательностями, которые полностью соответствуют условиям эффективной ландшафтотерапии.

4. ЛФК.

Методы ЛФК особенно эффективны в течение полугода после перенесенной коронавирусной пневмонии, поэтому они являются одним из основных составляющих восстановительных санаторных мероприятий [101].

ЛФК включала определенные комплексы физических упражнений:

- утренняя гигиеническая гимнастика (простые динамические упражнения для разных мышечных групп, дыхательные упражнения). Задача – активация и восстановление физиологических процессов в органах и системах;

- лечебная гимнастика. Ее задачей являлось восстановление функциональных нарушений организма с учетом резервных возможностей;

- дренажная гимнастика проводилась по показаниям. Бронхиальный дренаж осуществлялся путем придания пациенту разного рода дренажных положений и принудительного кашля в период проведения упражнения. Занятия по восстановлению функциональных способностей пациентов проводились индивидуально или малогрупповым методом предпочтительно на открытом воздухе или в зале ЛФК. Курс тренировок составлял 10–15 сеансов;

- терренкур – обоснованные по нагрузке пешеходные прогулки по определённым маршрутам [101]. Трасса терренкура подбиралась индивидуально с учетом нужного расстояния, темпа передвижения и угла наклона местности. Продолжительность маршрута увеличивалась каждые 4 дня. Пациентам, недавно перенесшим заболевание, терренкур назначался в щадящем режиме, расстояние составляло 1–2,5 км, угол подъема – 5–6°, темп ходьбы – 70–80 шагов в минуту. При достаточной переносимости нагрузки расстояние увеличивалась до 3–5 км, угол подъема – до 15–16°, темп

ходьбы повышался до 80–90 шагов в минуту. На всем протяжении маршрута или на его участках использовалась скандинавская ходьба;

– массаж. Проводился по классической методике – массировалась передняя поверхность груди, спина. Применялись стандартные массажные приёмы. Длительность процедуры составляла 10 мин, количество сеансов – 8–10 [35].

5. Респираторная терапия

– ингаляционная терапия. Ингаляционная терапия осуществлялась с помощью небулайзера. Его использование позволяет за счет высокодисперсности аэрозоля проводить санацию воздухопроводящих путей, снижать активность воспалительного процесса, уменьшать отек слизистой, улучшать дренажную функцию, стимулировать микроциркуляцию и регенерацию тканей [61, 90]. Ингаляционная терапия проводилась с учетом данных анализа мокроты. Ингаляции осуществлялась через небулайзер PARI Turbo BOY SX (PARI GmbH, Германия) с использованием лекарственных препаратов. Для стимуляции эвакуации мокроты применялись муколитические препараты амброксола гидрохлорид, ацетилцистеин, флуимуцил. Для уменьшения воспалительного процесса использовались препараты для местной антибактериальной терапии (с учетом данных исследования мокроты): флуимуцил–антибиотик, амикацин. Длительность небулайзерной ингаляции составляла 10–13 мин, на курс проводилось 10 сеансов. С целью улучшения бронхиальной проходимости, восстановления и улучшения эвакуации бронхиального секрета использовались дополнительные насадки;

– галотерапия. Процедуры осуществлялись в искусственной соляной пещере. Сеанс длился 30 мин, на курс отпускалось 10 процедур.

6. Физиотерапия:

– магнитотерапия. Лечебное воздействие магнитного поля заключается в стимуляции процессов микроциркуляции и улучшении функции репаративных процессов в органах и тканях. Оно оказывает противоотечное,

противовоспалительное и болеутоляющее действия [58]. Использовалось импульсное низкочастотное переменное магнитное поле, создаваемое аппаратом «BTL-09» (BTL Industries Limited, Великобритания). Воздействие проводилось на нижние отделы легких. Магнитная индукция составляла 5–6 мТл, частота импульсов составляла 100 Гц, интенсивность – 90–100%. Количество процедур составляло 10–13, длительность – 15–17 минут.

7. Медикаментозная терапия

Применялись медицинские препараты, оказывающие лечебное воздействие на остаточные изменения после перенесенного заболевания.

Лечение данной патологии проводилось соответственно установленным стандартам.

Больным, которые не проходили СКЛ, амбулаторно осуществлялось восстановительное лечение, в состав которого входили ЛФК, дренажная гимнастика, терренкур с элементами скандинавской ходьбы, массаж, респираторная терапия, магнитотерапия, медикаментозная терапия.

8. Статистическая обработка полученных результатов

Для обсчета результатов исследования применялось программное обеспечение с использованием вычислительной техники.

Полученная информация фиксировалась в разработанных индивидуальных картах пациентов и была объединена в общую компьютерную базу данных. Тестирование на объективность параметров осуществлялось согласно W-критерия Шапиро – Уилка. При значении $p \geq 0,05$ распределение считали показателем нормы.

Оценка количественных показателей осуществлялась с использованием медианы (Me [Q1; Q3]).

Для сравнительной характеристики несвязанных выборок (нормальное распределение) использовался t-критерий Стьюдента. При ненормальном распределении применялся U-критерий Манна – Уитни. При показателе $p < 0,05$ различие считалось статистически достоверным. При расчетах для связанных выборок (нормальное распределение) использовался t-критерий

Стьюдента. Достоверность считалась доказанной (не являлось случайной) при $p < 0,05$.

При сравнении параметров, характеризующих качество выборок, применялся критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса. Для расчетов очень малых величин использовался двусторонний критерий Фишера [217]. При сравнении качественных параметров в связанных выборках использовался тест МакНемара.

При использовании корреляционного анализа применялся коэффициент корреляции Пирсона (r). Его интерпретация определялась как слабая при показателе $\pm 0,01 - \pm 0,29$, умеренная – при показателе $\pm 0,3 - \pm 0,69$, сильная – при показателе $\pm 0,7 - \pm 1,0$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Разработка и применение методов восстановительного лечения больных, перенесших коронавирусную пневмонию, включая ее осложненное течение, была бы невозможной без детального изучения применяемых способов терапии в остром периоде заболевания. Дальнейшие мероприятия, связанные с восстановлением здоровья, во многом зависят от эффективности проведения этих лечебных воздействий. Учитывая данное обстоятельство, мы осуществили многофакторный анализ состояния пациентов в остром периоде течения коронавирусной пневмонии, методов проведенной терапии и результатов лечения.

3.1 Клинико-рентгенологическая характеристика больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в остром периоде заболевания

При исследовании анамнеза болезни всем больным в остром периоде заболевания была осуществлена терапия в условиях СПКС. В начале заболевания была проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР-тесты) на коронавирус, подтверждающая наличие COVID-19.

Для объективного анализа клинического состояния основные симптомы и жалобы больных, отображающие динамику течения заболевания, были условно разделены на два основных синдрома, которые характеризовали течение пневмонии. Интоксикационный синдром проявлялся жалобами интоксикационного характера (повышенная температура тела, слабость, потливость и др.). Легочный синдром характеризовался жалобами на кашель, выделение мокроты, одышку и др.

Клиническое состояние больных в начальном периоде заболевания представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Клинические показатели больных в дебюте заболевания

Клинические симптомы	1 группа (n=137)		2 группа (n=19)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Интоксикационный синдром					
Температура тела: нормальная	5	3,6	0	0	p=0,880
субфебрильная	72	52,6	11	57,9	p=0,848
фебрильная	59	43,1	8	42,1	p=0,867
Слабость	137	100,0	19	100,0	-
Потливость	100	72,9	12	63,2	p=0,535
Головная боль	40	29,2	4	21,1	p=0,641
Легочный синдром					
Кашель:	137	100,0	19	100,0	-
сухой	98	71,5	12	63,2	p=0,630
влажный	38	27,7	7	36,8	p=0,582
Одышка: при нагрузке	127	92,7	17	89,5	p=0,972
в покое	9	6,6	2	10,5	p=0,879
Боль, дискомфорт в грудной клетке	42	30,7	7	36,8	p=0,079

Примечание: p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами;
– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

При анализе показателей таблицы 3.1 отмечается, что в начале болезни у всех пациентов диагностировался выраженный интоксикационный синдром в виде лихорадки, слабости, потливости, головной боли. Легочный синдром у всех больных характеризовался одышкой, усиливающейся при физической нагрузке. У 9 (6,6%) пациентов 1-й группы и у 2 (10,5%) 2-й одышка проявлялась в покое. Боль в грудной клетке отмечали соответственно группам 42 (30,7%) и 7 (36,8%) наблюдаемых.

Таким образом, в начале заболевания у пациентов обеих групп были выражены интоксикационный и легочный синдромы с преобладанием лихорадки, слабости и одышки, без статистически значимых отличий.

Основные показатели общего анализа крови представлены в таблице 3.2, при анализе показателей которой следует, что в начале заболевания у всех больных количество лейкоцитов составляло, соответственно 1 и 2 группам, $9,70 \pm 0,76$ и $10,90 \pm 0,91 \times 10^9/\text{л}$, что достоверно было выше значений, по сравнению показателями гемограммы лиц КГ ($p < 0,001$). Также отмечено

достоверное увеличение уровней П-ядерных и С-ядерных лейкоцитов ($p < 0,001$), достоверное снижение уровня лимфоцитов ($p < 0,05$) и достоверное повышение СОЭ ($p < 0,001$) в сравнении с данными наблюдаемых КГ.

Таблица 3.2 – Основные показатели общего анализа крови больных в начале заболевания ($M \pm m$)

Показатели общего анализа крови, ед.	Показатели		Контрольная группа (n=30)
	1 группа (n=137)	2 группа (n=19)	
Гемоглобин, г/л	150,30±3,64 **	136,30±3,64 *	125,42±3,20
Лейкоциты, 10^9 в 1л	9,70±0,76 ***	10,90±0,91 ***	5,61±0,9
Эозинофилы, %	2,90±0,40 *	2,30±0,42 *	1,3±0,52
Нейтрофилы: палочкоядерные, %	8,90±0,35 ***	9,10±0,47 ***	3,1±0,34
сегментоядерные, %	64,20±2,24 ***	66,20±2,44 ***	58,10±1,30
Лимфоциты, %	27,10±1,14 *	28,20±1,13 *	32,4±2,1
СОЭ, мм/час	27,07±0,9 ***	29,40±1,12 ***	12,3±1,2

Примечание: достоверность различий от показателей гемограммы наблюдаемых и контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;
– для сравнения применялся t-критерий Стьюдента.

Важно отметить, что в начале заболевания лабораторные показатели наблюдаемых обеих групп достоверно не отличались. Однако параметры общего анализа крови, на наш взгляд, не соответствовали степени тяжести жалоб, предъявляемых больными коронавирусной пневмонией по сравнению с аналогичными показателями, характерными для неспецифической бактериальной пневмонии [135]. Очевидно, такие изменения крови являются одним из диагностических критериев, характеризующих клиническое течение пневмонии, вызванной НКИ.

Со стороны биохимических показателей крови у 4 (2,9%) пациентов 1-й группы диагностировалось повышение уровня билирубина, у 24 (17,5%) были увеличены показатели АСТ и АЛТ. У 115 (83,9%) пациентов определялся повышенный уровень СРБ. Во 2-й группе у 2 (10,5%) пациентов были увеличены показатели билирубина и трансаминаз, у 7 (36,8%) параметры глюкозы крови, у 16 (84,2%) показатели СРБ.

У 89 (64,9%) пациентов 1-й группы и 12 (63,2%) 2-й определялись повышения уровня МНО.

Другие статистически значимые отклонения биохимических параметров крови и показателей коагулограммы у больных исследуемых групп не регистрировались.

Таким образом, по клиническим параметрам и данным гемограммы отмечались признаки острого процесса с развитием легочного и интоксикационного синдромов, а также характерными изменениями гемограммы.

Изменения в моче в виде повышенного уровня белка и лейкоцитов были выявлены у 10 (7,3%) больных 1-й группы и у 2 (10,5%) 2-й.

Всем наблюдаемым в остром периоде проведена КТ ОГК. Данные отображены в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Объем поражения ткани легкого у больных в остром периоде заболевания (по данным КТ ОГК)

Объем поражения ткани легкого, %	Группы больных				p
	1 группа (n=137)		2 группа (n=19)		
	Абс.	%	Абс.	%	
25,0 - 50,0 (КТ-2)	75	54,7	10	52,6	p=0,943
50 - 75,0 (КТ-3)	54	39,4	8	42,1	p=0,980
более 75,0 (КТ-4)	8	5,8	1	5,3	p=0,672
Всего	137	100,0	19	100,0	

Примечание: p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами;
– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

При анализе параметров таблицы 3.3 было отмечено, что все наблюдаемые страдали умеренной (КТ-2), среднетяжелой (КТ -3) и тяжелой (КТ-4) формами пневмонии. У всех пациентов диагностировалось двухстороннее уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла» с мультилобарным и периферическим распределением патологических изменений. Деформации конфигурации тени средостения, наличие особенностей прикорневой локализации, одиночных округлых образований и полостных изменений в легочной ткани не отмечалось. Эти показатели доказывали, что у всех наблюдаемых объем поражения занимал значительную часть легочной паренхимы.

С целью определения динамики развития патологического процесса в легких в период острых проявлений коронавирусной пневмонии нами проведен анализ КТ ОГК в различные сроки острого периода заболевания.

На 1–3 сутки болезни симптом «матового стекла» отмечался у 96 (70,1%) больных 1-й группы и у 15 (78,9%) 2-й.

При выполнении исследования на 4–5 день заболевания симптом «матового стекла» диагностирован соответственно у 121 (88,3%) и 17 (89,5%) больных. Объем поражения легочной паренхимы за 2–3 дня увеличился в среднем по группам соответственно на 18,2% и 10,6%, то есть, отмечалось выраженное нарастание степени распространения пневмонии за короткий промежуток времени.

На 10–11 сутки у 114 (83,2%) больных 1-й группы и у 17 (89,5%) 2-й диагностировался паттерн в виде утолщения междолькового и внутридолькового интерстиция на фоне ранее выявленных участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». То есть в течение следующих 4–5 дней процесс вышел за пределы внутридольковой локализации и перешел на междольковый компонент легочной ткани. В этот период у 62 (45,2%) пациентов 1-й группы и 9 (47,4%) 2-й определялся паттерн «булыжной мостовой» (данный симптом визуализировался в виде ячеек и приобретал сходство с мостовой, вымощенной брусчаткой) либо определялись ретикулярные изменения на месте ранее выявленных участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». Данный рисунок характеризовался обширным утолщением интерстиция.

После 14 дней от начала клинических проявлений и до выписки из СПКС у 115 (84,3%) наблюдаемых 1-й группы определялись признаки уплотнения междольковой интерстициальной ткани, у 54 (39,4%) – отмечались участки линейной консолидации, у 30 (21,9%) – диагностировалось утолщение междолькового интерстиция. Во 2-й группе эти показатели диагностировались соответственно у 17 (89,5%), у 8 (42,1%) и у 5 (26,3%). В этот период у 14 (73,7%) больных 2-й группы на стороне

развития эмпиемы в легком были выявлены участки консолидации, на фоне которых определялись просветы субсегментарных бронхов (симптом «воздушной бронхографии»). Выявленные изменения паренхимы легкого характерны для присоединившейся бактериальной пневмонии.

Таблица 3.4 – Характеристика изменений ткани легких при выписке из специализированного противокоронавирусного стационара (по данным КТ ОГК)

Характеристика остаточных изменений в ткани легких	Группы наблюдения				p
	1 группа (n=137)		2 группа (n=19)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Участки уплотнения легочной паренхимы («матовое стекло»)	115	84,3	17	89,5	p=0,775
Участки линейной консолидации (паренхиматозные тяжи)	54	39,4	8	42,1	p=0,980
Утолщение междолькового интерстиция	30	21,9	5	26,3	p=0,890

Примечание: p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами;
– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

При анализе данных таблицы 3.4 отмечалось, что при выписке из СПКС у большинства больных в ткани легкого оставались изменения по типу «матового легкого», а у части пациентов появились участки линейной консолидации и утолщения междолькового интерстиция. В общем количестве изменения в ткани легких были диагностированы у всех 100,0% больных. Характеристика полости эмпиемы, по данным КТ ОГК, дана в подразделе 3.3.

На основании полученных данных следует отметить, что процесс динамики патологических изменений в ткани легкого характеризовался определенными фазами течения, которые четко дифференцировались КТ ОГК. Формирование патологических образований протекало довольно быстро, в минимальные сроки поражая значительный объем ткани легкого. Такое течение коронавирусной пневмонии у большинства наблюдаемых в короткие сроки привело к нарушению архитектоники структуры легких и созданию предпосылок для образования фиброподобных изменений паренхимы легочной ткани. Данные процессы фиксировались на протяжении

всего острого периода заболевания, включая момент выписки пациентов из СПКС.

По параметрам КТ ОГК развитие эмпиемы плевральной полости не было связано с объемом поражения ткани легкого, однако уже в этом промежутке времени отмечались симптомы присоединения бактериальной пневмонии, что косвенным образом позволяло прогнозировать развитие эмпиемы плевры.

На основании клинической картины, лабораторных и рентгенологических показателей (КТ ОГК) была определена степень тяжести коронавирусной пневмонии у наблюдаемых пациентов, которая представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Степень тяжести коронавирусной пневмонии у больных в начале заболевания (по данным КТ ОГК)

Степень тяжести	Группы обследованных больных				p
	1 группа (n=137)		2 группа (n=19)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Средняя	83	60,6	8	42,1	p=0,2
Тяжелая	48	35,0	10	52,6	p=0,218
Крайне тяжелая	6	4,4	1	5,3	p=0,677
Всего	137	100,0	19	100,0	

Примечание: p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами;
– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

При анализе данных таблицы 3.5 отмечалось, что все пациенты страдали коронавирусной пневмонией, тяжесть которой оценивалась средней и тяжелой степенью процесса. У 6 (4,4%) больных 1-й группы и у 1 (5,3%) 2-й группы была диагностирована крайне тяжелая степень заболевания. Данная характеристика степени тяжести патологического процесса у обследованных пациентов аргументировала необходимость госпитализации больных в СПКС и проведение курса терапии в условиях терапевтического стационара. Все наблюдаемые, согласно установленным диагнозам, были направлены на лечение в СПКС, где им проведен соответствующий курс терапии.

3.2 Лечение больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в условиях специализированного противокоронавирусного стационара

Лечение пациентов в СПКС осуществлялось с учетом всех требований, регламентируемых временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению НКИ различных версий, изданных Министерством здравоохранения Российской Федерации. Больным проводилась комплексная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия.

Этиотропная терапия включала противовирусные препараты (фавипирамир, ремдесивир, умифеновир, гриппферон и др.). Ее получали все наблюдаемые.

Патогенетическая терапия заключалась в введении глюкокортикоидов (дексаметозон, преднизалон, метилпреднизолон и др.). Она также проводилась всем пациентам.

Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия по показаниям осуществлялась 118 (86,1%) наблюдаемым 1-й группы и 17 (89,5%) 2-й. Она включала нефракционный гепарин, низкомолекулярный гепарин, эноксапарин и др.

Антибиотикотерапия проводилась пациентам с тяжелым течением заболевания и больным, у которых появлялись клинические симптомы присоединения воспалительного процесса, связанного с неспецифической патогенной флорой. Применялись антибиотики цефалоспоринового ряда, фторхинолоны, карбапенемы, ванкомицин, линезолид и др. Антибиотикотерапия проводилась всем наблюдаемым 2-й группы. Цефалоспорины получали 10 (52,6%) пациентов, фторхинолоны – 6 (31,6%), карбапенемы – 3 (15,8%), ванкомицин – 3 (15,8%). В комбинации по два антибиотика одновременно или курсами получали 10 (52,6%) больных.

Курс интенсивной терапии в условиях ОИТ в связи с крайне тяжелым и тяжелым течением заболевания проводился 24 (17,5%) больным 1-й группы

и 2 (10,5) пациентам 2-й. Двое (1,9%) больных 1-й и 1 (5,3%) 2-й группы находились на ИВЛ.

Терапия сопутствующих заболеваний осуществлялась согласно рекомендациям по лечению нозологических форм заболеваний.

Таким образом, пациенты в большинстве своем перенесли заболевание, характеризующееся тяжелой и средней степенью тяжести. Курс терапии осуществлялся в условиях СПКС. Наблюдаемым проводилось лечение с применением всего комплекса соответствующих методов терапии. Лечение части больных с высокой степенью тяжести заболевания осуществлялось в ОИТ.

При динамическом анализе КТ ОГК в остром периоде было констатировано быстрое распространение патологического процесса в легких, приводящее к значительному нарушению архитектоники легочной паренхимы. У больных с осложненным течением коронавирусной пневмонии на 10–14 сутки болезни появились симптомы, характеризующие присоединение неспецифического легочного воспалительного процесса.

Все пациенты 2-й группы для продолжения лечения были переведены в ЛХО.

3.3 Лечение больных коронавирусной пневмонией, осложненной эмпиемой плевральной полости, в легочно-хирургическом отделении

При поступлении в ЛХО пациенты 2-й группы предъявляли жалобы интоксикационного и легочного характера. Клинические показатели больных, у которых течение коронавирусной пневмонии осложнилось развитием эмпиемы плевральной полости (2-я группа) представлены в таблице 3.6, при анализе которой определялись выраженные проявления легочного синдрома. Основными его проявлениями были кашель (100,0%) с выделением серозно-гнойной мокроты, одышка в покое (52,6%), боль и дискомфорт в грудной клетке (52,6%). У одного больного развилась подкожная эмфизема. Показатели гемограммы представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.6 – Клинические показатели больных 2-й группы в остром периоде и при поступлении в легочно-хирургическое отделение (n=19)

Клинические симптомы	В острый период		В ЛХО		p
	Абс	%	Абс.	%	
Интоксикационный синдром					
Температура тела: нормальная	0	0	8	42,1	p<0,01
субфебрильная	11	57,9	10	52,6	p<0,05
фебрильная	8	42,1	1	5,3	p<0,05
Слабость	19	100,0	19	100,0	-
Потливость	12	63,2	6	31,6	p<0,05
Головная боль	4	21,1	0	0	p<0,001
Легочный синдром					
Кашель:	19	100,0	19	100,0	-
сухой	12	63,2	6	31,6	p<0,001
влажный	7	36,8	13	68,4	p<0,001
Одышка: при нагрузке	17	89,5	9	47,4	p<0,001
в покое	2	10,5	10	52,6	p<0,001
Боль, дискомфорт в грудной клетке	7	36,8	10	52,6	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей между острым периодом заболевания и при поступлении в ЛХО;

– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием теста МакНемара.

Таблица 3.7 – Показатели гемограммы больных 2-й группы в острый период заболевания и при поступлении в легочно-хирургическое отделение (n=19)

Основные показатели общего анализа крови, ед.	Показатели гемограммы		Контрольная группа (n= 30)
	В острый период	В ЛХО	
	M±m	M±m	
Гемоглобин, г/л	136,3±3,64 ***	106,3±2,34 *** ###	125,4±3,20
Лейкоциты, 10 ⁹ в 1л	10,9±0,90 ***	12,9±1,92 *** ##	5,61±0,9
Эозинофилы, %	2,3±0,42 ***	1,3±0,32 ***###	1,3±0,52
Нейтрофилы: юные, %	0,4±0,12 *	4,3±0,27 *** ###	-
палочкоядерные, %	9,1±0,47 ***	12,1±0,35 *** ###	3,1±0,34
сегментоядерные, %	66,2±2,44 ***	60,1±2,67 ** ##	52,1±1,32
Лимфоциты, %	28,2±1,13	22,2±1,10 *** ###	32,4±2,1
СОЭ, мм/час	29,4±1,12 ***	39,6±1,18 *** ###	12,3±1,2

Примечание: достоверность различий от показателей гемограммы больных контрольной группы: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001;

– достоверность различий между показателями гемограммы в острый период и при поступлении в ЛХО: ## - p<0,01; ### - p<0,001;

– для сравнения показателей гемограммы в динамике применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок, а также t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок при сравнении с контрольной группой

При анализе таблицы 3,7 было отмечено, что при поступлении в ЛХО у больных 2-й группы произошло достоверное снижение уровня гемоглобина ($p < 0,001$), возрастание лейкоцитоза ($p < 0,01$), повышение СОЭ ($p < 0,001$), увеличение степени лимфопении ($p < 0,001$) что в целом характеризовало нарастание воспалительных изменений.

Таким образом, развитие острой эмпиемы у большинства наблюдаемых сопровождалось менее выраженным интоксикационным синдромом и проявившимся легочным с достоверным качественным его изменением в виде появления влажного кашля с выделением серозно-гнойной мокроты, развитием одышки в покое ($p < 0,001$), нарастанием дискомфорта и болей в грудной клетке ($p < 0,001$). Со стороны гемограммы отмечались изменения, характеризующиеся повышением уровня воспалительной реакции в виде более выраженного лейкоцитоза, увеличением СОЭ.

По данным КТ ОГК, у всех поступивших в ЛХО определялось уменьшение распространенности в ткани легких изменений по типу «матового стекла» и умеренно выраженных поствоспалительных образований. На границе утолщенных висцерального и париетального листков плевры на фоне воспалительной инфильтрации ткани легкого наблюдалось скопление жидкости с горизонтальным уровнем. Над слоем жидкости определялся газ. Данный синдром трактовался как гидропневмоторакс. Правосторонняя локализация полости отмечалась у 9 (47,4%) больных, левосторонняя – у 9 (47,4%), двусторонняя – у 1 (5,2%) пациента.

Таким образом, перед поступлением в ЛХО произошли определенные клинические изменения, выражающиеся в преобладании симптомов, характеризующих легочный синдром. В ткани легкого уменьшился объем уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла». У всех наблюдаемых была диагностирована полость эмпиемы с бронхоплевральной фистулой.

С целью уточнения локализации полости, заполненной жидкостью и воздухом, всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование грудной клетки и по намеченной точке произведена плевральная пункция с биопсией плевры и аспирацией плеврального содержимого. У 3 (15,8%) больных был получен серозный экссудат, у 3 (15,8%) – серозно-гнойный, у 11 (57,9%) – гнойный, у 2 (10,5%) – гнойно-геморрагический. На основании полученных данных был установлен диагноз: эмпиема плевральной полости с бронхоплевральной фистулой.

Всем наблюдаемым было проведено дренирование полости эмпиемы с активной аспирацией содержимого. Полость эмпиемы ежедневно промывалась антисептиками и антибиотиками, с учетом чувствительности микрофлоры, выделенной из экссудата.

Параллельно осуществлялась антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, введение ГКС. Всем пациентам проводились инфузии с внутривенным введением белковых, детоксикационных, противомикробных препаратов. Антибиотикотерапия включала использование фторхинолонов, макролидов, цефалоспоринов, карбапенемов.

Двум (10,5%) наблюдаемым, в связи с длительным коллабированием легкого вследствие длительного функционирования бронхоплевральной фистулы и нерасправления легкого произведена операция – плеврэктомия с декортикацией плевры. В послеоперационном периоде у обоих пациентов осложнений не было.

При анализе клинического состояния пациентов, показателей лабораторного исследования и параметрам КТ ОГК достоверно установить причину развития эмпиемы плевральной полости не удалось. В этой связи всем больным было проведено морфологическое исследование и ИГХИ тканевого материала, полученного путем трансторакальной пункционной и операционной биопсии плевры.

3.3.1 Результаты морфологического исследования биопсийного материала плевры у больных коронавирусной пневмонией, осложненной эмпиемой плевральной полости

Тканевой материал, полученный при пункционной и операционной биопсии плевры, был подвергнут гистологическому исследованию (Рисунок 3.1). Анализ микропрепаратов показал во всех случаях наличие диффузной воспалительной реакции с признаками репаративных процессов в виде структурной перестройки плевры на фоне участков сохраняющейся грануляционной ткани и фиброзного ремоделирования. По клеточному составу на фоне умеренной, неравномерно выраженной инфильтрации нейтрофильными, эозинофильными гранулоцитами и макрофагами определялось доминирование лимфоидной популяции, представленной малыми и средними лимфоцитами с примесью плазмоцитов.

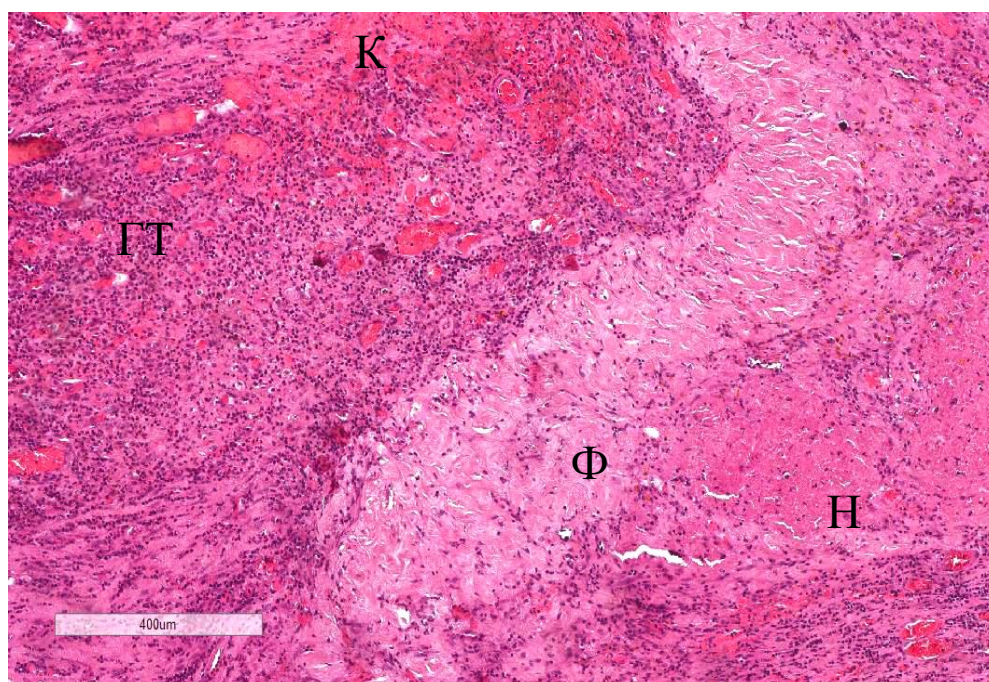


Рисунок 3.1 – Микропрепарат плевры. Гематоксилин-эозин. Ув. ×400.

Примечание: Н – некроз; ГТ – соединительная ткань разной степени зрелости; К – кровоизлияние; Ф – фиброзная ткань.

Результаты количественного исследования иммунных клеток при ИГХИ ткани плевры представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Количество иммунных клеток в ткани плевры у пациентов эмпиемой плевральной полости, осложнившей коронавирусную пневмонию

Клеточная популяция, ед.	Количество клеток (M±SD) (n=19)
В-лимфоциты (CD20 ⁺) в 10 п/з	368,8 ±37,6
Т-лимфоциты-хелперы (CD4 ⁺) в 10 п/з	102,6 ±12,4
Т-лимфоциты-цитотоксические (CD8 ⁺) в 10 п/з	236,1±34,6
Плазматические клетки (CD138 ⁺) в 10 п/з	47,4±5,1

По данным таблицы 3.8 было установлено наличие сдвига клеточного иммунного ответа со значимым преобладанием Т-цитотоксических лимфоцитов и Т-киллеров. Локализовались CD4⁺ и CD8⁺ клетки преимущественно в участках грануляционной ткани, равномерно уменьшаясь в количественном отношении по мере нарастания фиброзного ремоделирования ткани плевры. Большинство CD4⁺ Т-лимфоцитов хелперов имело четкую, умеренно выраженную мембранную реакцию, в остальных определялась слабо выраженная экспрессия маркера (Рисунок 3.2).

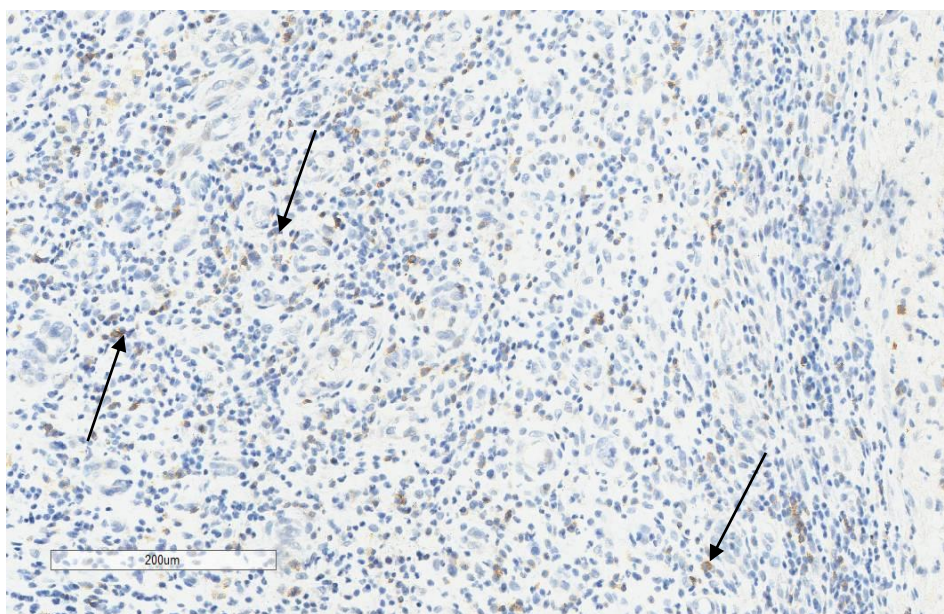


Рисунок 3.2 – Микропрепарат плевры. Слабо выраженная и умеренная мембранно-цитоплазматическая экспрессия маркера CD4 в клетках воспалительного инфильтрата (стрелка). ИГХИ. Увеличение×200.

Аналогичный характер экспрессии и локализационные особенности отмечались при оценке экспрессии CD8 маркера (Рисунок 3.3).

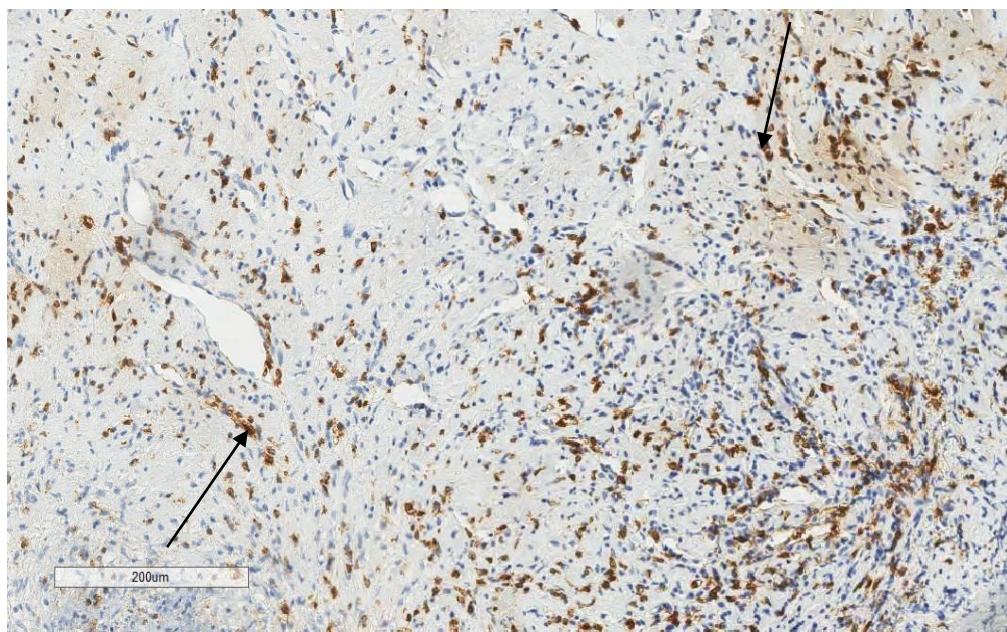


Рисунок 3.3 – Микропрепарат плевры. Выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия маркера CD8 в воспалительном инфильтрате (стрелка). ИГХИ. Увеличение×200.

Превалирующей клеточной популяцией гуморального адаптивного иммунитета являлись В-лимфоциты, диффузно располагающиеся в воспалительном инфильтрате стенки плевры клетки (Рисунок 3.4).

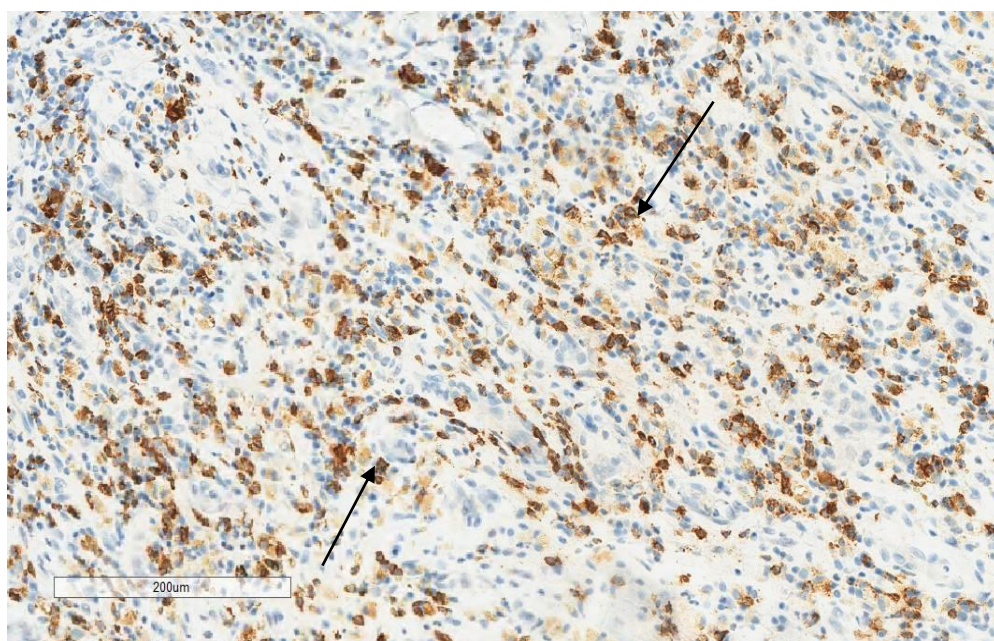


Рисунок 3.4 – Микропрепарат плевры. Выраженная мембранно-цитоплазматическая экспрессия маркера CD20 в клетках воспалительного инфильтрата (стрелка). ИГХИ. Увеличение×200.

Иммуногистохимический маркер CD20 визуализировал обширную клеточную популяцию периферических В-лимфоцитов, а именно незрелые и зрелые В-клетки, наивные В-клетки и плазмобласты. Дуализм их функциональной роли заключается как в последующей дифференцировке в плазмоциты, продуцирующие антитела, которые селективно связываются с антигеном (с инфекционным вирусным агентом, с целью его прямого уничтожения), так и в антигенпрезентации информации об антигене через комплекс гистосовместимости 2 типа наивным Т-лимфоцитам, с целью определения клеточного иммунного ответа.

Установлено наличие небольших скоплений CD138⁺ клеток в участках воспалительной инфильтрации, несмотря на большое количество В-лимфоцитов. Количество позитивно окрашенных клеток в 10 полях зрения составило $47,4 \pm 5,1$. Плазмоциты имели умеренно- и слабовыраженную мембранно-цитоплазматическую реакцию (Рисунок 3.5).

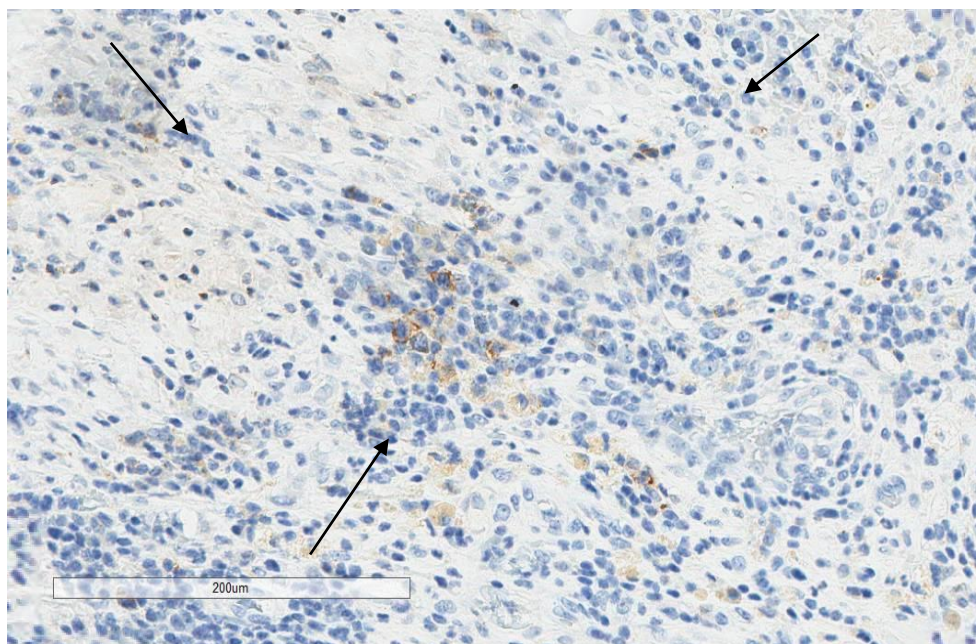


Рисунок 3.5 – Микропрепарат плевры. Слабая очаговая мембранно-цитоплазматическая экспрессия маркера CD138 в воспалительном инфильтрате (стрелка). ИГХИ. Увеличение $\times 200$.

Такой количественный дисбаланс плазмоцитов на фоне выраженного воспалительного процесса явился свидетельством неэффективности

гуморального ответа против НКИ и, возможно, «побега» SARS-COV2 от механизма прямой иммунной защиты.

При анализе характера локализации клеток воспалительного инфильтрата в условиях эмпиемы плевры было установлено, что в инфильтрате преобладали цитотоксические Т-лимфоциты, которые превышали количество Т-лимфоцитов-хелперов более чем в 2 раза. Во всех случаях эмпиемы плевры необходимо отметить и интенсификацию популяции В-лимфоцитов при одновременно крайне низких количественных показателях CD138-позитивных плазмоцитов в воспалительном инфильтрате. Увеличение числа В-лимфоцитов без признаков активной их трансформации в плазматические клетки является свидетельством их эффекторной роли в качестве антигенпрезентирующих клеток для CD4+ и CD8+ лимфоцитов и дефицита механизма прямого уничтожения инфекционного агента. Данный факт может быть проявлением как значительного внутриклеточного интегрирования патогена и отсутствием субстрата для прямого взаимодействия плазмочита с инфектом, так и проявлением локального иммунодефицита.

Локальный иммунологический дисбаланс в комплексе с нарастающими гемодинамическими нарушениями был обусловлен как бронхолегочной патологией, так и гиперреактивностью противовоспалительных реакций, опосредуемых иммунопатологическим ответом. Данные факторы приводят к неуклонному прогрессированию альтерации, присоединению и пролонгации вторичной бактериальной инфекции с развитием эмпиемы плевры.

Таким образом, выявленные морфологические изменения, по нашему мнению, могут свидетельствовать о местном тканевом иммунодефиците, обусловленном невозможностью реализации адаптивной формы иммунного ответа. Дисрегуляция системы местного иммунитета у данной группы пациентов, по-видимому, была связана с SARS-COV2, который интегрировался в клеточный аппарат респираторной системы и запустил

каскад иммунных реакций по цитотоксическому пути, направленному на противовоспалительный и противовирусный ответ, а также ремоделирование стромы с целью отграничения и локализации флогогенных факторов.

3.4 Результаты лечения больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в условиях специализированного противокоронавирусного стационара

Лечение наблюдаемых пациентов в условиях СПКС осуществлялось в течение определенного периода времени, длительность которого представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Длительность пребывания больных в условиях специализированного противокоронавирусного стационара

Длительность пребывания в СПКС	Количество больных				p
	1 группа (n=137)		2 группа (n=19)		
	Абс.	%	Абс.	%	
2 недели	83	60,6	1	5,3	p<0,001
2–3 недели	35	25,5	3	15,8	p>0,05
3–4 недели	16	11,7	8	42,1	p<0,01
Более 4 недель	3	2,2	7	36,8	p<0,001
Всего	137	100,0	19	100,0	-

Примечание: p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами;
– сравнение частот качественных параметров между 1 и 2-й группами выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

Из таблицы 3.9 следует, что 118 (86,1%) больных 1-й группы находились на стационарном лечении в СПКС до 3 недель. Средний срок проведенной терапии составил 17,3 койко/дня. Длительность терапии пациентов 2-й группы была выше: в течение 2–3 недель лечились в СПКС только 4 (21,1%) пациента, 15 (78,9%) больных находились на лечении 3–4 недели и более. Среднее пребывание в стационаре пациентов, у которых течение коронавирусной пневмонии осложнилось развитием эмпиемы перед переводом в ЛХО, составило 35,4 койко-дня. Из них минимальная длительность лечения достигала 11 койко-дней, максимальная – 75.

В результате проведенного лечения в условиях СПКС наблюдаемые 1-й группы были выписаны под наблюдение участковой службы поликлиник по месту жительства. Перед выпиской всем больным проведено клиническое обследование, результаты которого представлены в таблице 3.10.

В результате проведенного лечения в условиях СПКС наблюдаемые 1-й группы были выписаны под наблюдение участковой службы поликлиник по месту жительства.

Таблица 3.10 – Динамика клинических показателей больных 1-й группы при поступлении и выписке из специализированного противоковидного стационара

Клинические симптомы	1 группа (n=137)				p
	При поступлении в СПКС		При выписке из СПКС		
	Абс.	%	Абс.	%	
Интоксикационный синдром					
Температура тела: нормальная	5	3,6	126	91,9	p<0,001
субфебрильная	72	52,6	11	8,0	p<0,001
фебрильная	59	43,1	0	0	p<0,001
Слабость	137	100,0	137	100,0	
Головная боль	40	29,2	0	0	p<0,001
Легочный синдром					
Кашель:	137	100,0	121	88,3	p<0,01
сухой	98	71,5	96	70,1	p<0,05
влажный	38	27,7	25	18,2	p<0,01
Одышка: при нагрузке	127	92,7	119	86,9	p<0,01
в покое	9	6,6	5	3,6	p<0,05
Боль, дискомфорт в грудной клетке	42	30,7	38	27,7	p<0,05

Примечание: p – достоверность различий показателей при поступлении и при выписке из СПКС;

– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием теста МакНемара.

При сравнительном анализе данных таблицы 3.10 отмечалось, что при выписке из СПКС практически у всех больных 1-й группы нормализовались проявления интоксикационного синдрома. Только у 8,0% сохранялась субфебрильная температура. Однако легочный синдром был значительно

выражен. Кашель продолжал беспокоить 91 (88,3%) больного. Одышка наблюдалась у 124 (90,5%) пациентов.

Показатели общего анализа крови у больных 1-й и 2-й групп при выписке из СПКС представлены в таблице 3.11,

Таблица 3.11 – Динамика гемограммы больных 1-й группы при поступлении и выписке из специализированного противокоронавирусного стационара

Показатели общего анализа крови, ед.	1 группа (n=137) M±m		Контрольная группа (n=30)
	При поступлении в СПКС	При выписке из СПКС	
Гемоглобин, г/л	150,30±3,64***	140,30±3,64 **	125,42±3,20
Лейкоциты, в 1л 10 ⁹	9,70±0,76***	7,70±0,90 *#	5,6±0,9
Эозинофилы, %	2,90±0,40***	1,70±0,40	1,3±0,52
Нейтрофилы: палочкоядерные,%	8,90±0,39***	6,90±0,45** ##	3,1±0,34
сегментоядерные, %	64,20±2,24**	60,20±2,24	58,10±1,30
Лимфоциты, %	27,10±1,14**	28,10±1,14 #	32,4±2,1
СОЭ, мм/час	27,07±0,9***	30,70±0,9 *** ###	12,3±1,2

Примечание: достоверность различий показателей гемограммы больных от параметров гемограммы лиц контрольной группы: * - p<0,05; ** - p<0,01;*** - p<0,001;

– достоверность различий между показателями гемограммы больных в остром периоде и при выписке из СПКС # - p<0,05; ## - p<0,01; ### - p<0,001;

– для сравнения применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок, а также t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок при сравнении с контрольной группой.

При анализе данных таблицы 3.11 отмечалось, что у наблюдаемых 1-й группы к моменту выписки из отделения имело место снижение уровней лейкоцитов (p<0,05), П-ядерных нейтрофилов (p<0,01), СОЭ (p<0,001), значения которых достоверно превышали показатели наблюдаемых из КГ.

Таким образом, у большинства больных 1-й группы, прошедших курс терапии в условиях СПКС, диагностировались компоненты легочного синдрома в виде одышки при физической нагрузке, сухого или влажного кашля. Со стороны показателей общего анализа крови также фиксировались патологические изменения, указывающие на сохранение в организме явлений воспалительного характера.

3.5 Результаты лечения больных коронавирусной пневмонией, осложненной эмпиемой плевральной полости

В результате проведенного лечения в ЛХО больных коронавирусной пневмонией с осложненным течением заболевания в виде эмпиемы плевральной полости с бронхоплевральной фистулой полость эмпиемы облитерировалась у 18 (94,7%) наблюдаемых. Все они были выписаны с клиническим выздоровлением. Один больной при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности умер. Причиной смерти пациента явилось крайне тяжелое состояние, связанное с двухсторонней гнойной эмпиемой плевральной полости и развитием полиорганной недостаточности.

Клиническое состояние наблюдаемых 2-й группы при поступлении и выписке из ЛХО представлено в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Динамика клинических показателей больных 2-й группы при поступлении и выписке из легочно-хирургического отделения

Клинические симптомы	2 группа				p
	При поступлении в ЛХО (n=19)		При выписке из ЛХО (n=18)		
	Абс.	%	Абс	%	
Интоксикационный синдром					
Температура тела: нормальная	8	42,1	17	94,4	p<0,001
субфебрильная	10	52,6	1	5,6	p<0,001
Слабость	19	100,0	18	100,0	-
Легочный синдром					
Кашель:	19	100,0	16	88,9	p<0,05
сухой	6	31,6	10	55,6	p<0,001
влажный	12	63,2	6	33,3	p<0,001
Одышка: при нагрузке	8	42,1	16	88,9	p<0,001
в покое	10	52,6	2	11,1	p<0,001
Боль, дискомфорт в грудной клетке	14	73,6	10	55,6	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей при поступлении и выпиской из ЛХО;

– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием теста МакНемара.

Из таблицы 3.12 следует, что при выписке из ЛХО интоксикационный синдром у больных 2-й группы так же, как и у наблюдаемых 1-й, проявлялся преимущественно слабостью, которая сохранялась у 100,0% больных. При

анализе симптомов, составляющих легочный синдром, отмечалось наличие кашля у 16 (88,9%) пациентов. Обращало на себя внимание сохранение одышки при нагрузке у 16 (88,9%), а также боль и дискомфорт в грудной клетке у 10 (55,6%) наблюдаемых.

По данным таблицы 3.13 динамика показателей общего анализа крови у больных 2-й группы при выписке из ЛХО характеризовались достоверным ($p<0,01$) снижением уровня лейкоцитов, исчезновением из периферической крови юных клеток, достоверным снижением содержания палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$) и СОЭ ($p<0,001$). При этом количество лейкоцитов, сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, а также СОЭ достоверно превышали показатели наблюдаемых из КГ ($p<0,01-0,001$), что свидетельствовало о сохранении вялотекущего воспалительного процесса.

Таблица 3.13 – Динамика показателей гемограммы больных 2-й группы при поступлении и выписке из легочно-хирургического отделения

Основные показатели общего анализа крови, ед.	2 группа		Контрольная группа (n=30)
	При поступлении в ЛХО (n=19)	При выписке из ЛХО (n=18)	
Гемоглобин, г/л	106,3±2,34 ***	141,30±3,64*** ###	125,4±3,20
Лейкоциты, в 1л 10 ⁹	12,9±1,92 ***	8,70±0,96** ##	5,6±0,9
Эозинофилы, %	1,3±0,32	2,10±0,40 ###	1,3±0,52
Нейтрофилы: юные, %;	4,3±0,21***	-	-
палочкоядерные, %;	12,1±0,35 ***	7,90±0,45*** ###	3,1±0,34
сегментоядерные, %	60,1±2,67 ***	60,20±2,24***	52,10±1,32
Лимфоциты, %	22,2±1,10 ***	29,10±1,14***##	32,4±2,1
СОЭ, мм/час	39,6±1,18 ***	26,70±0,91*** ###	12,3±1,2

Примечание: достоверность различий между показателями гемограммы больных и лиц контрольной группы: ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$;

– достоверность различий между показателями гемограммы больных при поступлении и выписки из ЛХО: ## - $p<0,01$; ### - $p<0,001$;

– для сравнения применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок, и t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок при сравнении с контрольной группой.

Таким образом, нами установлено, что лечение этого тяжелого контингента больных в условиях легочно-хирургического стационара является эффективным методом восстановления здоровья, позволяющего за относительно короткий срок излечить 94,7% пациентов.

3.5.1 Результаты цитологического исследования индуцированной мокроты у больных коронавирусной пневмонией после клинического излечения

При анализе клинического состояния всех наблюдаемых при выписке из СПКС и ЛХО было отмечено, что значительное количество больных предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке и кашель. Жалобы на одышку у наблюдаемых объяснялись преобладающим поражением легочной паренхимы, которое, на основании данных КТ ОГК, характерно для этого периода течения коронавирусной пневмонии. Однако наличие кашлевого синдрома, сопровождающегося сухим и влажным кашлем, на наш взгляд, было связано с патологическим состоянием бронхиального дерева.

С учетом этого обстоятельства 41 пациенту 1-й группы, у которых диагностировался кашлевой синдром, перед началом СКЛ проведено цитологическое исследование мокроты. Материалом являлась индуцированная мокрота, полученная путем стимуляции кашлевого рефлекса в момент ингалирования гипертонического раствора. При изучении полученного материала у 2 пациентов препараты оказались неинформативными и в выборку не вошли. Полноценное цитологическое исследование индуцированной мокроты было проведено у 41 наблюдаемого больного. Для сравнительной характеристики по применяемой методике исследовано индуцированное содержимое трахеобронхиального дерева 10 лиц из КГ.

На первом этапе анализа оценивались макроскопические характеристики полученного материала. Объем полученной индуцированной мокроты варьировал, но не превышал 15 мл. Цвет был либо серый, либо серо-желтый, консистенция во всех полученных образцах была вязкой.

В процессе оценки препаратов цитологическая картина мокроты являлась мономорфной для всей группы пациентов. Клеточный состав индуцированной мокроты представлен в таблице 3.14

Таблица 3.14 – Клеточный состав индуцированной мокроты пациентов после выписки из специализированного противокоронавирусного стационара (M±SD)

Показатели, ед.	Контрольная группа (n=10)	1 группа (n=41)	p
Цитоз, 10 ⁶ мл	0,63±0,32	5,73±0,91	< 0,001
Эозинофилы, ед. в 10 п/з	0,34±0,23	1,02±0,03	< 0,001
Нейтрофилы, ед. в 10 п/з	6,09±1,12	43,03±8,61	< 0,001
Макрофаги, ед. в 10 п/з	2,91±1,12	19,79±4,19	< 0,001
Лимфоциты, ед. в 10 п/з	4,32±0,63	16,47±3,74	< 0,001
Эпителий, ед. в 10 п/з	7,45±2,12	15,17±1,78	< 0,001

Примечание: p – достоверность различий между показателями лиц из контрольной группы и пациентов основной группы;

– для сравнения применялся t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок.

При анализе показателей таблицы 3.14 было установлено, что в индуцированной мокроте больных определялось девятикратное достоверное ($p < 0,001$) повышение цитоза. По клеточному составу количество нейтрофилов достоверно ($p < 0,001$) было увеличено в 7,1 раза, эозинофилов – в 3,0 раза ($p < 0,001$), макрофагов – в 6,8 раз ($p < 0,001$), лимфоцитов – в 3,8 раза ($p < 0,001$), эпителия – в 2,0 раза ($p < 0,001$). Таким образом, количественный клеточный состав был отмечен повышенным общим цитозом за счет клеток нейтрофильно-лимфоцитарного, макрофагального и эозинофильного рядов.

По качественному состоянию лимфоциты характеризовались размерами 10–12 мкм, округлой либо округло-овальной формы со скудной цитоплазмой и округлыми ядрами (Рисунок 3.6). Лейкоциты были представлены сегментоядерными нейтрофилами, в части из которых отмечались дегенеративные изменения в виде токсикогенной зернистости и вакуоляризации цитоплазмы (Рисунок 3.7). Макрофаги определялись как округлые клетки размерами 10–25 мкм с обильной цитоплазмой, округлыми ядрами, которые располагались либо центрально, либо на периферии. Нередко в цитоплазме выявлялась зернистость различной степени выраженности (Рисунок 3.8). В препаратах отмечались немногочисленные плазмоциты, с эксцентричным расположением ядер, крупногранулированной структурой хроматина и умеренно базофильной цитоплазмой

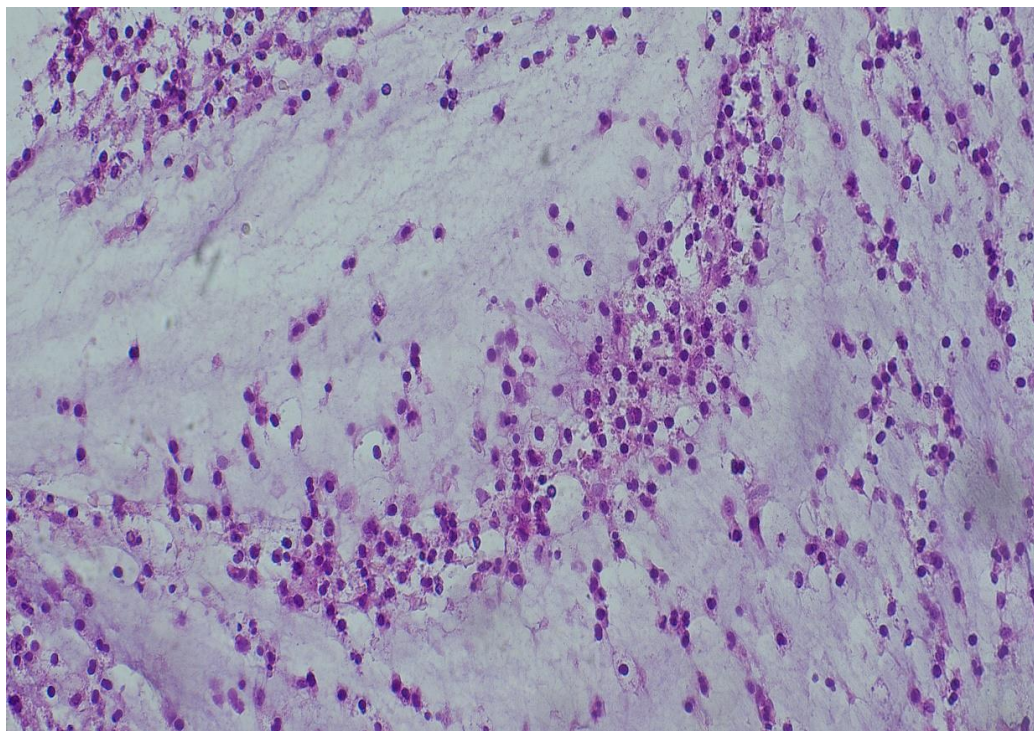


Рисунок 3.6 – Цитограмма индуцированной мокроты. Отмечается значительное количество клеток лимфоидного ряда. Cell-блок. Гематоксилин-эозин. Увеличение×100.

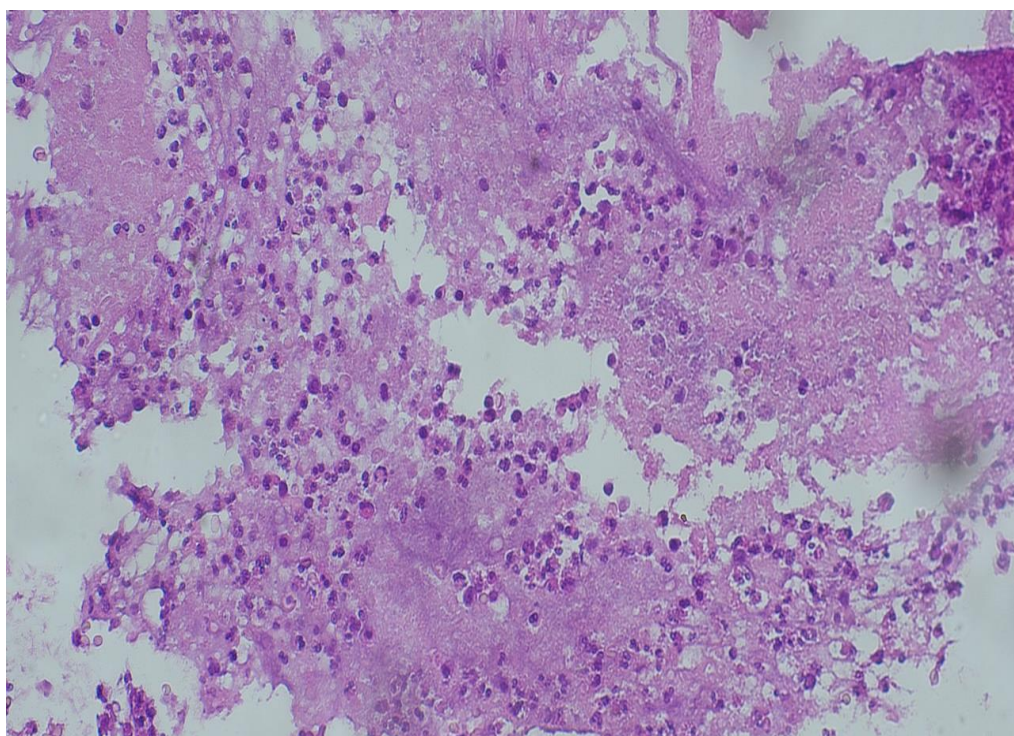


Рисунок 3.7 – Цитограмма индуцированной мокроты. Отмечается большое количество лейкоцитов, представленных сегментоядерными гранулоцитами с примесью единичных эозинофильных гранулоцитов. Cell-блок. Гематоксилин-эозин. Увеличение×100.

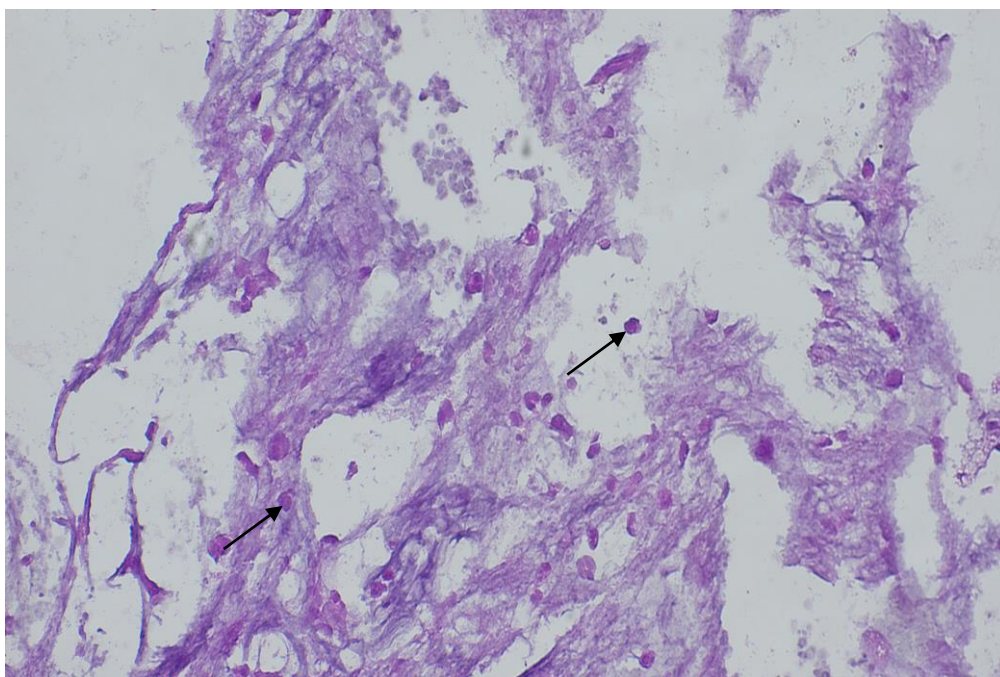


Рисунок 3.8 – Цитограмма индуцированной мокроты при поступлении на санаторное лечение. Среди клеток воспалительного ряда определяются макрофаги (стрелки). Селл-блок. Гематоксилин-эозин. Увеличение×200.

У одного пациента в мокроте был обнаружен мицелий дрожжеподобных грибов рода *Candida* (Рисунок 3.9).

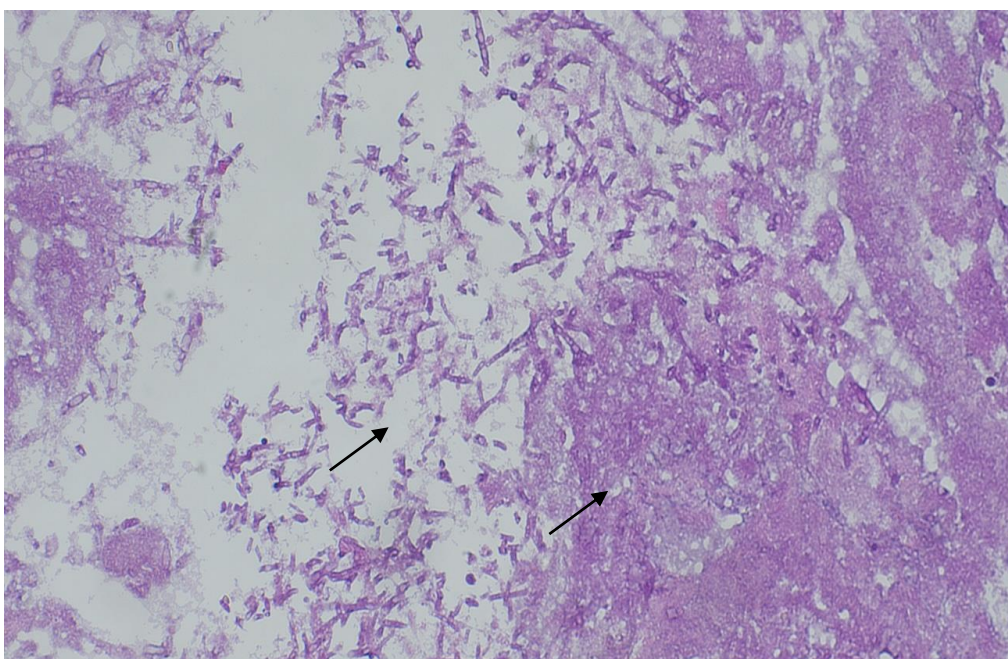


Рисунок 3.9 – Цитограмма индуцированной мокроты при поступлении пациента на санаторное лечение. Мицелий грибов рода *Candida* в мокроте пациента, перенесшего тяжелое течение коронавирусной пневмонии. Селл-блок. Гематоксилин-эозин. Увеличение×100.

Изучение анамнестических данных показало, что у данного пациента диагностировалась тяжелая степень пневмонии, вызванной НКИ, поэтому в схему лечения входила массивная антибиотикотерапия. Присоединение грибковой инфекции говорило о нарушении микробиоты слизистой дыхательных путей, на фоне многокомпонентной антибиотикотерапии.

При анализе характера цитоза в микропрепаратах (Рисунки 3.6, 3.7, 3.8) отмечалось повышенное количество лейкоцитов и присутствие в их составе дегенеративных форм. Этот результат подтверждал наличие у больных воспалительного процесса в слизистой бронхиального дерева. Пребывание дегенеративных форм лейкоцитов доказывало низкую его активность.

Таким образом, цитологическое исследование мокроты показало, что после выписки из СПКС у наблюдаемых определялся слабо выраженный вялотекущий воспалительный процесс трахеобронхиального дерева, о чем свидетельствовало малое количество выделяемой мокроты и клеточный состав, позволяющий определить характер мокроты как слизисто-гнойный. При анализе цитограммы отмечалось увеличенное количество клеток лимфоцитарного ряда, в части из которых диагностировались дегенеративные изменения и наличие макрофагов с признаками фагоцитарной активности, что указывало на существование продолжительного воспалительного процесса. Примесь сегментоядерных лейкоцитов и незначительное увеличение эозинофилов доказывали низкую активность воспаления. В отдельных случаях на фоне массивной антибиотикотерапии отмечалось присоединение грибковой инфекции. Полученные результаты являлись основанием для продолжения лечебных мероприятий, направленных на устранение воспаления слизистой бронхов и стабилизации функционирования мукоцилиарного клиренса.

Резюме

1. Формирование патологических изменений в ткани легких у больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, протекало довольно быстро, в короткие сроки, поражая значительный ее объем, что привело к нарушению архитектоники и созданию предпосылок для образования фиброподобных изменений в паренхиме легочной ткани. Данные процессы фиксировались вплоть до выписки из специализированного противоковидного стационара.

2. Причиной возникновения эмпиемы плевральной полости у больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, явился местный тканевой иммунодефицит, приведший к блокированию реализации адаптивной формы адекватного иммунного ответа. Дисрегуляция системы местного иммунитета была связана с интеграцией SARS-COV2 в клеточный аппарат респираторной системы и запускающий каскад иммунных реакций, направленных на противовоспалительный ответ и ремоделирование стромы.

3. Раннее выявление эмпиемы плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией и своевременно начатое лечение в условиях легочно-хирургического стационара явилось эффективным методом восстановления здоровья больных коронавирусной пневмонией, позволившим за относительно короткий срок – 36,4 дня – излечить 94,7% пациентов.

4. При выписке из специализированного противоковидного стационара одышка продолжала беспокоить 90,5% реконвалесцентов, кашель диагностировался у 88,3%. При выписке из ЛХО аналогичные патологические симптомы наблюдались соответственно у 100,0% и у 88,9% пациентов. Подтверждением наличия воспалительного процесса в этот период явились изменения гемограммы в виде повышенной СОЭ и лимфопении.

5. Выраженный легочный синдром после проведенного курса лечения у большинства больных коронавирусной пневмонией объяснялся

вялотекущим воспалительным процессом трахеобронхиального дерева, что подтверждалось данными цитогаммы индуцированной мокроты пациентов, характеризующейся наличием макрофагов с признаками фагоцитарной активности, увеличением количества клеток лимфоцитарного ряда с дегенеративными изменениями, незначительным увеличением эозинофилов и сегментоядерных лейкоцитов.

6. Результаты клинико-рентгенологического и лабораторного методов обследования пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию и прошедших курс лечения в условиях специализированного противоковидного стационара и легочно-хирургического отделения, доказали необходимость продолжения комплексной терапии, направленной на ликвидацию остаточных воспалительных изменений бронхолегочной системы, стабилизацию состояния здоровья реконвалесцентов и проведение восстановительных лечебных мероприятий до полного клинического выздоровления.

ГЛАВА 4

САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНИЮ, ВЫЗВАННУЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Учитывая наличие у части больных постковидного синдрома (наличие остаточных проявления коронавирусной пневмонией у больных, прошедших курс терапии в условиях СПКС и ЛХО), который подтверждался присутствием у большинства наблюдаемых слабости, одышки при физической нагрузке, сухого и влажного кашля, сохранением патологических изменений со стороны гемограммы, существованием слабо выраженного вялотекущего воспалительного процесса трахеобронхиального дерева, нарушением архитектоники и созданием предпосылок для образования фиброподобных изменений в паренхиме легочной ткани, для продолжения терапии 102 больных 1-й группы были направлены на СКЛ (1А подгруппа). Для сравнительной характеристики была сформирована 1Б подгруппа (35 больных), которые после выписки из СПКС проходили восстановительное лечение в амбулаторных условиях. По гендерному, возрастному составу, степени тяжести заболевания обе подгруппы были идентичны.

Пациенты 1А подгруппы проходили курс восстановительной терапии в специализированном санатории «Симеиз». Сроки поступления в здравницу после выписки из стационара представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Сроки поступления в санаторий наблюдаемых 1А подгруппы после выписки из специализированного противоковидного стационара

Сроки поступления наблюдаемых в санаторий после выписки из специализированного противоковидного стационара	Количество больных (n=102)	
	Абс.	%
До 1 месяца	14	13,7
От 1 до 3 месяцев	83	81,4
Более 3 месяцев	5	4,9
Всего	102	100,0

По данным таблицы 4.1 можно отметить, что основное количество пациентов поступило на санаторное лечение в течение трех месяцев после клинического выздоровления. 14 (13,7%) больным санаторный этап лечения начал проводиться в течение первого месяца после выписки из СПКС.

4.1 Санаторно-курортное лечение больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией

При поступлении в здравницу все наблюдаемые находились в удовлетворительном состоянии. Клинические проявления постковидного синдрома пациентов 1А подгруппы при поступлении и выписке представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Динамика клинических показателей пациентов 1А подгруппы в процессе санаторно-курортного лечения

Клинические симптомы	Пациенты 1А подгруппы (n=102)				p
	При поступлении в санаторий		При выписке из санатория		
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	90	88,2	22	21,6	p<0,001
Потливость	5	4,9	5	4,9	-
Кашель:	82	80,4	34	33,3	p<0,001
сухой	64	62,7	29	28,4	p<0,001
влажный	18	17,4	5	4,9	p<0,001
Одышка: при нагрузке	71	69,6	22	21,6	p<0,001
Одышка в покое	3	2,9	1	0,9	p<0,01
Боль, дискомфорт в грудной клетке	13	12,7	7	6,9	p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между показателями больных при поступлении и выписке из санатория;

– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием теста МакНемара.

По данным таблицы 4.2 в момент поступления на СКЛ отмечается, что постковидный синдром у 90 (88,2%) пациентов проявлялся слабостью, у 82 (80,4%) – сухим и влажным кашлем, у 3 (2,9%) – одышкой в покое, у 71 (69,6%) – одышкой при нагрузке.

Таблица 4.3 – Динамика показателей гемограммы больных 1А подгруппы в процессе санаторно-курортного лечения

Основные показатели гемограммы, ед.	Параметры $M \pm m$ (n=102)		Контрольная группа (n=30)
	При поступлении в санаторий	При выписке из санатория	
Гемоглобин, г/л	137,10 \pm 0,34 **	134,50 \pm 1,53 **##	125,42 \pm 1,20
Лейкоциты, в 1л \cdot 10 ⁹	7,00 \pm 0,29 *	5,2 \pm 0,48 ##	5,6 \pm 0,9
Эозинофилы, %	3,20 \pm 0,46	3,10 \pm 0,35	3,32 \pm 0,52
палочкоядерные, %	5,10 \pm 0,38	4,10 \pm 0,34 *#	4,1 \pm 0,34
сегментоядерные, %	61,30 \pm 3,39	63,20 \pm 0,53 *	58,10 \pm 1,30
Лимфоциты, %	25,80 \pm 0,69 **	25,60 \pm 1,16 ***##	32,4 \pm 2,1
СОЭ, мм/час	20,80 \pm 0,64 ***	17,20 \pm 0,62 *#	12,3 \pm 0,62

Примечание: достоверность различий между показателями лиц контрольной группы и больными 1А подгруппы: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$;

– достоверность различий между показателями больных в процессе СКЛ: # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$;

– для сравнения применялся t-критерий Стьюдента для связанных выборок, а также t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок при сравнении с контрольной группой.

При анализе показателей общего анализа крови в момент поступления на СКЛ по сравнению с КГ определялись достоверно повышенный уровень лейкоцитов ($p < 0,05$) и достоверно увеличенная СОЭ ($p < 0,001$). Параметры последней составляли 20,8 \pm 0,64 мм/час, что указывало на сохранение воспалительных изменений в организме обследованных пациентов. Полученные клинические данные и параметры общего анализа крови в период начала санаторного этапа терапии можно было трактовать как незавершенное лечение больных, перенесших коронавирусную пневмонию. Это состояние наблюдаемых основной группы обосновывало необходимость проведения санаторно-курортных лечебно-восстановительных мероприятий в этот период реконвалесценции.

В санатории всем пациентам был проведен курс восстановительного лечения (подраздел 2.3).

Процедуры осуществлялись согласно санаторно-курортным режимам.

Согласно I режиму лечилось 32 (31,4%) наблюдаемых, согласно II – 70 (68,6%). Все реконвалесценты получали климатотерапевтические процедуры (аэротерапию, естественную аэроионотерапию и аэрофитотерапию,

гелиотерапию, ландшафтотерапию). Талассотерапия проводилась в море и бассейне с морской водой. Данную процедуру получали 52 (51,0%) пациента.

ЛФК занимались все больные, дренажной гимнастикой – 98 (96,1%). Лечебная ходьба по маршрутам терренкура осуществлялась всеми наблюдаемыми. Всем пациентам проводился массаж грудной клетки.

Респираторная терапия проводилась всем больным. С помощью небулайзеров ингалировались бронхолитики, муколитики и антисептические растворы. Галотерапия в условиях соляной пещеры осуществлялась 81 (79,4%) пациенту.

Медикаментозная терапия использовалась для лечения основного и сопутствующих заболеваний. Ее по показаниям получали 82 (80,4%) наблюдаемых.

В период санаторного лечения все реконвалесценты переносили проводимые процедуры удовлетворительно. При осуществлении дозированной физической нагрузки, связанной с применением ЛФК, терренкура, массажа, дыхательной гимнастики явлений декомпенсации не определялось. При использовании респираторной терапии, физиотерапевтического лечения, медикаментозной терапии осложнений и побочных эффектов не отмечалось. Все пациенты к моменту окончания лечения находились в удовлетворительном состоянии. Количество дней пребывания пациентов в санатории составило 20–21.

4.2 Результаты санаторно-курортного лечения больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией

После окончания СКЛ и перед выпиской из здравницы всем пациентам проведено клинико-лабораторное и функциональное обследование. Данные о клиническом состоянии наблюдаемых перед выпиской из санатория представлены в таблице 4.2, при анализе которых отмечалось, что после проведенного лечения динамика постковидного синдрома характеризовалась

нормализацией температуры у 102 (100,0%) больных, слабость сохранялась у 22 (21,6%) пациентов.

Изменения показателей легочного синдрома в процессе СКЛ отображались достоверным ($p < 0,001$) снижением в 2,4 раза количества наблюдаемых, страдающих кашлем, но сохранением его у 34 (33,3%) пациентов. Одышку и дискомфорт в грудной клетке продолжали ощущать соответственно в 3,2 ($p < 0,001$) и в 1,8 раза меньше количество пациентов ($p < 0,01$).

Основные параметры общего анализа крови у наблюдаемых после окончания СКЛ отображены в таблице 4.3, при анализе которых отмечена нормализация большинства показателей лейкограммы, но были сохранены умеренно повышенная СОЭ ($p < 0,05$) и лимфопения ($p < 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного СКЛ больных, перенесших коронавирусную пневмонию, доказали значительную клиническую эффективность проведенных лечебных мероприятий. Интоксикационный и легочный синдромы значительно и достоверно минимизировались.

Обязательным компонентом нормализации состояния здоровья пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, является восстановление функциональных способностей организма. В этой связи нами проведен анализ степени функциональных изменений, прошедших у наблюдаемых 1А подгруппы в период СКЛ.

4.3 Функциональное состояние пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, прошедших санаторно-курортное лечение

Одним из показательных параметров итогов лечения в условиях санатория являются позитивные изменения с восстановлением функциональных способностей сердечно-легочной и двигательной систем. В этой связи проведено сравнительное исследование ФВД (спирография) у 66 пациентов при поступлении на СКЛ и при выписке из здравницы. Основные

параметры спирограммы наблюдаемых 1А подгруппы в динамике представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Динамика показателей спирограммы пациентов 1А подгруппы в процессе санаторно-курортного лечения (в % от должных)

Показатели	При поступлении в санаторий (n = 66)	При выписке из санатория (n = 66)	p
ДО, л	61,7±2,64	74,5±2,43	p<0,01
МОД, л	41,5±1,56	56,3±1,28	p<0,01
ФЖЕЛ, %	84,7±3,11	96,7±2,9	p<0,01
ОФВ1, %	63,0±2,44	79,9±2,32	p<0,01
Индекс Тиффно, %	74,4±2,01	80,6±2,13	p<0,01
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	71,4±2,46	90,5±2,18	p<0,01
ПОС, л/с	55,6±1,87	67,8±1,84	p<0,01
МОС ₂₅ , л/с	18,5±1,2	34,9±1,41	p<0,01
МОС ₅₀ , л/с	22,6±1,84	39,6±2,0	p<0,01
МОС ₇₅ , л/с	42,5±2,17	61,5±2,85	p<0,01

Примечание: p – достоверность различий между показателями больных, поступивших в санаторий и при выписке из санатория;
– значимость различий (p) рассчитана с помощью t-критерия Стьюдента.

При анализе динамики показателей спирограммы, проведенной в начале и в период окончания СКЛ, отмечались достоверные положительные изменения. При поступлении в санаторий все исследуемые данные наблюдаемых были достоверно снижены. Наибольшее и достоверное изменение отмечалось в виде уменьшения значений параметров МОД – 41,5±1,56; МОС₂₅ – 18,5±1,2; МОС₅₀ – 22,6±1,84; МОС₇₅ – 42,5±2,17 (p<0,01). Такое состояние вентиляционных способностей позволяло диагностировать преобладание вентиляционной недостаточности (ВН).

При выписке из санатория показатели ФВД достоверно повысились. Наибольшие изменения (по сравнению с данными в момент поступления) фиксировалось при анализе динамики ФЖЕЛ – повышение на 12,0% (единственный показатель, достигший уровня должного). Значения других исследуемых параметров достоверно (p<0,01) повысились, но должных значений не достигли.

Таким образом, при анализе показателей спирограммы в начале санаторного лечения отмечалось снижение показателей МОД, ОФВ1, что

указывало на уменьшение объема функционирующей легочной ткани, а также снижение потоковых параметров СОС₂₅₋₇₅, ПОС, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, характеризующих ослабление эластической тяги лёгкого. При выписке из санатория данные показатели улучшились и приблизились к значениям должных. Полученные изменения указывали, что проведенное СКЛ улучшило функциональные возможности легочной системы наблюдаемых пациентов.

С целью определения степени толерантности к физической нагрузке нами проведен 6-МШТ 34 пациентам в начале СКЛ и при его окончании. Во время проведения теста мы не наблюдали осложнений, связанных с его проведением. Опрос участников в конце исследования показал, что пациенты адекватно перенесли нагрузку. Наиболее частыми субъективными ощущениями были одышка, боль в мышцах ног и суставах, усталость, легкое головокружение. Параметры теста представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Динамика показателей 6-МШТ пациентов 1А подгруппы в процессе санаторно-курортного лечения (n=34)

Показатели M±m	При поступлении			При выписке			p
	Начало пробы	Конец пробы	Раз- ница	Начало пробы	Конец пробы	Разница	
ЧДД	17,34± 1,34	19,88± 1,24	2,54± 0,93	17,26± 1,01	18,03± 1,04	0,77±0,64	p<0,05
ЧСС	74,96± 3,08	93,71± 4,14	18,75 ±2,41	75,23± 3,04	82,96± 1,08	7,73±1,19	p<0,01
SpO ₂	95,24± 1,37	93,12± 1,42	2,12± 0,33	97,36± 1,33	94,28± 1,21	3,08±0,89	p<0,05
Дистанция (м)	453,55±5,19			465,85±3,14		12,30±4,11	p<0,05

Примечание: p – достоверность различий разницы результатов при поступлении и выписке из здравницы;

– значимость различий (p) рассчитана с помощью t-критерия Стьюдента.

При анализе показателей таблицы 4.5 было определено, что ЧДД в начале пробы, проведенной при поступлении и при выписке из санатория, особо не отличались. Разница начального показателя ЧДД и конечного при поступлении в здравницу составила 2,54±0,93. При выписке разница этих параметров составила 0,77±0,64 (p<0,05). Таким образом, ЧДД во время

проведения 6-МШТ при выписке из здравницы сократилась, то есть на одинаковую физическую нагрузку организм пациентов тратил меньше усилий, что выражалось в уменьшении количества дыхательных движений.

ЧСС в начале санаторного лечения и при выписке также не отличались. Разница начального показателя ЧСС и конечного при поступлении в здравницу составила $18,75 \pm 2,41$. При выписке разница этих параметров снизилась до $7,73 \pm 1,19$, то есть различие ЧСС в период проведения 6-МШТ при поступлении и при выписке из здравницы также существенно сократилась. По разнице начального и заключительного результатов исследования ЧСС можно говорить о достоверной ($p < 0,01$) положительной динамике 6-МШТ у пациентов 1А подгруппы при выписке из санатория. При поступлении в начале пробы SpO_2 была $95,24 \pm 1,37$, в конце – $93,12 \pm 1,42$. При выписке из санатория эти параметры составили соответственно $97,36 \pm 1,33$ и $94,28 \pm 1,21$ что достоверно ($p < 0,05$) констатировало улучшение SpO_2 . Выявленная динамика указывала на повышение уровня насыщения крови кислородом после проведенной нагрузки.

Физическую адаптацию наблюдаемой группы пациентов в период пребывания в здравнице подтверждало также и увеличение пройденной дистанции, которая возросла в среднем на $12,30 \pm 4,11$ метра ($p < 0,05$).

После выписки из СПКС 35 больных 1-й группы наблюдались и лечились в амбулаторных условиях (1Б подгруппа). С ними проведены консультации и даны рекомендации, касающиеся лечебных мероприятий, необходимых для восстановления клинико-функциональных способностей организма. Пациенты находились под наблюдением медицинского персонала поликлиник по месту жительства и один раз в 2–3 месяца консультировались у специалистов кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии. В комплекс процедур, которые амбулаторно получали пациенты, входили ЛФК, дренажная гимнастика, терренкур, массаж, респираторная терапия. ЛФК проводилась 21 (60,0%) наблюдаемому, дренажная гимнастика – 18

(51,4%), массаж грудной клетки – 8 (2,9%), лечебной ходьбой занимались – 30 (85,7%). Восстановительные мероприятия в период амбулаторного наблюдения, к сожалению, не позволяли в полной мере использовать весь комплекс лечебных процедур, который применялся в условиях СКЛ. Это было связано с отсутствием повседневного наблюдения со стороны персонала поликлиник, отказом больных от процедур, отсутствием времени, связанного с работой, семейными обстоятельствами и др.

Клинико-рентгенологические, лабораторные и функциональные результаты восстановительных мероприятий 1Б подгруппы будут рассмотрены в 5 главе.

Резюме

1. При поступлении на санаторно-курортное лечение у большинства больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, диагностировался постковидный синдром, который характеризовался сухим и влажным кашлем (выявлялся соответственно у 62,7% и 17,4% наблюдаемых), одышкой при физической нагрузке (69,9% пациентов), общей слабостью (88,2%). При анализе гемограммы определялись достоверно повышенная СОЭ ($17,2 \pm 0,62$ мм/час). По данным спирографии отмечены достоверно ($p < 0,01$) сниженные показатели функции внешнего дыхания.

2. При поступлении в здравницу клинические и лабораторные показатели при сравнении с моментом выписки из специализированного противокоронавирусного стационара у большинства наблюдаемых особо не изменились, что явилось основанием для продолжения лечения в условиях санатория.

3. Проведенный анализ эффективности санаторно-курортного лечения больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, доказал достоверную ($p < 0,01 - 0,001$) клиническую эффективность проведенных восстановительных мероприятий. Это нашло

отражение в том, что слабость, кашель и одышка за период проведения СКЛ перестали беспокоить соответственно 68 (66,7%), 48 (47,1%), 51 (50,0%) больных, у которых эти симптомы диагностировались при поступлении в санаторий. Также отмечалось положительная динамика гемограммы (снижение СОЭ).

4. Санаторно-курортное лечение улучшило функциональные способности пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию. При выписке из здравницы достоверно повысились параметры спирографии ($p < 0,01$), по результатам 6-МШТ достоверно увеличилась пройденная пациентами дистанция, улучшились показатели дыхательной и сердечно-сосудистой систем ($p < 0,01-0,05$).

5. Все реконвалесценты перенесли санаторные виды лечения удовлетворительно, осложнений и побочных эффектов не наблюдалось.

ГЛАВА 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПНЕВМОНИЮ, ВЫЗВАННУЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Оценка результатов восстановительного лечения больных, перенесших коронавирусную пневмонию, была бы неполной без комплексного исследования состояния здоровья реконвалесцентов в отдаленном периоде наблюдения. В этой связи нами осуществлено обследование 30 пациентов из 1А подгруппы, прошедших курс СКЛ, 15 пациентов из 1Б подгруппы, которым санаторное лечение проведено не было, и 18 больных из 2-й группы, у которых течение коронавирусной пневмонии осложнилось развитием эмпиемы плевральной полости. Результаты восстановительного лечения оценивались через 8–10 месяцев после выписки из СПКС. Анализировались клинические показатели, параметры общего анализа крови, данные КТ ОГК, спирографии, 6-МШТ, показатели КЖ.

5.1 Клинико-рентгенологическая характеристика результатов восстановительного лечения пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения

Клиническое состояние наблюдаемых 1А и 1Б подгрупп представляют данные таблицы 5.1, на основании которых можно отметить, что сравнительная оценка клинических проявлений постковидного синдрома характеризовалась абсолютной нормализацией температурной реакции у 100,0% реконвалесцентов. Слабость диагностировалась у 5 (33,3%) пациентов 1Б подгруппы и достоверно ($p < 0,01$) превалировала по отношению к наблюдаемым 1А подгруппы. Сухой и влажный кашель беспокоил достоверно ($p < 0,05$) большее количество наблюдаемых 1Б подгруппы. Одышкой при нагрузке страдало также достоверно большее пациентов 1Б

подгруппы ($p < 0,05$). Что касается боли и дискомфорта в грудной клетке этот симптом сохранился только у 1 (3,3%) больного 1А подгруппы и у 3 (20,0%) 1Б ($p < 0,01$).

Таблица 5.1 – Сравнительная характеристика клинического состояния пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения

Клинические симптомы	1А подгруппа (n=30)		1Б подгруппа (n=15)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	3	10,0	6	40,0	p=0,049
Кашель:	5	16,7	8	53,3	p=0,028
сухой	4	13,3	7	46,7	p=0,038
влажный	1	3,3	5	33,3	p=0,021
Одышка: при нагрузке	3	10,0	6	40,0	p=0,049
Боль, дискомфорт в грудной клетке	1	3,3	5	33,3	p=0,021

Примечание: p – достоверность различий между показателями больных обеих подгрупп;

– сравнение частот качественных параметров связанных выборок выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

Таким образом, в отдаленном периоде клинического наблюдения имели место парциальные проявления постковидного синдрома с достоверно меньшей их выраженностью у пациентов 1А подгруппы.

При анализе параметров общего анализа крови сохранялась слегка повышенной СОЭ.

Для объективного определения состояния паренхимы легких нами осуществлен анализ КТ ОГК. Данные, характеризующие остаточные изменения, диагностированные КТ ОГК в отдаленном периоде наблюдения у пациентов сравниваемых подгрупп, представлены в таблице 5.2, по данным которой в 1Б подгруппе отмечалось достоверное преобладание в паренхиме легких нефиброзных остаточных изменений в виде участков уплотненной легочной паренхимы по типу «матового стекла» ($p=0,028$), участков линейной консолидации ($p=0,02$) и утолщения междолькового интерстиция ($p=0,049$). При анализе характера фиброподобных остаточных изменений (субкортикальные участки ретикулярных изменений, тракционные бронхоэктазы, нарушения архитектоники ткани по типу «сотового легкого»,

снижение объема легочной паренхимы) также определялось их достоверное превалирование у пациентов 1Б подгруппы ($p < 0,05$).

Таблица 5.2 – Остаточные изменения в отдаленном периоде у больных 1А и 1Б подгрупп (по данным КТ ОГК)

Характеристика изменений в ткани легкого	Группы наблюдения				p
	1А (n=30)		1Б (n=15)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Нефиброзные остаточные изменения					
Участки уплотнения легочной паренхимы («матовое стекло»)	5	16,7	8	53,3	p=0,028
Участки линейной консолидации (паренхиматозные тяжи)	2	6,7	6	40,0	p=0,02
Солидные узелки	5	16,7	8	53,3	p=0,028
Утолщение междолькового интерстиция	3	10,0	6	40,0	p=0,049
Фиброзоподобные остаточные изменения					
Субкортикальные участки ретикулярных изменений	3	10,0	6	40,0	p=0,049
Тракционные бронхоэктазы	2	6,7	6	40,0	p=0,02
Нарушения архитектоники ткани по типу «сотого легкого»	0	0	4	26,7	p=0,017
Снижение объема легочной паренхимы	0	0	4	26,7	p=0,017

Примечание: p – достоверность различий изменений в ткани легких у больных 1А и 1Б подгрупп;

– сравнение частот качественных параметров связанных выборок выполнено с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса.

Полученные данные позволяют утверждать, что в период до 8–10 месяцев после перенесенной коронавирусной пневмонии у пациентов, прошедших курс СКЛ, в ткани легких оставалось значительное количество остаточных изменений, которые не относились к склеротическим, то есть имели возможность подвергнуться восстановлению. У реконвалесцентов, не прошедших СКЛ, диагностировалось достоверно большее количество нефиброзных и фиброзоподобных изменений, что создавало предпосылки для развития в будущем необратимых структур в паренхиме легких.

5.2 Функциональное состояние пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения

Одним из основных факторов, определяющих результаты лечения пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, является

восстановление функциональных способностей легочно-сердечной системы. В этой связи проведено сравнительное исследование ФВД пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения, данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Сравнительные показатели спирограммы пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения (в % от должных)

Показатели	1А подгруппа в % (n=30)	1Б подгруппа в % (n=15)	p
ДО, л	92,1±2,41	82,9±1,9	p<0,001
МОД, л	77,5±1,2	70,7±1,75	p<0,01
ФЖЕЛ, %	98,2±1,59	84,4±2,0	p<0,001
ОФВ1, %	87,1±1,52	67,6±2,46	p<0,001
Тест Тиффно	84,6±1,74	80,1±1,87	p<0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	65,7±2,17	60,8±1,88	p<0,01
ПОС, л/с	70,1±1,99	64,7±1,53	p<0,01
МОС ₂₅ , л/с	52,9±0,93	42,0±1,46	p<0,001
МОС ₅₀ , л/с	62,1±1,66	52,5±1,93	p<0,001
МОС ₇₅ , л/с	73,8±2,25	63,8±1,98	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий показателей спирограммы у больных 1А и 1Б подгрупп;

– значимость различий между подгруппами рассчитана с использованием критерия Стьюдента.

По данным таблицы 5.3 основные параметры спирограммы пациентов 1А и 1Б подгрупп претерпевали достоверную положительную динамику, но только два из них – ДО и ФЖЕЛ в 1А подгруппе достигли должной величины. При сравнительном анализе исследуемые показатели больных 1Б подгруппы достоверно (p<0,01-0,001) уступали параметрам пациентов 1А подгруппы, что свидетельствовало о достоверном, более высоком улучшении ФВД у реконвалесцентов, прошедших курс СКЛ.

Таким образом, в отдаленном периоде наблюдения у пациентов обеих подгрупп отмечалось достоверное улучшение вентиляционных способностей. При этом у реконвалесцентов 1А подгруппы отмечалось в среднем на 9,71% (p<0,001) достоверно большее повышение вентиляционных параметров по сравнению с пациентами 1Б подгруппы. Полученные данные указывали, что проведенное СКЛ способствовало более полноценному восстановлению функциональных способностей.

Для сравнительной характеристики результатов функционального статуса наблюдаемых 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде пациентам проведен 6-МШТ. Во время теста мы не наблюдали осложнений и побочных реакций, связанных с его осуществлением. Все пациенты полноценно справились с заданной нагрузкой. Данные 6-МШТ отображены в таблице 5.4. Таблица 5.4 – Показатели 6-МШТ пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения

Показатели M±m	1А подгруппа (n=30)			1Б подгруппа (n=15)			p
	Начало пробы	Конец пробы	Разница	Начало пробы	Конец пробы	Разница	
ЧДД	16,73± 1,29	17,63± 1,24	0,90± 1,02	17,70± 1,49	19,00± 1,43	1,30±1,1	p<0,05
ЧСС	68,48± 2,24	75,93± 2,53	7,45± 1,91	77,43± 2,29	88,95± 2,49	11,52±1,84	p<0,01
SpO ₂ , %	98,0± 1,24	95,08± 1,12	4,92± 0,43	96,30± 1,09	94,15± 1,22	2,15±0,99	p<0,05
Дистанция (м)	490,72±3,81			473,76±3,65		16,96±3,22	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий разницы результатов теста у больных 1А и 1Б подгрупп;

– значимость различий (p) рассчитана с помощью t-критерия Стьюдента.

Анализ данных 6-МШТ показал, что при проведении теста разница ЧДД у пациентов 1А по сравнению с 1Б подгруппой была достоверно (p<0,05) меньшей, т.е. на физическую нагрузку организм пациентов 1А тратил меньше усилий.

Сравнение показателей ЧСС при проведении 6-МШТ у больных обеих групп указывало на достоверно (p<0,01) более низкие разницу показателей ЧСС у пациентов 1А подгруппы. Данные факты подтверждали, что наблюдаемые 1А подгруппы в отдаленном периоде смогли лучше адаптироваться к физическим нагрузкам и повысить выносливость при выполнении нагрузочного теста.

По данным таблицы уровень сатурации крови у наблюдаемых 1А подгруппы в начале проведения 6-МШТ и в конце достоверно (p<0,05) был выше, чем у пациентов 1Б подгруппы.

Пройденное расстояние у больных 1А подгруппы было 490,72±3,81 м, у пациентов 1Б – 473,76±3,65 м. Отличие составило 16,96±3,22 м.

Длительность дистанции была достоверно большей ($p < 0,001$) у пациентов 1А подгруппы в сравнении с наблюдаемыми из 1Б подгруппы.

Полученные при проведении 6-МШТ показатели выявили положительную динамику в плане функционального восстановления реконвалесцентов, прошедших СКЛ, и повышение их толерантности к физической нагрузке.

Между данными 6-МШТ и ОФВ1 выявлена прямая умеренная корреляционная связь ($r=0,385$; $p < 0,001$).

Между показателем пройденной дистанции и ФЖЕЛ также выявлена прямая умеренная корреляционная связь ($r=0,313$; $p < 0,001$).

Между показателем SpO_2 и ФЖЕЛ выявлена прямая слабая корреляционная связь ($r=0,283$; $p=0,003$).

5.3 Качество жизни пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения

Анализ результатов СКЛ больных, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, был бы неполным без исследования качества жизни пациентов в отдаленном периоде наблюдения. С целью изучения этого показателя нами был использован опросник качества жизни SF-36. Данные проведенного тестирования представлены в таблице 5.5, при анализе показателей которой отмечалось, что ФФ у пациентов 1А подгруппы по сравнению с 1Б было достоверно выше на $17,12 \pm 1,67$ балла ($p < 0,001$), РФС – на $19,49 \pm 1,94$ ($p < 0,01$), БФ – на $14,02 \pm 1,1$ ($p < 0,01$), СФ – на $18,48 \pm 1,87$ ($p < 0,001$). Все эти домены, кроме СФ, относились к физическому компоненту здоровья. Меньшая разница значений показателей отмечалась у данных ОЗ, ЖС, РЭП и ПЗ, которые характеризовали психологический компонент здоровья, хотя они также были достоверно ($p < 0,05-0,01$) выше у наблюдаемых 1А подгруппы. Физический компонент здоровья у пациентов 1А подгруппы составлял $88,54 \pm 1,21$ балла, у наблюдаемых 1Б – $74,01 \pm 1,91$ балла. Он был достоверно выше на $14,53 \pm 1,37$ балла ($p < 0,01$).

Психологический компонент здоровья в 1А подгруппе составлял $80,57 \pm 1,96$ балла, во 1Б – $72,37 \pm 1,96$ балла ($p < 0,01$). Разница составляла $8,20 \pm 1,28$ балла.

Таблица 5.5 – Показатели качества жизни пациентов 1А и 1Б подгрупп в отдаленном периоде наблюдения

Показатели качества жизни (в баллах)	Группы наблюдения		Разница баллов	p
	1А (n=30)	1Б (n=15)		
Физическое функционирование (ФФ)	$94,35 \pm 1,02$	$77,23 \pm 2,34$	$17,12 \pm 1,67$	$p < 0,001$
Ролевое физическое состояние (РФС)	$85,19 \pm 1,21$	$65,70 \pm 2,41$	$19,49 \pm 1,94$	$p < 0,01$
Болевой фактор (БФ)	$89,63 \pm 1,06$	$75,61 \pm 1,33$	$14,02 \pm 1,1$	$p < 0,01$
Общее здоровье (ОЗ)	$84,99 \pm 1,45$	$77,51 \pm 1,57$	$7,48 \pm 1,38$	$p < 0,01$
Жизнеспособность (ЖС)	$91,50 \pm 2,11$	$81,40 \pm 2,02$	$10,10 \pm 1,2$	$p < 0,01$
Социальное функционирование (СФ)	$87,61 \pm 2,20$	$69,13 \pm 2,13$	$18,48 \pm 1,87$	$p < 0,001$
Роль эмоциональных проблем (РЭП)	$54,87 \pm 1,89$	$48,77 \pm 1,92$	$6,10 \pm 1,34$	$p < 0,05$
Психическое здоровье (ПЗ)	$92,30 \pm 1,64$	$86,19 \pm 1,78$	$6,11 \pm 1,75$	$p < 0,05$
Физический компонент здоровья	$88,54 \pm 1,21$	$74,01 \pm 1,91$	$14,53 \pm 1,37$	$p < 0,01$
Психический компонент здоровья	$80,57 \pm 1,96$	$72,37 \pm 1,96$	$8,20 \pm 1,28$	$p < 0,01$

Примечание: p – достоверность различий результатов тестирования у больных 1А и 1Б подгрупп;

– значимость различий рассчитана с помощью t-критерия Стьюдента.

Таким образом, на основании проведенного анкетирования в отдаленном периоде наблюдения были отмечены более высокие показатели физического компонента здоровья, характеризующие КЖ пациентов 1А по отношению к наблюдаемым 1Б подгруппы. Психологический компонент также был выше у пациентов 1А подгруппы.

В качестве примеров результатов лечения пациентов 1А и 1Б подгруппы приводим два клинических наблюдения.

Больная В., 55 лет, бухгалтер. Считает себя заболевшей с момента, когда появились жалобы на повышенную температуру до $38,6^{\circ}\text{C}$, потливость, слабость, дискомфорт в грудной клетке. Появились сухой кашель, одышка при незначительной физической нагрузке. Обратилась к участковому терапевту в городскую поликлинику по месту жительства. Амбулаторно проведено обследование. По результатам установлен диагноз: НКИ. Двухсторонняя пневмония.

Больная госпитализирована в инфекционное отделение городской больницы. При поступлении состояние больной было тяжелым. Предъявляла жалобы на повышенную температуру тела, слабость, потливость, сухой кашель, одышку при физической нагрузке, головную боль. При осмотре перкуторно – в проекции обеих легких отмечалось притупление легочного звука, аускультативно – с обеих сторон диагностировались ослабленное дыхание, по всем полям выслушивались сухие хрипы. Количество дыханий 20 в 1 мин. ЧСС 86 в 1 мин. АД – 140/80 мм рт.ст., SpO₂ – 93,1.

Общий анализ крови: Гем – 144 г/л, Эр – $4,3 \cdot 10^{12}$, Лейк – $8,5 \cdot 10^9$, Эоз – 1, П-ядерные – 8, С-ядерные – 52, Лимф – 35, Мон – 4, СОЭ – 34 мм/час.

Общий анализ мочи: белка нет, Лейк – 3–6 в п/з, Эр – нет.

ЦРБ – 80 мг/л, глюкоза крови – 6,0 ммоль/л, билирубин – 5,4 мкмоль/л, АСТ – 40 Ед/л, АЛТ – 45 Ед/л. Коагулограмма - МНО – 1,06; Д-димер – 119,6. ПЦР–тест на COVID-19 – положительный.

КТ ОГК, проведенная при поступлении в инфекционное отделение, представлена на рисунках 5.1, 5.2.



Аксиальная проекция



Коронарная проекция

Рисунок 5.1 – На уровне левой легочной артерии и бифуркации трахеи в обоих легких отмечается двустороннее полисегментарное снижение пневматизации легочной паренхимы за счет уплотнения по типу «матового стекла».

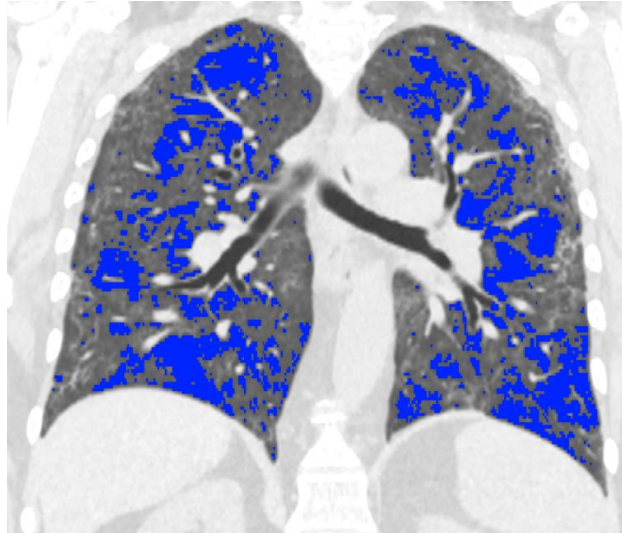


Рисунок 5.2 – В обоих легких на уровне бифуркации трахеи синим цветом картированы участки паренхимы с сохраненной пневматизацией. Объем поражения легочной ткани – 71%.

На основании полученных клинико-рентгенологических данных установлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID–19, (подтвержденная), среднетяжелая форма, внебольничная двухсторонняя пневмония. Код по МКБ-10: U07.1.

В инфекционном отделении больной проведен курс терапии: гриппферон по 3 капли в нос 5 раз в сутки, дексаметазон 24 мг 2 раза в сутки, эноксопарин 0,8 г 2 раза в сутки подкожно, омепрозол 20 мг 2 раза в сутки, оксигенотерапия 5 л/мин. В результате лечения самочувствие наблюдаемой улучшилось. Через 18 суток больная была выписана под наблюдение сотрудников поликлиники. При выписке состояние удовлетворительное, предъявляла жалобы на периодический сухой кашель, слабость, одышку при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке. SpO₂ – 95,2.

Общий анализ крови: Гем – 138 г/л, Эр – $4,3 \cdot 10^{12}$, Лейк – $6,4 \cdot 10^9$, Эоз – 2, П-ядерные – 5, С-ядерные – 56, Лимф – 34, Мон – 3, СОЭ – 28 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

После выписки из отделения больная приступила к работе. Самочувствие особо не улучшалось, полноценно выполнять рабочую нагрузку не могла. Через 1 мес. пациентка была направлена на санаторно-

курортное лечение в санаторий «Симеиз». При поступлении в здравницу предъявляла жалобы на слабость, кашель с выделением небольшого количества слизистой мокроты, одышку при физической нагрузке.

Общий анализ крови: Гем – 135 г/л, Эр – $4,4 \cdot 10^{12}$, Лейк – $6,2 \cdot 10^9$, Эоз – 2, П-ядерные – 6, С-ядерные – 57, Лимф – 32, Мон – 3, СОЭ – 28 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

ФВД - ВН – I-II смешанного типа. ЭКГ – синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца вправо, нарушение реполяризации (сглаженность TV_{1-5}). 6-МШТ – расстояние пройденной дистанции 451 м.

На основании данных обследования был назначен II режим санаторно-курортного лечения. Больная получала следующие виды процедур: климатотерапия (аэротерапия, пассивная аэрофитотерапия, воздушные ванны, гелиотерапия, талассотерапия в бассейне с морской водой); ЛФК (дренажная гимнастика, терренкур средней степени сложности, массаж); респираторная терапия (небулайзерные ингаляции с венталином, галотерапия в соляной пещере); физиотерапевтическое лечение (магнитотерапия).

Срок лечения в санатории составил 21 сутки. В результате самочувствие пациентки улучшилось. При выписке предъявляла жалобы на периодический сухой кашель, одышку при значительной физической нагрузке.

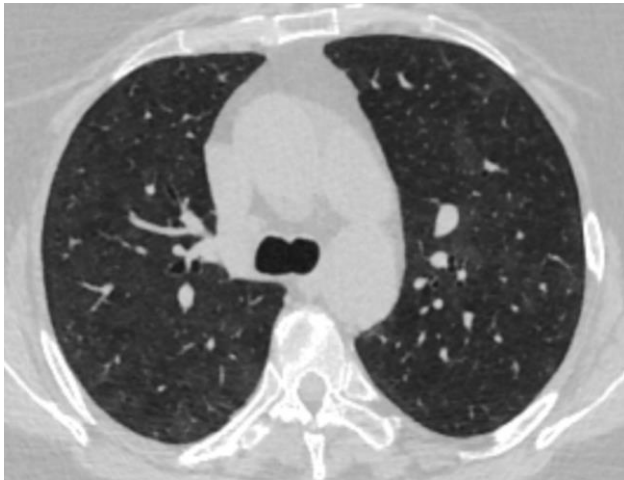
Общий анализ крови: Гем – 137 г/л, Эр – $4,4 \cdot 10^{12}$, Лейк – $6,0 \cdot 10^9$, Эоз – 2, П-ядерные – 4, С-ядерные – 58, Лимф – 33, Мон – 3, СОЭ – 20 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

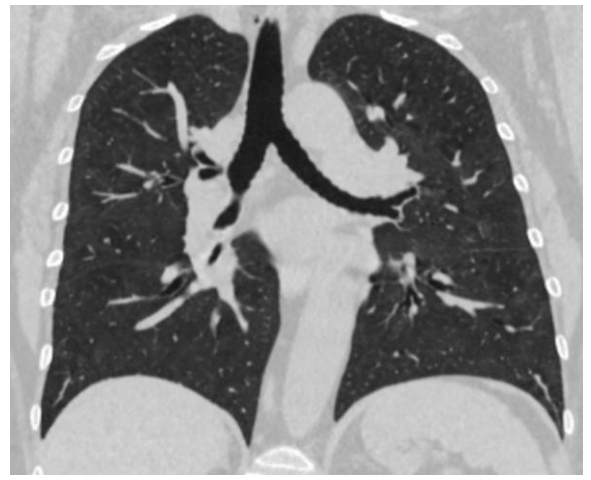
ФВД - ВН–I смешанного типа. ЭКГ – синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца вправо. 6-МШТ – расстояние пройденной дистанции 468 м. После выписки из санатория пациентка приступила к ранее выполняемой работе.

С целью определения отдаленных результатов проведенного лечения больной через 8 месяцев после выписки из инфекционного стационара проведено обследование.

Жалоб пациентка не предъявляла. Общий анализ крови и мочи: без патологии. Данные КТ ОГК представлены на рисунке 5.3.



Аксиальная проекция



Коронарная проекция

Рисунок 5.3 – В паренхиме обоих легких отмечаются слабовыраженные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», убедительных данных о фиброзоподобных изменениях в паренхиме легких не выявлено.

ФВД - ВН-0. ЭКГ – синусовый ритм, отклонение электрической оси сердца вправо. 6-МШТ – расстояние пройденной дистанции 493 м.

Таким образом, у пациентки, перенесшей двухстороннюю коронавирусную пневмонию тяжелой степени и прошедшей курс СКЛ, в отдаленном периоде исчезли интоксикационный и легочный синдромы, достигнуто клиническое восстановление, при КТ ОГК данных о наличии фиброзоподобных изменений в паренхиме легкого нет. Стабилизировались функциональные показатели, отмечалось высокое качество жизни.

Результаты восстановления здоровья пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, не прошедших СКЛ, иллюстрирует следующее клиническое наблюдение.

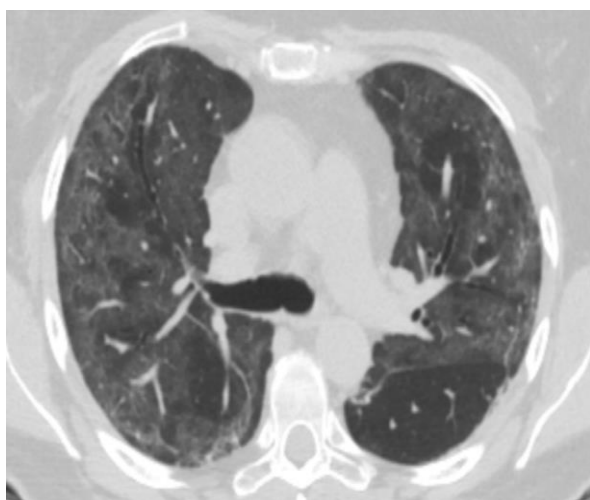
Больная К., 61 год, пенсионерка. Житель сельской местности. Занимается хозяйством на приусадебном участке. Заболевание началось с повышения температуры тела до 38,3⁰С, слабости, чувства давления в

грудной клетке, сухого кашля, одышки при физической нагрузке. Вызвала фельдшера сельской амбулатории. При обследовании установлен диагноз: двухсторонняя пневмония, подозрение на НКИ. Больная была госпитализирована в инфекционное отделение районной больницы. При поступлении состояние было тяжелым. Предъявляла жалобы на сухой кашель, одышку при физической нагрузке, слабость. При осмотре грудная клетка симметричная, перкуторно отмечалось притупление легочного звука, аускультативно – с обеих сторон множественные сухие хрипы. Количество дыханий 22 в 1 мин. ЧСС 88 в 1 мин. АД – 150/90 мм рт.ст. SpO₂ – 93,3.

Общий анализ крови: Гем – 134 г/л, Эр – $4,1 \cdot 10^{12}$, Лейк – $9,6 \cdot 10^9$, Эоз – 1, П-ядерные – 11, С-ядерные – 48, Лимф – 36, Мон – 4, СОЭ – 39 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

КТ ОГК при поступлении в инфекционное отделение представлены на рисунках. 5.4, 5.5.



Аксиальная проекция



Коронарная проекция

Рисунок 5.4 – В обоих легких, на уровне бифуркации трахеи и уровне левой легочной артерии определяются участки снижения пневматизации легочной паренхимы по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений.

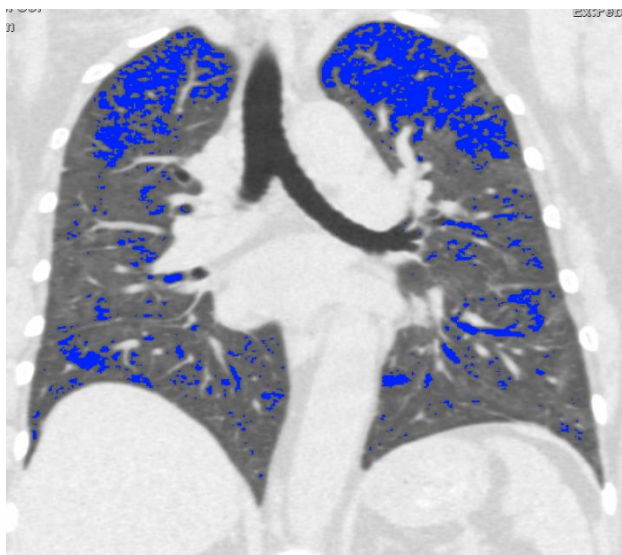


Рисунок 5.5 – В обоих легких на уровне бифуркации трахеи, с использованием искусственного интеллекта, синим цветом картированы участки паренхимы с сохраненной пневматизацией. Объем поражения составил 64%.

ПЦР–тест на COVID-19 – положительный. ЦРБ – 72,7 мг/л, глюкоза крови – 5,6 ммоль/л, билирубин – 6,8 мкмоль/л, АСТ – 46 Ед/л, АЛТ – 41 Ед/л, коагулограмма (МНО –1,1; Д-димер – 115,6).

На основании полученных данных КТ ОГК установлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID–19 (подтвержденная), тяжелая форма. Код по МКБ-10: U07.1.

В инфекционном отделении больной проведен курс терапии: гриппферон по 3 капли 5 раз в сутки в каждый носовой ход, дексаметазон 24 мг 2 раза в сутки, эноксапарин 0,8 г 2 раза в сутки подкожно, омепрозол 20 мг 2 раза в сутки, кислородотерапия 5 л/мин.

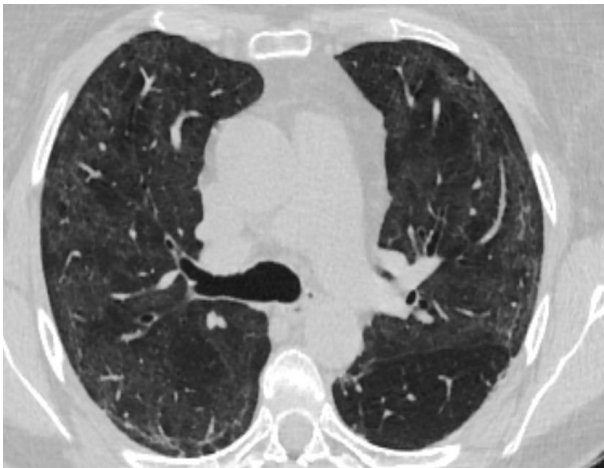
В результате проведенной терапии самочувствие наблюдаемой улучшилось. Через 17 суток больная была выписана на амбулаторное лечение. При выписке состояние удовлетворительное, предъявляла жалобы на периодический сухой кашель, слабость, одышку при физической нагрузке, дискомфорт в грудной клетке. SpO₂ – 94,8.

Общий анализ крови: Гем – 140 г/л, Эр – $4,4 \cdot 10^{12}$, Лейк – $6,6 \cdot 10^9$, Эоз – 1, П-ядерные – 4, С-ядерные – 57, Лимф – 35, Мон – 3, СОЭ – 20 мм/час.

После выписки из отделения пациентка находилась под наблюдением фельдшера в сельской амбулатории. Пациентке проводили ингаляции содовым раствором, массаж грудной клетки, больная осуществляла пешие прогулки (скандинавская ходьба). Через 8 месяцев после выписки из инфекционного отделения наблюдаемая была приглашена на консультацию и обследование. Предъявляла жалобы на кашель с выделением слизистой мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке, слабость. При осмотре грудная клетка симметричная, аускультативно с обеих сторон диагностировались единичные сухие и влажные хрипы. Количество дыханий 18 в 1 мин. ЧСС 80 в 1 мин. АД – 150/90 мм рт.ст.

Общий анализ крови: Гем – 133 г/л, Эр – $4,0 \cdot 10^{12}$, Лейк – $5,4 \cdot 10^9$, Эоз – 2, П-ядерные – 5, С-ядерные – 55, Лимф – 35, Мон – 3, СОЭ – 14 мм/час.

Была произведена КТ ОГК, данные представлены на рисунке 5.6.



Аксиальная проекция



Коронарная проекция

Рисунок 5.6 – На уровне левой легочной артерии и бифуркации трахеи в обоих легких, преимущественно паракостально, отмечаются участки ретикулярных изменений, зоны линейной консолидации и единичные бронхоэктазы, соответствующие фиброзоподобным изменениям.

ЭКГ – синусовый ритм. Нарушение проводимости левой ножки пучка Гиса. ФВД. - ВН-П. 6-МШТ – расстояние пройденной дистанции 480 м.

Таким образом, у пациентки, перенесшей двухстороннюю коронавирусную пневмонию тяжелой степени, не прошедшей курс СКЛ, в отдаленном периоде наблюдения полноценного клинического и функционального восстановления достигнуто не было. У наблюдаемой клинически диагностировались компоненты легочного синдрома, на КТ ОГК в ткани легкого визуализировались участки ретикулярных изменений, зоны линейной консолидации и единичные бронхоэктазы, которые свидетельствовали о формировании фиброподобных изменений. При исследовании ФВД определялась ВН-II. Показатели качества жизни были недостаточно полноценные.

На основании полученных сравнительных результатов обследования пациентов 1А и 1Б подгрупп можно утверждать, что СКЛ, проведенное больным, перенесшим коронавирусную пневмонию, в отдаленном периоде наблюдения позволяет достичь значительного клинического результата. В полной мере исчезает интоксикационный синдром, снижаются проявления легочного, нормализуются показатели гемограммы. По данным КТ ОГК через 8–10 месяцев после выписки из СПКС у больных 1А подгруппы диагностировались остаточные изменения в легких. В большинстве своем они не носили склеротического характера и имели возможность в дальнейшем подвергнуться резорбции.

В 1Б подгруппе (не прошедших СКЛ) клинически кашель беспокоил достоверно большее количество наблюдаемых. По данным КТ ОГК в легких диагностировалось достоверно большее количество нефиброзных изменений, а также фиброподобные структуры, которые являлись реальными причинами возможного развития необратимых образований в паренхиме легких.

У пациентов обеих подгрупп отмечалось достоверное улучшение показателей ФВД. При этом у реконвалесцентов 1А подгруппы определялось более полноценное восстановление вентиляционных потерь при сравнении с показателями пациентов 1Б подгруппы. Осуществленный 6-МШТ также

диагностировал достоверную положительную динамику в плане повышения толерантности к физической нагрузке реконвалесцентов обеих подгрупп. Причем проведенное СКЛ способствовало более полноценному ее восстановлению у пациентов 1А подгруппы.

По данным проведенного анкетирования, характеризующего качество жизни наблюдаемых, в отдаленном периоде были выявлены достоверно более высокие положительные показатели пациентов 1А подгруппы, то есть прошедших СКЛ ($p < 0,05-0,001$).

5.4 Клиническое состояние пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, осложненную эмпиемой плевральной полости, в отдаленном периоде наблюдения

После выписки из ЛХО все больные находились под наблюдением торакальных хирургов и специалистов кафедры педиатрии, физиотерапии и курортологии. Восстановительные мероприятия были рекомендованы с учетом клинического и функционального состояния наблюдаемых. В комплекс процедур, которые амбулаторно получали пациенты, входили ЛФК, дренажная гимнастика, терренкур, массаж, респираторная терапия. ЛФК осуществлялась 12 (66,7%) наблюдаемым, дренажная гимнастика – 10 (55,6%), терренкур – 12 (66,7%), массаж грудной клетки – 7 (38,9%). 11 (61,1%) пациентов проводили восстановительные мероприятия в домашних условиях, 7 (38,9%) больным было проведено СКЛ в санаториях Крыма. Все пациенты 1 раз в 2 месяца были консультированы сотрудниками кафедры совместно с торакальными хирургами.

В отдаленном периоде наблюдения (через 8–10 месяцев после выписки из ЛХО) нами проведен анализ клинического состояния наблюдаемых пациентов. Клинические показатели больных 2-й группы представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Динамика клинических показателей больных 2-й группы при выписке из легочно-хирургического отделения и в отдаленном периоде

Клинические симптомы	2 группа				p
	При выписке из ЛХО (n=18)		В отдаленном периоде (n=18)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Слабость	18	100,0	5	27,8	p<0,001
Кашель:	12	66,7	6	33,3	p<0,001
сухой	6	33,3	5	27,8	p<0,01
влажный	6	33,3	1	5,6	p<0,001
Одышка: при нагрузке	17	94,4	4	22,2	p<0,001
Боль, дискомфорт в грудной клетке	18	100,0	7	38,9	p<0,001

Примечание: p – достоверность различий клинических результатов в динамике у больных 2 группы;

– сравнение частот качественных параметров выполнено с использованием теста МакНемара.

При анализе показателей таблицы 5.6 отмечается, что при выписке из ЛХО постковидный синдром у 18 (100,0%) больных 2-й группы проявлялся только слабостью, у 12 (66,7%) отмечался кашель, у 17 (94,4%) – одышка при физической нагрузке, у 18 (100,0%) – боль и дискомфорт в грудной клетке. Данная симптоматика объяснялась малыми сроками, прошедшими после перенесенного тяжелого осложнения. В отдаленном периоде наблюдения клинически постковидный синдром проявлялся сохранением слабости у 5 (27,8%) пациентов 2-й группы. Респираторные симптомы также претерпевали положительную динамику и характеризовались наличием сухого кашля у 5 (27,8%) наблюдаемых, у 4 (22,2%) – одышкой при физической нагрузке. Периодические боли и дискомфорт в грудной клетке на стороне расположения полости эмпиемы беспокоили 7 (38,9%) пациентов. Данный симптом, очевидно, был связан с наличием остаточных изменений в плевральной полости.

Таким образом, в отдаленном периоде у больных 2-й группы наблюдения отмечалась достоверная положительная, клиническая динамика (p<0,01-0,001).

5.5 Функциональное состояние пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, осложненную эмпиемой плевральной полости, в отдаленном периоде наблюдения

Одним из основных факторов, определяющих результаты восстановительного лечения больных, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, течение которой осложнилось эмпиемой плевральной полости, является восстановление функциональных способностей легочно-сердечной и двигательной систем. В этой связи проведено сравнительное исследование ФВД (спирография) пациентов 2-й группы в отдаленном периоде.

Степень функционального восстановления пациентов 2-й группы определены по данным спирографии в динамике и представлены в таблице 5.7, из которой следует, что при выписке из ЛХО все функциональные параметры спирограммы были достоверно ($p < 0,001$) снижены. Особенно это относилось к параметрам ПОС (на 56,2%), МОС₋₂₅ (на 55,9%), МОС₋₇₅ (на 54,3%). В отдаленном периоде наблюдения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей спирограммы по отношению к предшествующим параметрам, тем не менее, значений здоровых людей они не достигли.

Таблица 5.7 – Динамика показателей спирограммы пациентов 2-й группы при выписке из легочно-хирургического отделения и в отдаленном периоде (в % от должных)

Показатели	При выписке из ЛХО (n = 18)	В отдаленном периоде (n = 18)	p
ДО, л	68,1±0,78	85,1±1,95	p<0,05
МОД, л	50,7±1,20	73,6±2,41	p<0,01
ФЖЕЛ, %	78,7±0,86	81,8±1,10	p<0,01
ОФВ1, %	56,8±2,02	66,5±3,45	p<0,001
Индекс Тиффно, %	72,1±2,12	81,3±1,82	p<0,001
СОС 25-75, л/с	51,8±2,50	67,2±1,9	p<0,001
ПОС, л/с	43,8±1,05	58,8±1,62	p<0,001
МОС-25, л/с	44,1±2,42	59,1±1,95	p<0,001
МОС-50, л/с	52,6±1,22	65,3±1,85	p<0,001
МОС-75, л/с	45,7±2,62	71,5±1,50	p<0,001

Примечание: p - достоверность различий показателей в динамике у больных 2-й группы;

– значимость различий (p) при выписке из ЛХО и в отдаленном периоде рассчитана с помощью парного критерия t-критерия Стьюдента.

С целью определения толерантности к физической нагрузке пациентам 2-й группы проведен 6-МШТ. Полученные данные представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Динамика показателей 6-МШТ у пациентов 2-й группы при выписке из легочно-хирургического отделения и в отдаленном периоде

Показатели M±m	При выписке из ЛХО (n=18)			В отдаленном периоде (n=18)			
	Начало пробы	Конец пробы	Разница	Начало пробы	Конец пробы	Разница	p
ЧДД	18,38± 1,16	23,37± 1,53	4,99± 1,13	17,14± 1,28	18,87± 1,53	1,73± 1,02	p<0,05
ЧСС	83,52± 2,44	103,12± 2,67	19,60± 1,26	79,32± 2,44	95,17± 2,67	15,85± 1,18	p<0,05
SpO ₂ , %	94,19± 1,04	92,45± 1,13	1,74 ±1,33	97,26± 1,04	95,18± 1,17	2,08± 1,09	p<0,05
Дистанция (м)	445,47±2,14			480,26 ±2,87		34,78±4,13	p<0,01

Примечание: p - достоверность различий разницы результатов в динамике у больных 2-й группы;

– достоверность изменений показателей рассчитана с помощью t-критерия Стьюдента.

При анализе полученных показателей обращало на себя внимание достоверное (p<0,05) снижение ЧДД в конце теста (отдаленный период наблюдения). Аналогичная картина наблюдалась и со стороны ЧСС – достоверное (p<0,05) снижение этого показателя в конце 6-МШТ. Параметры SpO₂ в отдаленном периоде были выше (при выписке из ЛХО в конце пробы 92,45±1,13, в отдаленном периоде – в конце пробы 95,18±1,17 (p>0,05)). Пройденная дистанция в отдаленном периоде наблюдения при сравнении с периодом выписки из ЛХО стала достоверно большей на 34,78±4,13 м (p<0,01). Таким образом, в отдаленном периоде наблюдения у пациентов, страдающих коронавирусной пневмонией с осложненным течением в виде эмпиемы плевральной полости с бронхоплевральной фистулой и прошедших курс лечения в ЛХО, отмечалось положительная динамика, характеризующаяся значительным восстановлением вентиляционных способностей легочной системы и повышение толерантности к физической нагрузке.

5.6. Качество жизни пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, осложненную эмпиемой плевральной полости, в отдаленном периоде наблюдения

Характеристика результатов восстановительного лечения пациентов 2-й группы была бы неполной без динамической оценки КЖ реконвалесцентов. С этой целью нами был использован опросник качества жизни SF-36. Данные проведенного опроса представлены в таблице 5.9, при анализе которых отмечается, что в 8 доменах количество баллов в отдаленном периоде, по сравнению с периодом выписки из ЛХО, было достоверно увеличено ($p < 0,01-0,001$). Физический компонент здоровья у этой группы пациентов при выписке из ЛХО составил $38,07 \pm 1,40$, в отдаленном периоде $68,69 \pm 1,56$. Психологический компонент здоровья при выписке из ЛХО составил $31,92 \pm 1,76$, в отдаленном периоде – $62,19 \pm 1,56$, то есть в течение 8–10 месяцев после выписки из СПКС у больных 2-й группы достоверно повысились показатели физического и психологического компонентов КЖ соответственно на $30,62 \pm 1,39$ и $30,27 \pm 1,74$ балла ($p < 0,001$).

Таблица 5.9 – Динамика показателей качества жизни больных 2-й группы (в баллах)

Показатели качества жизни, в баллах	При выписке из ЛХО (n=18) (M±m)	В отдаленном периоде (n=18) (M±m)	Разница	p
ФФ	41,86±1,26	78,34±1,14	36,48±1,1	<0,001
РФС	35,23±1,03	61,12±1,47	25,89±0,93	<0,001
БФ	38,64±1,22	67,21±1,60	28,57±1,48	<0,001
ОЗ	36,57±2,11	69,14± 2,03	32,57±1,99	<0,001
ЖС	37,01±1,19	71,43±2,11	34,42±1,38	<0,001
СФ	34,91±1,42	69,83±2,34	34,92±1,72	<0,001
РЭП	20,57±2,19	37,14±2,05	16,57±1,9	<0,01
ПЗ	35,19±2,24	70,39±1,34	35,20±1,45	<0,001
Физический компонент здоровья	38,07±1,40	68,69±1,56	30,62±1,39	<0,001
Психологический компонент здоровья	31,92±1,76	62,19±1,56	30,27±1,74	<0,001

Примечание: p - достоверность различий результатов в динамике у больных 2-й группы;

– значимость различий при поступлении и выписке из здравницы рассчитана с помощью парного t-критерия Стьюдента.

Примером позитивного исхода эмпиемы плевры, осложнившей коронавирусную пневмонию, является клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение. Больной И., 31 год. Сотрудник ведомственного учреждения. Поступил в инфекционное отделение районной больницы по поводу коронавирусной пневмонии. Из анамнеза известно, что пациент заболел 2 дня назад, когда появилась температура до $38,6^{\circ}\text{C}$, одышка, слабость. Обратился в ведомственную поликлинику, где диагноз был подтвержден и пациент госпитализирован в инфекционное отделение.

При поступлении общее состояние оценивалось как средней тяжести. При осмотре больной нормостенического телосложения. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, грудная клетка цилиндрической формы, равномерно участвует в акте дыхания, аускультативно – с обеих сторон дыхание ослаблено, по всем полям отмечаются сухие хрипы. Тоны сердца ритмичные. ЧСС 86 ударов в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. SpO₂ – 92,1.

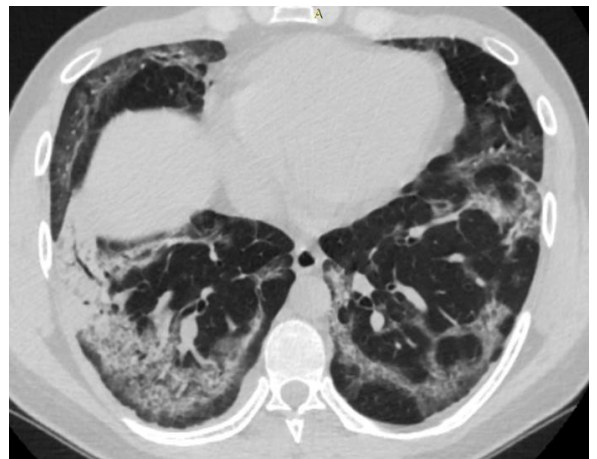
Общий анализ крови: Гем – 146 г/л, Эр – $4,2 \cdot 10^{12}$, Лейк – $11,2 \cdot 10^9$, Эоз – 1, П-ядерные – 11, С-ядерные – 64, Лимф – 19, Мон – 5, СОЭ – 36 мм/час.

Общий анализ мочи – без патологии. Биохимические анализы крови – СРБ – 65 мг/л, другие параметры в пределах нормы.

Данные КТ ОГК представлены на рисунке 5.7.



Срез А



Срез Б

Рисунок 5.7 – Пневматизация легочной паренхимы диффузно снижена за счет ретикулярных изменений и участков уплотнения по типу «матового

стекла». В S8, S9 справа определяется зона консолидации, на фоне которой видны просветы субсегментарных бронхов (симптом «воздушной бронхографии»), что характерно для бактериальной пневмонии.

Заключение. КТ-картина двухсторонней полисегментарной пневмонии, признаки присоединившейся вторичной пневмонии справа.

В инфекционном отделении проводился курс противовирусной, антиагрегантной, гормональной терапии ГКС. Учитывая рентгенологические признаки присоединения вторичной пневмонии, пациенту были назначены антибиотики цефалоспоринового ряда (цефотакс 2,0 в сутки в/мышечно). На 10 сутки лечения самочувствие пациента резко ухудшилось, появились жалобы на боль в правой половине грудной клетки, одышку в покое, частый пульс. При рентгенографии ОГК диагностирован правосторонний гидропневмоторакс.

Больной переведен в хирургическое отделение районной больницы. На основании клинического состояния пациента и рентгенологической картины был установлен диагноз: двухсторонняя коронавирусная пневмония, осложненная правосторонним гидропневмотораксом. Под местной анестезией пациенту произведена операция – торакоцентез с дренированием правой плевральной полости по Бюллау. В хирургическом отделении проводилась комплексная терапия, однако правое легкое полностью не расправлялось. Через 15 суток в связи с неэффективностью лечения больной был переведен в ЛХО.

При поступлении в ЛХО состояние пациента тяжелое. Жалобы на одышку, боль в правой половине грудной клетки, сухой болезненный кашель. При осмотре кожные покровы бледные, правая половина грудной клетки отстаёт в акте дыхания, перкуторно справа в V межреберье по средней подмышечной линии участок притупления легочного звука с тимпанитом в центре, аскультативно – дыхание ослаблено. Тоны сердца приглушены. Количество дыханий – 22 в мин. ЧСС – 82 в минуту, АД 130/80 мм рт.ст. SpO₂ – 91,4%

Общий анализ крови: Гем – 128 г/л, Эр – $4,2 \cdot 10^{12}$, Лейк – $10,4 \cdot 10^9$, Эоз – 3, П-ядерные – 8, С-ядерные – 62, Лимф – 22, Мон – 5, СОЭ – 46 мм/час.

Общий анализ мочи: без патологии.

Биохимические анализы крови: СРБ – 43 мг/л, другие параметры в пределах нормы.

ЭКГ – в пределах нормы.

Дренаж не функционировал, удален из плевральной полости. Больному проведено УЗИ грудной клетки. В плевральной полости справа в ограниченном пространстве диагностирован газ и жидкость. По намеченной точке в проекции патологически измененного участка произведена плевральная пункция, получен воздух и серозно-гнойный экссудат в количестве 150,0 мл.

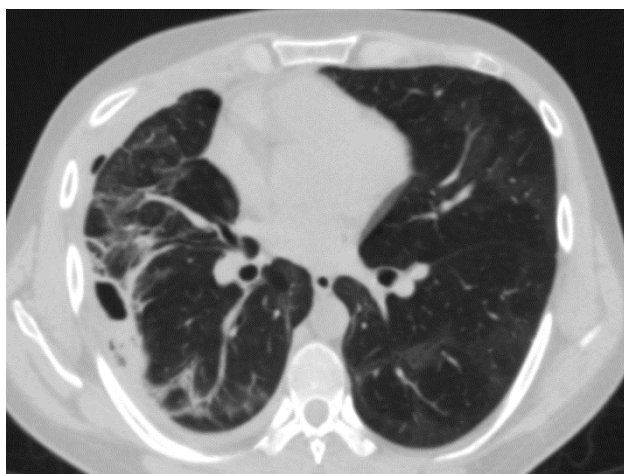
Под местной анестезией пациенту произведена операция - торакоцентез с дренированием правой плевральной полости. Дренаж подключен к аспирационной системе.

Установлен клинический диагноз: двусторонняя полисегментарная коронавирусная пневмония, осложненная правосторонней эмпиемой плевральной полости с бронхоплевральной фистулой.

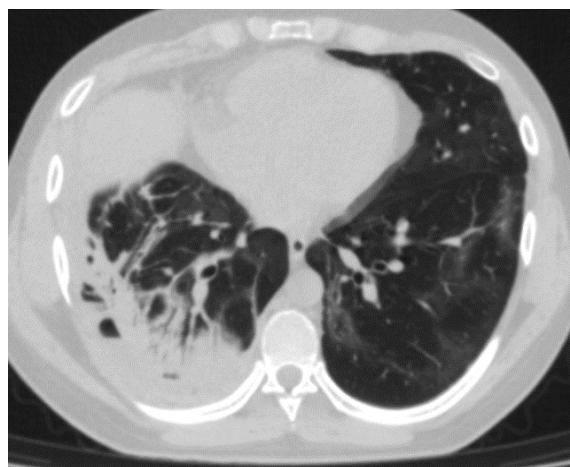
В ЛХО больному продолжался курс комплексной терапии, включая антибиотикотерапию с учетом чувствительности высеянной из экссудата флоры. По дренажу выделялся воздух и экссудат гнойно-серозного характера до 200 мл в сутки. Осуществлялось промывание плевральной полости через дренаж и введение антисептиков и антибиотиков согласно антибиотикограммы.

Несмотря на проводимое лечение, по дренажу продолжали выделяться воздух и экссудат. Полноценной обтурации бронхоплевральной фистулы, расправления легкого и облитерации плевральной полости достигнуто не было.

Данные КТ ОГК представлены на рисунке 5.8.



Срез А



Срез Б

Рисунок 5.8 – В левом легком, преимущественно в кортикальных отделах, определяются умеренно выраженные поствоспалительные изменения. В S7, S8, S9 правого легкого на фоне воспалительной инфильтрации между листками утолщенной до 7 мм паракостальной плевры определяется скопление жидкости толщиной слоя до 31 мм с включением газа.

По данным КТ ОГК (Рисунок 5.12) диагностировалась КТ-картина бактериальной пневмонии, осложненной эмпиемой плевры. Учитывая то, что активной аспирацией расправить легкое не удалось, больному была произведена операция – торакотомия справа с ревизией плевральной полости, плеврэктомия и декорткация легкого, ушивание бронхоплевральной фистулы. Во время операции при ревизии плевральной полости отмечался выраженный спаечный процесс, висцеральная плевра утолщена до 4 мм. Особенностью операции являлась пастозность легочной ткани, высокая ее ранимость и кровоточивость. С техническими трудностями был выделен и удален плевральный мешок с ригидной стенкой и гнойным содержимым. Фистула была ушита П-образным швом.

Гистологическое заключение: фрагменты фиброзированной плевры с очаговыми некрозами, полями разрастания грануляционной ткани и диффузной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией.

Послеоперационный период протекал без осложнений, рана зажила первичным натяжением.

Через 14 суток после операции пациент в удовлетворительном состоянии был выписан на амбулаторное лечение.

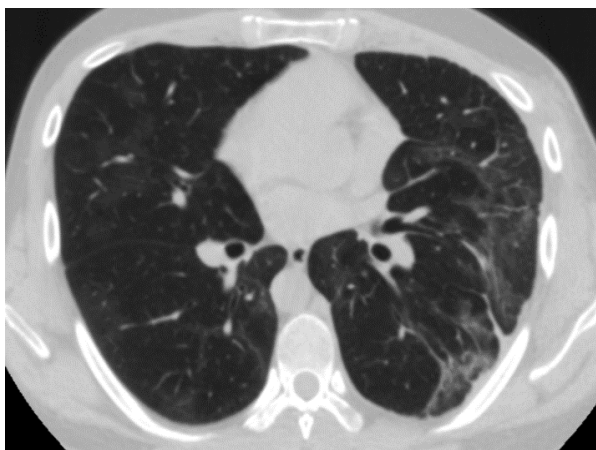
При выписке общий анализ крови: Гем – 140 г/л, Эр – $4,3 \cdot 10^{12}$, Лейк – $7,5 \cdot 10^9$, Эоз – 3, П-ядерные – 8, С-ядерные – 55, Лимф – 30, Мон – 4, СОЭ – 20 мм/час. Общий анализ мочи: без патологии.

ЭКГ в пределах нормы. Спирография – ВН-П. 6-МШТ – 450 м.

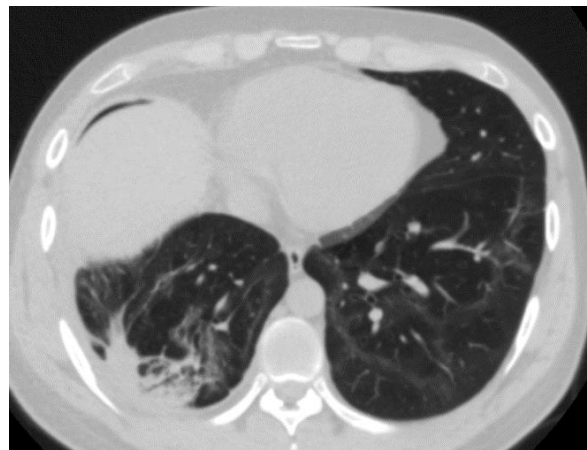
После выписки из ЛХО больной был направлен в подведомственный санаторий. Курс СКЛ продолжался 20 дней.

Через 4 недели после выписки из ЛХО наблюдаемый приступил к ранее выполняемой работе.

Данные КТ ОГК пред началом работы представлены на рисунке 5.9.



Срез А



Срез Б

Рисунок 5.9 – В заднебазальных отделах нижней доли правого легкого определяется участок консолидации с тракционно расширенными субсегментарными бронхами. В переднебазальных сегментах диагностируются участки ретикулярных изменений и линейной консолидации, что в комплексе соответствует разрешению процесса и формированию фиброподобных изменений. Паракостальная плевра утолщена до 9 мм. Остаточная плевральная полость облитерирована. КТ-картина остаточных явлений после перенесенной нижнедолевой бактериальной пневмонии. Положительная динамика.

В отдаленном периоде наблюдения (через 8 месяцев) состояние больного удовлетворительное, жалоб не предъявляет. ЭКГ в пределах нормы.

Спирография. ВН – 0. 6-МШТ – 492 м. SpO₂ – 98,2. Работает по специальности на прежней работе.

В итоге у больного И. после перенесенной коронавирусной пневмонии, осложненной острой эмпиемой плевральной полости, отмечалось полноценное клиническое излечение и восстановление профессиональной трудоспособности. При анализе данного клинического примера обращает на себя внимание неоправданно длительное лечение пациента с СП в районной больнице, что повлекло за собой развитие осложнения в виде инфицирования и нагноения плевральной полости с формированием утолщенной плевры, то есть отмечался переход процесса в хроническую фазу воспаления. Это обстоятельство указывает на необходимость ранней госпитализации и лечения пациентов с данной патологией в условиях специализированного легочно-хирургического отделения.

Таким образом, своевременная госпитализация и адекватное лечение в ЛХО, применение СКЛ в период реконвалесценции больным коронавирусной пневмонией, течение которой осложнилось развитием эмпиемы плевральной полости, позволяет достигнуть значительных результатов клинического восстановления здоровья, повышения функциональных резервов и толерантности к физической нагрузке, значительно улучшить качество жизни пациентов.

Резюме

1. Санаторно-курортное лечение явилось эффективным этапом восстановления здоровья больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией. В отдаленном периоде наблюдения (через 8–10 месяцев после выписки из стационара) это подтверждалось достоверной ($p < 0,01–0,001$) минимизацией проявлений постковидного синдрома, в сравнении с пациентами, проходившими восстановительное лечение амбулаторно.

2. У реконвалесцентов, прошедших санаторно-курортное лечение, в отдаленном периоде наблюдения по данным КТ ОГК клетки в легочной паренхиме отмечалось достоверно ($p < 0,01-0,001$) меньшее число остаточных нефиброзных и фиброзоподобных изменений по сравнению с наблюдаемыми, которым данный вид лечения не осуществлялся. Наличие более значительного количества фиброзоподобных структур у пациентов, лечившихся амбулаторно, создавало большую вероятность формирования в дальнейшем необратимых структур в паренхиме легких.

3. Санаторно-курортное лечение, проведенное пациентам, перенесшим коронавирусную пневмонию, в отдаленном периоде наблюдения улучшило вентиляционные способности достоверно повысив параметры спирограммы ($p < 0,05-0,01-0,001$) по сравнению с наблюдаемыми, проходившими восстановительное лечение в условиях амбулатории, подняло показатели толерантности реконвалесцентов к физической нагрузке, достоверно увеличив пройденную дистанцию ($p < 0,01$), уменьшив разницу ЧДД ($p < 0,05$) и ЧСС ($p < 0,01$) в начале и в конце 6-МШТ.

4. Осуществленное санаторно-курортное лечение улучшило качество жизни больных, перенесших коронавирусную пневмонию. На основании анкетирования, проведенного согласно опроснику качества жизни SF-36 в отдаленном периоде наблюдения, показатели физического компонента здоровья стали на 14,6% достоверно выше, чем у пациентов, не прошедших санаторного лечения ($p > 0,001$).

5. Проведенное в условиях легочно-хирургического отделения лечение больных с осложненным эмпиемой плевры течением коронавирусной пневмонии (включая санаторный этап у части пациентов этой группы), позволило в отдаленном периоде наблюдения достоверно уменьшить количество реконвалесцентов с проявлениями интоксикационного ($p < 0,01$) и легочного синдромов ($p < 0,01-0,001$), улучшить основные параметры функции внешнего дыхания ($p < 0,001$), повысить показатели 6-МШТ ($p < 0,05-0,01$), достоверно поднять уровень качества жизни ($p < 0,01-0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В декабре 2019 года в Ухане (Китайская Народная Республика) была зафиксирована вспышка НКИ. За короткий период времени болезнь приняла характер пандемии с высокими темпами распространения и стала самой актуальной проблемой для всего человечества за последние 20 лет [65, 72, 109, 113, 258].

Наиболее частым клиническим проявлением НКИ является пневмония. Она характеризуется большим объемом поражения легочной ткани, выраженной тяжестью процесса, обладает быстрыми темпами развития легочной недостаточности и возникновением тяжелых осложнений, одним из которых является острая эмпиема плевральной полости [155, 159, 215, 234].

Особенностью течения коронавирусной пневмонии является формирование после перенесенного заболевания органических и функциональных нарушений респираторной системы с развитием поствоспалительных легочных фиброподобных структур [76, 108]. Такое течение патологического процесса потребовало применения в восстановительном периоде медицинских мероприятий, осуществляющих профилактику этого состояния путем совершенствования уже существующих и разработку новых лечебно-оздоровительных комплексов [92]. В основе последних чаще всего лежат способы, применяемые для реабилитации больных, страдающих схожими легочными процессами, однако пневмония, вызванная SARS-CoV-2, по своим уже изученным параметрам отличается от этих болезней и нуждается в разработке более совершенных систем восстановительного лечения. В этой связи применяемые мероприятия требуют тщательного изучения, систематизации и научно обоснованного внедрения в медицинскую практику [55].

По данным ряда авторов, наиболее успешным в отношении оказания качественного восстановительного лечения этой группе больных является применение СКЛ, которое позволяет использовать сочетание природных и

физических факторов, способных наиболее эффективно блокировать формирование остаточных изменений, возникающих после перенесенного заболевания [5, 34, 97, 101].

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явился анализ эффективности терапии больных пневмонией, вызванной НКИ, научное обоснование целесообразности восстановительного лечения с использованием санаторно-курортных методов.

Для реализации поставленной цели были поставлены следующие задачи:

- провести комплексный анализ результатов лечения больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, в остром периоде заболевания;

- на основании клинико-рентгенологических, функциональных, лабораторных данных и показателей цитологического состава индуцированной мокроты, полученных после окончания острого периода коронавирусной пневмонии, обосновать необходимость проведения санаторно-курортного лечения;

- осуществить анализ непосредственных результатов санаторно-курортного лечения больных, перенесших коронавирусную пневмонию;

- определить степень восстановления клинико-рентгенологических, лабораторных, функциональных показателей, параметров качества жизни реконвалесцентов, перенесших коронавирусную пневмонию, после проведенного санаторно-курортного лечения в отдаленном периоде;

- оценить эффективность восстановительного лечения, включая санаторно-курортное, больных, перенесших коронавирусную пневмонию с осложненным эмпиемой плевральной полости течением, в отдаленном периоде наблюдения.

Диссертационная работа выполнена в ФГАОУ «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», в ГБУ РК «Клинический

специализированный санаторий «Симеиз» и ГБУЗ РК «Крымский республиканский клинический центр фтизиатрии и пульмонологии».

Всего под наблюдением находилось 156 больных. В соответствии с планом все пациенты были разделены на группы наблюдения.

1-я группа – основная – 137 больных, у которых коронавирусная пневмония протекала без осложнений. 1-я группа была разделена на 2 подгруппы: 1А – 102 пациента, прошедшие СКЛ; и 1Б – 35 больных, восстановительное лечение которых осуществлялось в амбулаторных условиях. 2-я группа – 19 больных, у которых течение пневмонии, вызванной НКИ, осложнилось эмпиемой плевральной полости. 3-я группа – контрольная – 30 относительно здоровых лиц, показатели которых сравнивались с показателями пациентов, входящих в 1-ю и 2-ю группы.

При анализе возрастного состава было отмечено, что преобладающее большинство пациентов 1-й группы находились в возрасте от 50 лет и старше. Во 2-й группе состав пациентов был более молодой, в возрасте от 50 лет и более находились 11 (57,9%) больных, возраст 8 (42,1%) наблюдаемых составлял от 30 до 39 лет.

Кроме основного процесса 6 (48,1%) пациентов 1-й группы и 13 (68,4%) 2-й страдали сопутствующими заболеваниями, которые учитывались в восстановительном лечении. Гендерный и возрастной состав 1А и 1Б подгрупп был идентичен.

Результаты СКЛ больных, перенесших коронавирусную пневмонию, были бы недостаточно информативными без изучения методов лечения на предыдущих этапах, так как показатели медицинской реабилитации во многом зависят от эффективности проведенных лечебных мероприятий [94].

В начале болезни у всех пациентов диагностировался выраженный интоксикационный синдром в виде повышенной температуры тела, слабости. Легочный синдром у наблюдаемых проявлялся кашлем, одышкой, дискомфортом в грудной клетке. Клиническое течение острого периода заболевания у пациентов было типичным и не противоречило данным

авторов [6, 66, 130, 181, 191, 223, 224, 236]. Таким образом, в начале заболевания у всех больных были диагностированы выраженные интоксикационный и легочный синдромы. Статистически значимых качественных отличий при анализе синдромов у наблюдаемых 1 и 2 групп в этот период заболевания не определялось.

Пациентам в остром периоде проведена КТ ОГЧ. У всех диагностировалось двухстороннее уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла» с мультилобарным и периферическим распределением патологических изменений. У 105 (77,8%) наблюдаемых 1-й группы и 17 (89,5%) 2-й степень поражения легких составляла более 20,0%, что аргументировало лечение всех пациентов в СПКС. При анализе динамики развития процесса в период острых проявлений коронавирусной пневмонии следует отметить, что формирование патологических образований протекало довольно быстро, в короткие сроки приводило к нарушению архитектоники и созданию предпосылок для образования фиброподобных изменений паренхимы легких. Данные процессы фиксировались вплоть до выписки пациентов из СПКС. Изучение структуры легких в этот период заболевания показало, что уже на 7-е сутки заболевания развивалась продуктивная фаза воспалительного процесса с формированием в последующем фиброподобных превращений [45, 47, 53, 72, 92, 94, 130, 235]. После 14 дней от начала клинических проявлений у 14 (73,7%) больных 2-й группы на стороне развития эмпиемы были выявлены участки консолидации, на фоне которых определялись просветы субсегментарных бронхов. Данные изменения характерны для присоединившейся бактериальной пневмонии, что косвенным образом позволяло прогнозировать развитие эмпиемы плевры.

Лечение пациентов в СПКС осуществлялось с учетом всех требований, регламентируемых временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению НКИ, изданных МЗ РФ [92]. Пациентам проводилась комплексная этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия. Средний срок пребывания в стационаре больных

1-й группы составил 17,3 койко/дня. Средняя длительность терапии пациентов 2-й группы до перевода в ЛХО составила 35,4 койко/дней. Выписка из отделений осуществлялась при наличии установленных критериев [92, 111].

Пациенты 2-й группы были переведены в ЛХО. Для лечения этого осложнения в настоящее время используются способы, которые традиционно применяются в легочной хирургии [162]. При этом единого мнения об эффективности различных подходов к оказанию медицинской помощи нет [225, 161]. Часть авторов считает достаточным для излечения эмпиемы «малые» хирургические вмешательства в виде торакоцентеза и дренирования плевральной полости, многие отмечают отсутствие эффекта от дренирования, предлагая резекцию булл и торакостомию, часть отдаёт предпочтение использованию радикальных хирургических вмешательств в виде плеврэктомии и декорткации легкого [161, 225]. Ряд авторов аргументируют свои заключения об эффективности лечения этой патологии, опираясь только на единичные клинические наблюдения [37, 41, 152, 153, 156].

В ЛХО всем больным 2-й группы было проведено дренирование полости эмпиемы с активной аспирацией содержимого. Полость эмпиемы ежедневно промывалась антисептиками и антибиотиками, согласно чувствительности микрофлоры, выделенной из экссудата. Параллельно проводилась (по показаниям) антиагрегантная и антикоагулянтная терапия, гормональная терапия с применением ГКС. Двум (10,5%) пациентам, в связи с длительным коллабированием легкого вследствие функционирования бронхоплевральной фистулы, произведена операция – плеврэктомия с декорткацией плевры. Во время операции при пальпации легочной ткани отмечалась ее пастозность, повышенная ранимость и кровоточивость. Послеоперационный период у обоих пациентов протекал без осложнений, легкое с оперированной стороны полноценно расправилось. В результате проведенного лечения у 18 (94,7%) больных полость эмпиемы

облитерировалась. Выписаны с выздоровлением 18 (94,7%) наблюдаемых. Один больной при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности умер. Причиной смерти явилось крайне тяжелое состояние, связанное с двухсторонней гнойной эмпиемой плевральной полости и развитием полиорганной недостаточности. Средняя продолжительность нахождения в ЛХО составила 32,6 койко-дня. Таким образом, проведенное лечение оказалось эффективным и позволило в короткие сроки излечить 94,7% больных этой тяжелой легочной патологией.

Причины возникновения эмпиемы плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией остаются полностью не изученными. По данным ряда авторов, предрасполагающими факторами являются тяжелое течение коронавирусной инфекции, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, образование булл, чрезмерная физическая активность с повышением внутригрудного давления, обширная площадь поражения легочной паренхимы, пожилой возраст [155, 253]. По нашим данным, было отмечено, что эмпиема развивалась и в молодом возрасте. Осложнение было диагностировано у 8 (42,1%) больных, возраст которых составлял до 39 лет, а объем поражения ткани легкого был идентичен объему поражения у пациентов с неосложненным течением процесса. Таким образом, развитие эмпиемы плевральной полости, по нашим данным, не было связано с объемом поражения ткани легкого и преклонным возрастом. На сегодняшний день очевидно, что судить о предрасполагающих факторах развития эмпиемы плевральной полости при коронавирусной пневмонии можно только по какими-то определенным факторам. Часть из них уже описана, а часть еще продолжает изучаться [31, 168]. В связи с тем, что по данным проведенного обследования достоверно установить причину развития эмпиемы плевральной полости не удалось, всем наблюдаемым было проведено морфологическое исследование стенки полости эмпиемы, полученной при пункционной и операционной биопсии. Анализ микропрепаратов показал, что во всех случаях в биопсийном материале отмечалась диффузная

воспалительная реакция с признаками наличия репаративных процессов, которая характеризовалась структурной перестройкой плевры, визуализирующейся в виде участков фиброзной трансформации на фоне обширных полей разрастания грануляционной ткани. Похожее цитокиновое повреждение легочной ткани в остром периоде заболевания описывает и ряд исследователей [45, 72, 92]. Анализируя характер клеток воспалительного инфильтрата в тканях, составляющих стенку полости эмпиемы, было обнаружено преобладающее содержание цитотоксических Т-лимфоцитов, которое превышало количество Т-лимфоцитов хелперов более чем в 2 раза. Во всех участках инфильтрата отмечалась интенсификация популяции В-лимфоцитов при одновременно крайне низких количественных показателях CD138-позитивных плазмоцитов. Такая морфологическая картина, по нашему мнению, свидетельствовала о наличии местного тканевого иммунодефицита, обусловленного малым количеством плазматических клеток и, соответственно, невозможностью реализации адаптивной формы иммунного ответа. Дисрегуляция системы местного иммунитета у данной группы пациентов, по-видимому, была связана с деятельностью SARS-COV2, интегрирующегося в клеточный аппарат респираторной системы и запускающего каскад иммунных реакций, направленных на противовоспалительный ответ и ремоделирование стромы. Увеличение числа В-лимфоцитов без признаков их активной трансформации в плазматические клетки является свидетельством неполноценной работы механизма прямого уничтожения инфекционного агента. Данный факт может являться проявлением как значительного внутриклеточного интегрирования патогена и отсутствием субстрата для прямого взаимодействия плазмоцитов с инфектом, так и локальным иммунодефицитом. Локальный иммунологический дисбаланс в комплексе с нарастающими гемодинамическими нарушениями приводят к неуклонному прогрессированию альтерации, присоединению и пролонгации вторичной бактериальной инфекции с развитием эмпиемы плевры.

При анализе клинического состояния пациентов в момент выписки из СПКС и ЛХО было отмечено, что у всех больных 1-й группы при выписке из СПКС был выражен легочный синдром. Кашель продолжал беспокоить 121 (89,6%) больного, одышка при нагрузке – 119 (88,1%). При выписке из ЛХО всех пациентов 2-й группы беспокоила слабость, у 16 (88,9%) отмечался сухой и влажный кашель, все наблюдаемые страдали одышкой при нагрузке.

Наличие одышки у пациентов на наш взгляд объяснялось превалирующим поражением легочной паренхимы, которое на основании данных КТ ОГК характерно при коронавирусной пневмонии [111]. Однако наличие кашлевого синдрома, очевидно, было связано с патологическим состоянием бронхиального дерева. Учитывая это обстоятельство, 41 пациенту 1-й группы, страдающему кашлевым синдромом, перед СКЛ проведено цитологическое исследование мокроты по методике изготовления препаратов в виде cell-блоков с последующим формированием парафиновых блоков. Преимущество этой методики заключалось в большей клеточности микропрепаратов [248]. Для сравнительной характеристики исследован индуцированный секрет бронхиального дерева 10-ти людей, входящих в КГ. При анализе полученных результатов было выявлено девятикратное повышение цитоза по сравнению с группой здоровых лиц. По клеточному составу количество нейтрофилов было увеличено в 7,1 раза, эозинофилов – в 3,0 раза, макрофагов – в 6,8 раз, лимфоцитов – в 3,8 раза, эпителия – в 2,0 раза ($p < 0,001$). Таким образом, количественный клеточный состав характеризовался повышением общего цитоза за счет клеток нейтрофильно-лимфоцитарного, макрофагального и эозинофильного рядов.

При анализе характера цитоза отмечалось наличие в составе лейкоцитов значительного количества дегенеративных форм. По качественному состоянию лимфоциты характеризовались размерами 10–12 мкм, округло-овальной формы со скудной цитоплазмой, в части сегментоядерных гранулоцитов наблюдались дегенеративные изменения в виде токсогенной грубой зернистости и вакуоляризации цитоплазмы.

Макрофаги определялись как округлые клетки размерами 10–25 мкм с обильной цитоплазмой, округлыми ядрами, которые располагались либо центрально, либо смещались на периферию. В одном случае в мокроте был обнаружен мицелий дрожжеподобных грибов, которые были определены как грибы рода *Candida*. Результат проведенного цитологического исследования показал наличие у больных воспалительного процесса в слизистой бронхиального дерева, а присутствие дегенеративных форм лейкоцитов доказывало низкую его активность. Это обстоятельство подтверждало наличие у больных после выписки из СПКС слабо выраженного вялотекущего воспалительного процесса трахеобронхиального дерева.

Таким образом, после окончания курса терапии и выписки из СПКС преобладающее количество больных с неосложненным течением коронавирусной пневмонии продолжали беспокоить проявления легочного синдрома. По данным КТ ОГК в ткани легких диагностировались патологические структуры, характеризующиеся нарушением архитектоники и наличием предвестников развития фиброподобных изменений в паренхиме. Со стороны трахеобронхиального дерева отмечался слабо выраженный вялотекущий воспалительный процесс. Полученные результаты обосновывали необходимость продолжения комплексной терапии и проведение восстановительного лечения до полного клинического выздоровления. Это утверждение дополняют и ряд авторов, которые подчеркивают, что у значительной доли пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, также отмечалось выраженное ограничение физической активности, снижение работоспособности и КЖ, в результате чего восстановительное лечение является социально значимой задачей [21,134].

После выписки из СПКС все больные 1-й группы проходили амбулаторное лечение. С ними проведены консультации и даны рекомендации, касающиеся лечебных мероприятий, необходимых для восстановления клиничко-функциональных способностей организма.

Учитывая возможность применения комплекса природных лечебных факторов, контролируемого проведения методик физической реабилитации, лекарственной и немедикаментозной терапии, физиотерапевтических процедур для организации восстановительного лечения пациентов, перенесших НКИ, целесообразно использовать базу санаториев [79,34]. При этом процесс восстановительного лечения должен начинаться в максимально ранние сроки после выписки из стационара [57, 71, 34].

Наблюдаемые 1А подгруппы (102 пациента) были направлены на СКЛ. 97 (95,1%) больных поступили в здравницу в срок до 3-х месяцев после выписки из СПКС. При анализе клинической картины в момент поступления на СКЛ отмечалось, что интоксикационный синдром у наблюдаемых практически не диагностировался. Легочный синдром в виде кашля фиксировался у 82 (80,4%), одышка в покое выявлялась у 3 (2,9%) пациентов, при нагрузке – у 71 (69,6%). Со стороны общего анализа крови оставалась повышенной СОЭ $20,8 \pm 0,64$ мм в час), лимфопения ($25,80 \pm 0,69$). Таким образом, при поступлении в санаторий у значительного количества пациентов продолжали диагностироваться клинические изменения, которые можно было трактовать, как недостаточно полное излечение после перенесенной коронавирусной пневмонии.

В здравнице всем наблюдаемым 1А подгруппы был проведен курс СКЛ, который осуществлялся согласно санаторно-курортным режимам [12].

Лечение по I режиму проводилось 32 (31,4%) больным, по II – 70 (68,6%). Пациенты получали следующие виды процедур:

- климатотерапевтическое лечение (аэротерапия, естественные аэроионотерапия и аэрофитотерапия, ландшафтотерапия);
- талассотерапия (осуществлялась в море и бассейне с морской водой);
- массаж грудной клетки, ЛФК, терренкур, дренажная гимнастика;
- респираторная терапия (с помощью небулайзеров ингалировались бронхолитики, муколитики и антисептические растворы).
- галотерапия (проводилась в искусственной соляной пещере);

– медикаментозная терапия (для профилактики осложнений и лечения сопутствующих заболеваний).

После проведенного СКЛ при выписке из здравницы интоксикационный синдром у всех наблюдаемых не определялся. Динамика компонентов легочного синдрома характеризовалась снижением в 2,2 раза количества пациентов, страдающих сухим кашлем, и в 3,6 раза наблюдаемых, у которых кашель сопровождался выделением мокроты ($p < 0,001$). Одышка при нагрузке беспокоила в 2,8 раза меньшее количество пациентов ($p < 0,01$). На дискомфорт в грудной клетке жаловались в 1,9 раза меньшее количество больных ($p < 0,01$). За время лечения СОЭ снизилась ($p < 0,05$), но оставалась выше нормы. Улучшение клинического состояния пациентов после СКЛ с разной степенью эффективности подтверждают и другие авторы [34, 97, 92]. Количество дней пребывания пациентов в санатории составило 21.

Обязательным компонентом нормализации здоровья пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, является восстановление функциональных возможностей организма. В этой связи нами проведен анализ степени функциональных изменений, прошедших у наблюдаемых 1А подгруппы в период СКЛ. Осуществлено сравнительное исследование ФВД (спирография) 66 пациентов при поступлении в санаторий и при выписке.

При поступлении в здравницу все исследуемые данные ФВД наблюдаемых по сравнению с должными были достоверно ($p < 0,001$) снижены. Наибольшее уменьшение значений отмечалось по результатам параметров МОД – 41,5%; МОС₂₅ – 18,5%; МОС₅₀ – 22,6%; МОС₇₅ – 42,5%. При выписке из санатория показатели ВН достоверно ($p < 0,01$) улучшились, но продолжали оставаться сниженными. Наибольшее повышение фиксировалось при анализе ФЖЕЛ на 12,0%, МОС₋₂₅ на 16,4%, МОС₇₅ на 19,0%, однако нормы они не достигли. Значения других параметров повысились незначительно. Полученные данные указывали, что проведенное лечение достоверно улучшило функциональные возможности пациентов.

Нами проведен 6-МШТ 34 пациентам при поступлении и выписке из здравницы. Выявленная достоверная положительная ($p < 0,05-0,01$) динамика параметров ЧСС, ЧДД, SpO_2 указывала на физическую адаптацию наблюдаемой группы, что подтверждалось и достоверным ($p < 0,05$) увеличением пройденной дистанции в среднем на $12,3 \pm 4,11$ метра. Таким образом, осуществленное после клинического выздоровления СКЛ значительно улучшило функциональные способности пациентов и повысило их толерантность к физическим нагрузкам.

После выписки из СПКС 35 больных 1-й группы СКЛ не проходили (1Б подгруппа). Им были даны рекомендации, касающиеся проведения восстановительных мероприятий, необходимых для нормализации клинико-функциональных способностей организма. Данные лечебные мероприятия были рекомендованы с учетом клинического и функционального состояния наблюдаемых. В комплекс процедур, которые амбулаторно получали пациенты, входили ЛФК, дренажная гимнастика, терренкур, массаж, респираторная терапия. Однако восстановительные мероприятия в амбулаторных условиях не позволяли в полной мере использовать весь комплекс лечебных процедур, который применялся в условиях СКЛ. Это было связано с отсутствием повседневного наблюдения со стороны персонала поликлиник, отказом больных от процедур, отсутствием времени, связанного с работой, семейными обстоятельствами и др.

В отдаленном периоде нами проведено наблюдение за 30 (29,4%) пациентами, прошедшими СКЛ (1А подгруппы) и 15 пациентами, которым санаторное лечение проведено не было (1Б подгруппа). Результаты оценивались через 8–10 месяцев после выписки из СПКС.

При анализе клинических показателей пациентов 1А и 1Б подгрупп отмечалось, что жалобы на слабость предъявляли в 3,3 раза достоверно ($p < 0,05$) больше пациентов подгруппы сравнения. Проявления легочного синдрома в виде кашля диагностировались в 1,6 раза чаще у наблюдаемых 1Б

подгруппы. Дискомфорт в грудной клетке отмечало достоверно ($p < 0,01$) большее число больных 1Б подгруппы

Данные литературы указывали, что при обследовании у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, изменения на КТ ОГК встречаются в течение 3 месяцев после клинического выздоровления [115, 177, 271]. Нами осуществлен анализ КТ ОГК через 8–10 месяцев после выписки из СПКС. Было отмечено, что у пациентов 1А и 1Б подгрупп в ткани легких в этот период диагностировались остаточные нефиброзные изменения в виде участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и не выявляемые в остром периоде заболевания солидные узелки. Фиброзоподобные изменения были представлены в основном субкортикальными участками ретикулярных изменений и тракционными бронхоэктазами. При сравнении показателей встречаемости остаточных изменений было отмечено, что нефиброзные и фиброзоподобные изменения у пациентов 1Б подгруппы диагностировались достоверно ($p < 0,01$) соответственно в 2 и 2,5 раза чаще. Полученные данные позволяют утверждать, что остаточные изменения в паренхиме легких диагностируются до 8–10 месяцев после перенесенной коронавирусной пневмонии. У пациентов, не прошедших СКЛ, определялось большее количество нефиброзных и фиброзоподобных изменений, что создавало предпосылки для возможного развития необратимых структур в ткани легких.

Одним из основных факторов, определяющих результаты восстановительного лечения пациентов, перенесших пневмонию, вызванную НКИ, является нормализация функциональных способностей легочно-сердечной системы. Основные параметры спирограммы пациентов 1А и 1Б подгрупп претерпевали достоверную положительную динамику, но только два параметра – ДО и ФЖЕЛ достигли должной в 1А подгруппе. Исследуемые показатели больных 1Б подгруппы при сравнительном анализе достоверно ($p < 0,05–0,01–0,001$) уступали должным параметрам и

показателям пациентов 1А подгруппы, что свидетельствовало о достоверном улучшении ФВД у реконвалесцентов, прошедших курс СКЛ.

Таким образом, в отдаленном периоде наблюдения у пациентов обеих подгрупп отмечалось восстановление вентиляционных способностей, однако нормативных значений они не достигли.

При анализе параметров 6-МШТ было определено, что расстояние, пройденное наблюдаемыми 1А подгруппы, было в среднем на $16,96 \pm 3,22$ метра больше ($p < 0,001$), чем у реконвалесцентов 1Б подгруппы. Полученные данные показали положительную динамику в плане функционального восстановления пациентов, прошедших СКЛ, и повышение их толерантности к физической нагрузке, по сравнению с наблюдаемыми, которым санаторное лечение не проводилось.

С целью изучения КЖ пациентов в отдаленном периоде нами был использован опросник качества жизни SF-36. Исследование проведено у наблюдаемых 1А и 1Б подгрупп через 8–10 месяцев после выписки из СПКС.

При анализе результатов тестирования было отмечено, что физический компонент у пациентов 1А подгруппы составлял $88,54 \pm 1,21$ балла, у наблюдаемых 1Б подгруппы – $74,01 \pm 1,91$ балла. Он был повышен на $14,53 \pm 1,37$ баллов. Психологический компонент в 1А составлял $80,57 \pm 1,96$ балла, во 1Б подгруппе – $72,37 \pm 1,96$ балла. Разница показателей составляла $8,20 \pm 1,28$ балла.

Таким образом, в отдаленном периоде наблюдения были отмечены достоверно ($p < 0,01$) более высокие показатели физического компонента здоровья, характеризующие КЖ пациентов 1А подгруппы по отношению к 1Б. Психологический компонент также был выше ($p < 0,01$) у наблюдаемых 1А подгруппы.

Для определения состояния пациентов, у которых течение коронавирусной пневмонии осложнилось эмпиемой плевральной полости (2-я группа), проведен анализ клинической картины, степени функционального восстановления и состояние КЖ в отдаленном периоде наблюдения (через 8–

10 месяцев после выписки из ЛХО). После выписки из ЛХО все больные находились под наблюдением торакальных хирургов и сотрудников кафедры. Восстановительные мероприятия были рекомендованы с учетом клинического и функционального состояния наблюдаемых. В комплекс процедур, которые получали пациенты, входили ЛФК, дренажная гимнастика, терренкур, массаж, респираторная терапия. ЛФК осуществляли 12 (66,7%) наблюдаемых, дренажную гимнастику – 10 (55,6%), терренкур – 12 (66,7%), массаж грудной клетки – 7 (38,9%). 11 (61,1%) пациентов осуществляли восстановительные мероприятия в домашних условиях, 7 (38,9%) больным было проведено СКЛ в санаториях Крыма.

В отдаленном периоде наблюдения у 27,8% пациентов 2-й группы клинически интоксикационный синдром проявлялся только слабостью. Легочный синдром характеризовался у 5 (27,8%) наблюдаемых сухим кашлем, у 4 (22,2%) – одышкой при физической нагрузке. Периодические боли и дискомфорт в грудной клетке на стороне расположения полости эмпиемы беспокоил 7 (38,9%) пациентов, что было связано с остаточными изменениями в плевральной полости, то есть отмечалась благоприятная клиническая динамика, характеризующаяся минимальными проявлениями интоксикационного синдрома и уменьшением количества наблюдаемых, страдающих проявлениями легочного синдрома.

Степень функционального восстановления пациентов 2-й группы определены по данным спирографии в динамике. При выписке из ЛХО все функциональные показатели спирограммы были достоверно ($p < 0,001$) снижены. Особенно это относилось к параметрам ПОС (на 56,2%), МОС-25 (на 55,9%), МОС-75 (на 54,3%).

В отдаленном периоде наблюдения отмечалось достоверное ($p < 0,05$ – $0,01$ – $0,001$) повышение показателей спирограммы по отношению к предшествующим параметрам, тем не менее, значений здоровых людей параметры ФВД не достигли. Полученные результаты указывали на относительно высокий уровень восстановления функциональных

способностей ($p < 0,05-0,01-0,001$), что связано было со своевременным и эффективным лечением этой тяжелой группы больных в условиях ЛХО.

При анализе показателей 6-МШТ отмечено, что пройденная дистанция в отдаленном периоде стала большей ($p < 0,001$) на 34,8 м, чем при выписке из ЛХО. Таким образом, в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с осложненным эмпиемой плевральной полости течением коронавирусной пневмонии, прошедших курс лечения в ЛХО, отмечалось достоверное повышение толерантности к физической нагрузке.

Качество жизни также было определено согласно опросника SF-36 через 8-10 месяцев после выписки из ЛХО. При анализе показателей отмечалось, что физический компонент здоровья у этой группы пациентов при выписке из ЛХО составил $38,07 \pm 1,40$, в отдаленном периоде $68,69 \pm 1,56$ баллов ($p < 0,001$). Разница была значительной и составила $30,62 \pm 1,39$. Психологический компонент при выписке из ЛХО составил $31,92 \pm 1,76$, в отдаленном периоде – $62,19 \pm 1,56$ ($p < 0,001$). Разница также составила $30,27 \pm 1,74$, то есть в течение 8–10 месяцев у больных пневмонией, вызванной НКИ и осложненной эмпиемой плевры, достоверно улучшились ($p < 0,001$) показатели физического и психологического компонентов КЖ.

ВЫВОДЫ

1. На основании результатов лечения больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, проведенного в условиях специализированного противокоронавирусного стационара, отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, характеризующаяся нормализацией интоксикационного синдрома у 91,1%–100,0% ($p<0,001$) и достоверным улучшением показателей гемограммы ($p<0,05$). Составляющие легочного синдрома в конце лечения нормализовались только у 11,7%–9,4% пациентов ($p<0,05$).

2. Проявления постковидного синдрома после выписки из специализированного противокоронавирусного стационара клинически проявлялись кашлем у 88,3% ($p<0,01$), одышкой – у 90,6% ($p<0,01$); рентгенологически – остаточными изменениями в ткани легких у 100,0% ($p<0,001$); лабораторно – увеличенной СОЭ до $30,70\pm 0,9$ ($p<0,001$); цитологически – вялотекущей воспалительной реакцией слизистой трахеобронхиального дерева ($p<0,001$); функционально – достоверным снижением ($p<0,001$) всех параметров спирограммы. Полученные данные являлись основанием для продолжения лечебно-восстановительных мероприятий.

3. Санаторно-курортное лечение больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, доказало достоверную ($p<0,05$) эффективность проведенных восстановительных мероприятий. Количество пациентов, предъявляющих жалобы на кашель, снизилось на 47,1%, одышку – на 50,0%, слабость – на 68,7% ($p<0,05$). Также отмечалось положительная динамика гемограммы (снижение СОЭ ($p<0,05$)), к норме приблизились параметры спирограммы и повысились показатели 6-МШТ ($p<0,05$).

4. Отдаленные результаты лечения больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, характеризовались очевидным преимуществом санаторно-курортного перед амбулаторным лечением. Это

подтверждалось достоверно сниженным количеством реконвалесцентов с клиническими проявлениями постковидного синдрома ($p < 0,05$), уменьшенным числом пациентов с диагностированными нефиброзными и фиброподобными изменениями в легких (соответственно в 2 и 2,5 раза ($p < 0,01$)), улучшенными показателями спирограммы ($p < 0,05$), повышенной толерантностью к физической нагрузке ($p < 0,05$), улучшенными параметрами качества жизни ($p < 0,05$).

5. Проведенное этапное лечение больных эмпиемой плевры, осложнившей течение коронавирусной пневмонии (специализированный противоковидный стационар, легочно-хирургическое отделение, последующая терапия в условиях санатория и амбулатории), позволило клинически излечить 94,7% пациентов, повысить основные параметры функции внешнего дыхания ($p < 0,001$) и 6-МШТ ($p < 0,05$), улучшить показатели качества жизни ($p < 0,05$) реконвалесцентов в отдаленном периоде наблюдения. Морфологическое исследование биопсийного материала стенки эмпиемы позволило доказать, что SARS-COV2, внедряясь в клеточный аппарат респираторной системы, угнетал развитие местного тканевого иммунитета, тем самым способствовал прогрессированию альтерации, присоединению вторичной бактериальной инфекции и развитию эмпиемы плевры.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией и прошедших курс терапии в специализированных противоковидных стационарах, целесообразно направлять на санаторно-курортное восстановительное лечение в здравницы легочного профиля.

2. Санаторно-курортное лечение должно предусматривать набор восстановительных технологий, включающий санаторно-курортный режим, диетотерапию, климатотерапию, ЛФК, респираторную терапию, физиотерапию и медикаментозное лечение.

3. При возникновении клинических и рентгенологических симптомов развития эмпиемы плевральной полости у больных пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией, курс терапии необходимо продолжить в условиях легочно-хирургического отделения с последующим восстановительным лечением амбулаторно и в условиях санатория.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая эффективность применения санаторно-курортного лечения у больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией, необходимо продолжить разработку новых методов восстановительной терапии с учетом особенностей развития остаточных изменений, влияющих на клиническое, функциональное состояние и социальное положение реконвалесцентов. Использование современных технологий физической реабилитации, респираторной терапии, физиотерапии и медикаментозной поддержки является приоритетным направлением реабилитационных мероприятий в условиях здравниц.

На основании вновь выявленных механизмов формирования эмпиемы плевральной полости у больных коронавирусной пневмонией представляется целесообразным дальнейшее изучение патогенеза развития этого тяжелого осложнения и с учетом его особенностей, продолжение разработки эффективных методов его лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БФ – болевой фактор

ВН – вентиляционная недостаточность

Гем – гемоглобин крови

ГКС – глюкокортикостероиды

ДО – дыхательный объем

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГХИ – иммуногистохимический метод исследования

ЖС – жизнеспособность

КГ – контрольная группа

КЖ – качество жизни

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

Лейк крови – лейкоциты крови

Лейк мочи – лейкоциты мочи

Лимф – лимфоциты крови

ЛФК – лечебная физкультура

ЛХО – легочно-хирургическое отделение

МНО – международное нормализованное отношение

МОД – минутный объем дыхания

Мон – моноциты крови

МОС₂₅ максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% ФЖЕЛ

МОС₅₀ максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ

МОС₇₅ максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% ФЖЕЛ

НКИ – новая коронавирусная инфекция

НМГ – низкомолекулярные гепарины

ОДН – острая дыхательная недостаточность

- ОЗ – общее здоровье
- ОИТ – отделение интенсивной терапии
- ОРДС – острый респираторный диффузный синдром
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ПОС – пиковая объемная скорость выдоха
- ПЗ – психическое здоровье
- ПКЗ – психический компонент здоровья
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- П-ядерные – палочкоядерные нейтрофилы крови
- РФП – ролевое физическое состояние
- РЭП – роль эмоциональных проблем
- СКЛ – санаторно-курортное лечение
- СОС₂₅₋₇₅ – максимальная средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75%
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СП – спонтанный пневмоторакс
- СПКС – специализированный противокоронавирусный стационар
- CD4⁺ – Т-лимфоциты-хелперы
- CD8⁺ – Т-лимфоциты-цитотоксические
- CD20⁺ – В-лимфоциты
- CD138⁺ – плазматические клетки
- СРБ – С-реактивный белок
- СФ – социальное функционирование
- С-ядерные – сегментоядерные нейтрофилы крови
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ФКЗ – физический компонент здоровья
- ФФ – физическое функционирование
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЧДД – частота дыхательных движений
- ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

Эоз – эозинофилы крови

Эр – эритроциты крови

Эр мочи – эритроциты мочи

ЮБК – Южный берег Крыма

SpO₂ – показатель насыщения крови кислородом

6-МШТ – 6-минутный шаговый тест

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаменко, Е. И. COVID-19-ассоциированная диарея. – Текст : непосредственный / Е. И. Адаменко, О. М. Жарская // Семейный доктор. – 2021. – N 1. – С. 21.
2. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: методические рекомендации. – Текст : непосредственный / А. А. Зайцев, С. А. Чернов, В. В. Стец [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, N 11. – С. 91–97.
3. Андреева, Г. Н. Влияние физических методов реабилитации на динамику восстановления функций у пациентов, перенесших COVID-19, с коморбидной патологией. – Текст : непосредственный / Г. Н. Андреева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 3. – С. 192.
4. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 : методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2020. – N 1. – С. 9–120.
5. Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких на амбулаторном этапе. – Текст : непосредственный / В. В. Килесса, Н. В. Жукова, М. Г. Шкадова, Е. А. Костюкова // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – N 1. – С. 40.
6. Базыкина, Е. А. Особенности пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-COV-2 (обзор литературы). – Текст : непосредственный / Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Т. 78. – С. 135–146.
7. Белоцерковская, Ю. Г. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом : новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. – Текст : непосредственный / Ю. Г.

- Белоцерковская, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22, N 3. – С.12–20.
8. Беляева, С. Н. Реабилитация больного, перенесшего COVID-19, на Южном берегу Крыма (реальная клиническая практика). – Текст : непосредственный / С. Н. Беляева, Л. Ш. Дудченко, М. Е. Пирогова // *Практическая пульмонология*. – 2020. – N 3. – С. 56–60.
 9. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. – Текст : непосредственный / Е. В. Каштанова, Е. В. Шахтшнейдер, М. В. Кручинина [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2021. – Т. 20, N 1. – С. 148.
 10. Бобрик, Ю. В. Критическая важность реабилитации для пациентов с COVID-19 на различных этапах течения патологического процесса. – Текст : непосредственный / Ю. В. Бобрик, А.С. Иващенко // *Вестник физиотерапии и курортологии*. – 2020. – Т. 26, N 4. – С. 114.
 11. Бодрова, Р. А. Применение методов рефлексотерапии в реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. – Текст : непосредственный / Р. А. Бодрова, Г. М. Каримова, В. В. Полунина // *Вестник восстановительной медицины*. – 2021. – Т. 20, N 1. – С. 4–12.
 12. Бокша, В. Г. Справочник по климатотерапии / В. Г. Бокша. – Киев : Здоровье, 1989. – 208 с. – Текст : непосредственный.
 13. Бубнова, М. Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии реабилитации. – Текст : непосредственный / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // *Пульмонология*. – 2020. – Т. 30, N 5. – С. 688–699.
 14. Бубнова, М. Г. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья : методические рекомендации. – Текст : непосредственный / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // *Кардиосоматика*. – 2016. – Т.7, N 1. – С. 5–50.
 15. Бурбицкая, Л. И. Применение рексетина в терапии тревожно-депрессивных расстройств у пациентов после перенесенного COVID-19. –

- Текст : непосредственный / Л. И. Бурбицкая // Семейный доктор. – 2021. – N 2. – С. 10.
16. Влияния маневра прон-позиции на некоторые респираторные параметры у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-COV-2. – Текст : непосредственный / Д. С. Шилин, В. В. Чепцов, Ю. С. Трусов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – N 1. – С.75.
 17. Влияние эфирных масел растений на психоэмоциональное состояние человека. – Текст : непосредственный / В. В. Ярош, В. В. Тонковцева, П. Е. Григорьев [и др.] // Биология растений и садоводство: теория, инновации. – 2021. – Т. 161. – С. 93–102.
 18. Возможности иммунотерапии в лечении COVID-19. – Текст : непосредственный / А. М. Малкова, А. А. Старшинова, И. В. Кудрявцев [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. – Т. 20, N 3. – С. 160.
 19. Вопросы медицинской реабилитации больных после новой коронавирусной инфекции на Южном берегу Крыма: результаты и перспективы. – Текст : непосредственный / Л. Ш. Дудченко, В. В. Ежов, П. Е. Григорьев [и др.] // Вопросы физиотерапии и курортологии. – 2021. – N 2. – С. 4–10.
 20. Воробьёва, О. В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. – Текст : непосредственный / О. В. Воробьёва // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, N 5. – С. 15.
 21. Вызовы и подходы к медицинской реабилитации пациентов, перенесших осложнения COVID-19. – Текст : непосредственный / А. Д. Фесюн, А. А. Лобанов, А. П. Рачин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97, N 3. – С. 3–13.
 22. Гистопатологическая характеристика мультиорганных поражений у пациентов с COVID-19. – Текст : непосредственный / А. А. Одилов, Н. С. Цимбалист, А. В. Волков, И. И. Бабиченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – N 1. – С. 53.

23. Гончарова, О. М. Санаторно-курортное лечение: принципы отбора и лечения основных, наиболее часто встречающихся заболеваний : учебное пособие / О. М. Гончарова, Е. В. Лобанова. – Часть II. – Благовещенск, 2016. – 56 с. – Текст : непосредственный.
24. Гришин, М. Н. Целебные ароматы Крыма. Книга об уникальных лечащих богатствах Крымской земли / М. Н. Гришин, Г. Ф. Кащенко. – Симферополь: АО «Издательство и типография «Таврида», Россия, РК, 2022. – 272 с. – Текст : непосредственный.
25. Громова, О. А. О перспективах применения тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в комплексной терапии и реабилитации пациентов с COVID-19. – Текст : непосредственный / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, N 3. – С. 360.
26. Демченко, Е. А. Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. – Текст : непосредственный / Е. А. Демченко, В. В. Красникова, С. Н. Янишевский // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, N 3. – С. 327–342.
27. Диагностика COVID-19: современное состояние проблемы и перспективы в отрасли. – Текст : непосредственный / А. А. Горбунов, Л. Е. Сорокина, Д. В. Чегодарь [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10, N 2. – С. 69–77.
28. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного Федерального округа. – Текст : непосредственный / В. П. Колосов, Л. Г. Мананов, Е. В. Полянская, Ю. М. Перельман // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Вып. 81. – С. 9.
29. Дощицин, В. Л. Руководство по практической электрокардиографии / В. Л. Дощицин. – Москва: МЕДпресс, 2015. – 416 с. – Текст : непосредственный.

30. Дудченко, Л. Ш. Исследование функции внешнего дыхания у больных после новой коронавирусной инфекции. – Текст : непосредственный / Л. Ш. Дудченко, Е. Н. Кожемяченко, Г. Н. Андреева // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 3. – С. 195.
31. Изменения системного кровотока и микроциркуляции при различных исходах COVID-19. – Текст : непосредственный / Ю. К. Шаповалов, Д. Н. Шилин, Ю. Н. Смоляков [и др.] // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – N 3. – С. 56.
32. Исследование динамики проявления симптомов болезни Альцгеймера на фоне COVID-19 в отделении для лечения COVID-19 № 5 ГБУЗ ГКБ № 2 имени Ф. Х. Граля. – Текст : непосредственный / Ю. В. Каракулова, Е. С. Соколова, М. А. Паламаренко [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, N 2. – С. 111.
33. К вопросу о возможности проникновения SARS-COV-2 через гематоплацентарный барьер (клинико-патологоанатомическое исследование). – Текст : непосредственный / А. В. Смирнов, А. Э. Поплавский, Н. В. Чернышев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – N 1. – С. 52.
34. Качество жизни пациентов, перенесших SARS-COV-2, на этапе санаторно-курортной реабилитации на Южном берегу Крыма. – Текст : непосредственный / Г. Г. Масликова Л. Ш. Дудченко, В. В. Ежов [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 3. – С. 9–14.
35. Классический массаж : учебник / под ред. М. А. Ерёмушкина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 448 с. : ил. – Текст : непосредственный.
36. Клинические проявления COVID-19 в детском возрасте, необходимость и возможности санаторно-курортной реабилитации в условиях крымских курортов. – Текст : непосредственный / Н. Н. Каладзе, Е. М. Соболева, М. Л. Бабак [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 2. – С. 63.
37. Клинический опыт успешного хирургического лечения осложненной

- гигантской буллы нижней доли левого легкого, ассоциированной с COVID-19 пневмонией. – Текст : непосредственный / Г. А. Баксиян, Н. Г. Степанянц, А. В. Аксененко [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2021. – N 1. – С. 65–70.
38. Кобылянский В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор). – Текст : непосредственный / В. И. Кобылянский // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, N 2. – С. 69.
39. Ковальчук, С. И. Физиологические аспекты использования гипоксически-гиперкапнических тренировок в немедикаментозной реабилитации (научный обзор). – Текст : непосредственный / С. И. Ковальчук, А. А. Ковганко, Л. Ш. Дудченко // Актуальные вопросы курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации : тр. ГБУЗ РК «Академический НИИ им. И. М. Сеченова». – Ялта, 2015. – Т. XXVI. – С. 81–87.
40. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лекция. Часть 3. Лечение и профилактика. – Текст : непосредственный / С. Ф. Багненко, В. В. Рассохин, Н. А. Беляков [и др.]. – Москва, 2020. – С. 1–43.
41. КТ-диагностика осложнений, возникающих при естественном течении и терапии COVID-19. – Текст : непосредственный / С. В. Ядренцева, Н. В. Нуднов, Э. Г. Гасымов [и др.] // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т. 102, N 3. – С. 183–195.
42. Кузьмина, О. С. Опыт специалистов по физической и реабилитационной медицине в реабилитации пациентов после COVID-19. – Текст : электронный / О. С. Кузьмина, А. А. Башкирова, Е. А. Гурьянова. – <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44495531>
43. Ларина, В. Н. Постковидный период: современный взгляд и клинические особенности. – Текст : непосредственный / В. Н. Ларина, А. А. Рыжих, Л. И. Бикбаева // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, N 3. – С.188.

44. Левченко, Н. В. Бессимптомная коронавирусная инфекция – невидимый рычаг пандемии? – Текст : непосредственный / Н. В. Левченко, Н. Л. Потапова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2021. – N 2. – С. 97.
45. Легочный фиброз, ассоциированный с COVID-19. – Текст : непосредственный / Н. А. Кузубова, О. Н. Титова, Е. С. Лебедева, Е. В. Волчкова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – N 5 (7). – С. 493.
46. Лобзин, Ю. В. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19. – Текст : непосредственный / Ю. В. Лобзин, И. В. Черкашина, И. Г. Самойлова // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, N 3. – С. 64–74.
47. Лязгиян, К. С. Клинико-иммунологические особенности новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 у беременных женщин (обзор литературы). – Текст : непосредственный / К. С. Лязгиян // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Вып. 80. – С. 94.
48. Мальцева, Л. Д. Механизмы острого повреждения почек при COVID-19. Обзор. – Текст : непосредственный / Л. Д. Мальцева, И. М. Васалатий, Ю. А. Исаакян // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, N 3. – С. 353.
49. Малявин, А. Г. Респираторная реабилитация пост-COVID-19 пациентов. – Текст : непосредственный / А. Г. Малявин, С. Л. Бабак, М. В. Горбунова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11, N 1. – С. 22–33.
50. Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении COVID-19 инфекцией. – Текст : непосредственный / В. В. Килесса, Н. В. Жукова, М. Г. Шкадова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – N 2. – С. 35.
51. Медицинская реабилитация больных с постковидным синдромом. – Текст : непосредственный / Л. Ш. Дудченко, С. Н. Беляева, Е. Н. Кожемяченко, Г. Г. Масликова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – Т. 26, N 4. – С. 115.
52. Медицинская реабилитация на курорте больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (2019-nCoV). – Текст : непосредственный / Н.

- В. Ефименко, А. С. Кайсинова, Г. Н. Тер-Акопов [и др.] // Курортная медицина. – 2020. – N 2. – С. 4–13.
53. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). – Текст : непосредственный / Г. Е. Иванова, И. Н. Баландина, И. С. Бахтина [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, N 2. – С. 140–189.
54. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 2 (31.07.2020) : временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2020. – 150 с. – Текст : непосредственный.
55. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России. – Текст : непосредственный / А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева, Е. В. Мельникова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97, N 3. – С.14–21.
56. Меркулов, Г. А. Курс патологогистологической техники / Г. А. Меркулов. – 5-е изд., испр. и доп. – Ленинград : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1969. – 423 с. – Текст : непосредственный.
57. Методические рекомендации для Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» «Практическое применение оценочных шкал в медицинской реабилитации» Фаза 1, 2015-2016 / И. Н. Балашова, А. Ф. Беляев, Р. А. Бодрова [и др.]. – Москва, 2016. – 91 с. – Текст : непосредственный.
58. Методические указания по практическим работам по специальности «Физиотерапия» Раздел: «Магнитотерапия» Утверждено на заседании кафедры III Протокол №9 от 16.04.2009 г. / сост.: Л. А. Донгузова, А. В. Иванов. – Уфа, 2009. – 31 с. – Текст : непосредственный.
59. Москвин, С. В. Опыт применения лазерной терапии в реабилитации больных COVID-19. – Текст : непосредственный / С. В. Москвин, Е. В.

- Асхадулин, М. С. Кондратьева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. – 2020. – N 4. – С. 60–63.
60. Намазова-Баранова, Л. С. COVID-19 и дети. – Текст : непосредственный / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, N 5. – С. 609–628.
61. Небулайзерная терапия : монография / В. И. Козловский, О. М. Селезнева. – Витебск : ВГМУ, 2014. – 83 с. – Текст : непосредственный.
62. Нейрорадиология в острой фазе коронавирусной инфекции COVID19. – Текст : непосредственный / Т. Н. Трофимова, П. Л. Андропова, Ж. И. Савинцева, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, N 2. – С. 22.
63. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. – Текст : непосредственный / А. А. Чугунов, В. В. Салухов, О. В. Данцева [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, N 1. – С. 50.
64. Некоторые эпидемиологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19, определяющие действия профилактической и противоэпидемической направленности. – Текст : непосредственный / А. М. Мухаметзянов, Т. В. Кайданек, Г. М. Асылгареева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, N 1 (91). – С. 72.
65. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей. – Текст : непосредственный / А. А. Старшинова, Е. А. Кушнарера, А. М. Малкова [др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т. 19, N 2. – С. 123–131.
66. Новая коронавирусная инфекция 68 Версия 2 (31.07.2020) (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. – Текст : непосредственный / Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов, А. Н. Бойко [и др.] //

- Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, N 6. – С. 7–16.
67. Новые предикторы летального исхода у пациентов с вирусной инфекцией COVID-19. – Текст : непосредственный / С. А. Болдуева, Д. С. Евдокимов, Л. С. Евдокимова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, N 9. – С. 81.
68. Нутритивная реабилитация пациентов после выхода из комы. – Текст : непосредственный / М. В. Петрова, А. Е. Шестопалов, А. В. Яковлева [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, N 1. – С. 28–37.
69. Обмен информацией о профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID -19 между провинцией Аньхой в Китае и федеральными округами вдоль реки Волги в России. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, N 5. – С. 62–75.
70. Оленская, Т. Л. Реабилитация в пульмонологии : учебно-методическое пособие / Т. Л. Оленская, А. Г. Николаева, Л. В. Соболева. – Витебск, 2016. – С. 90–104. – Текст : непосредственный.
71. Опыт применения телереабилитации после перенесенной инфекции COVID-19 на поликлиническом этапе в г. Тюмени. – Текст : непосредственный / Т. И. Кутергина, О. В. Андреева, Е. Ф. Туровина, Т. М. Клещевникова // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – N 2. – С. 88.
72. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование). – Текст: непосредственный / А. Ю. Анисенкова, С. В. Апалько, З. П. Асауленко [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, N 1. – С. 5.
73. Основы физиотерапии и курортологии : учебное пособие / Г. А. Мороз, В. В. Ежов, Н. В. Матвеева [и др.]. – Симферополь: Изд. центр ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», 2015. – 244 с. – Текст : непосредственный.

74. Особенности офтальмологических заболеваний при инфекции COVID-19. – Текст : непосредственный / М. Н. Пономарева, С. М. Кляшев, С. В. Сахарова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – N 1. – С. 132.
75. Особенности течения заболеваний органа зрения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. – Текст : непосредственный / Ю. В. Кудрявцева, Ю. А. Плотникова, Л. В. Демакова [и др.] // Саратовский научно - медицинский журнал. – 2021. – Т. 17, N 2. – С. 331.
76. Особенности течения коронавирусной инфекции у пациентов, перенесших торакальные и кардиохирургические операции. – Текст : непосредственный / В. А. Порханов, И. С. Казимиров, З. Г. Татаринцева [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – N 1. – С. 28.
77. Оценка биоклиматических условий лечения на курорте Южного берега Крыма. – Текст : непосредственный / А. С. Иващенко, В. И. Мизин, В. В. Ежов [и др.] // Курортная медицина. – 2021. – N 1. – С. 37–44.
78. Оценка функционального состояния кардиореспираторной системы у пациентов после перенесенной COVID-19 пневмонии при проведении медицинской реабилитации на курорте. – Текст : непосредственный / Н. В. Ефименко, А. В. Абрамцова, Т. М. Симонова, А. Н. Семухин // Сетевой электронный научно-образовательный журнал «Современные вопросы биомедицины». – 2021. – Т. 5, N 1. – С. 1–19.
79. Ошкордина, А. А. Перспективы развития санаторно-курортных организаций Свердловской области в условиях пандемии. – Текст : непосредственный / А. А. Ошкордина // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 4. – С. 161–166.
80. Пандемия новой коронавирусной инфекции: опыт первой волны в Нижегородской области. – Текст : непосредственный / В. Д. Федотов, А. А. Туличев, О. О. Федотова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, N 2. – С. 42.
81. Патогенез, диагностика и лечение гемостатических нарушений у

- пациентов с COVID-19. – Текст : непосредственный / А. Ф. Халирахманов, К. Ф. Идрисов, Р. Ф. Гайфуллина [и др.] // АСТА NATURAE. – 2021. – Т. 13, N 2 (49). – С. 79.
82. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19. – Текст : непосредственный / А. С. Голота, Т. А. Камилова, О. В. Шнейдер [и др.] // Клиническая практика. – 2021. – Т. 12, N 2. – С. 85.
83. Патоморфологические изменения в сосудах легких в разные сроки летальных исходов больных при COVID-19. – Текст : непосредственный / С. С. Тодоров, В. Ю. Дерibas, А. С. Казьмин [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т.12, N 2. – С. 56.
84. Пенные процедуры бальнеологического назначения с густым экстрактом корня солодки для медицинской реабилитации больных с коронавирусной инфекцией COVID 19. – Текст : непосредственный / Л. Е. Старокожко, Е. В. Щетинин, В. Я. Горбунков, А. М. Шевченко // Курортная медицина. – 2021. – N 2. – С. 98.
85. Первый опыт проведения санаторно-курортного этапа реабилитации пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию, на Южном берегу Крыма. – Текст : непосредственный / Л. Ш. Дудченко, В. В. Ежов, В. И. Мизин, А. Ю. Царев // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 3. – С.195.
86. Поликарпочкин, А. Н. Гипербарическая оксигенация при физической реабилитации после перенесенной инфекции «COVID-19». – Текст : непосредственный / А. Н. Поликарпочкин, И. В. Левшин // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. – 2021. – N 1. – С. 225–231.
87. Поляев, Б. А. Практическое руководство по детским болезням. Т. 10: Восстановительное лечение в педиатрии / Б. А. Поляев. – Москва : Медпрактика - М, 2008. – 492 с. – Текст : непосредственный.
88. Пономаренко, Г. Н. Основы физиотерапии : учебник для студентов медицинских ВУЗов / Г. Н. Пономаренко. – Москва : Медицина, 2007. –

- 340 с. – Текст : непосредственный.
89. Поражение миокарда при коронавирусной инфекции в сочетании с поражением легких, кожи и почек: клинический случай и обзор литературы. – Текст : непосредственный / Е. Ю. Эбзеева, Е. В. Миронова, И. Ф. Кроткова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – N 1. – С. 6.
90. Применение небулайзеров в клинической практике : (методическое пособие для врачей) / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, А. Н. Туманов, М. А. Полянская. – Киев, 2006. – 32 с. – Текст : непосредственный.
91. Применение сухих углекислых ванн «Реабокс» в клинической практике : (методические рекомендации). – Текст : непосредственный / В. И. Мизин, А. С. Иващенко, В. В. Ежов [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2018. – Т. 24, N 1. – С. 80–88.
92. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации Версия 18, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 16.10.2023. – Москва, 2023. – 249 с. – Текст : непосредственный.
93. Разумов, А. Н. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. – Текст : непосредственный / А. Н. Разумов, Г. Н. Пономаренко, В. А. Бадтиева // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2020. – Т. 97, N 3. – С. 5–13.
94. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации. – Текст : непосредственный / Г. Е. Иванова, А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, N 2. – С. 98–117.
95. Реабилитация больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, на санаторно-курортном этапе. – Текст : непосредственный / Л. Ш. Дудченко, Е. Н. Кожемяченко, С. Н. Беляева, Г.

- Г. Масликова // Материалы IX Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. акад. РАН В.П. Колосова. – Благовещенск: [б. и.], 2021. – С. 56-61.
96. Реабилитация в условиях пандемии COVID-19. – Текст : непосредственный / А. С. Голота, Т. А. Камилова, С. В. Макаренко [и др.] // Клиническая практика. – 2022. – Т. 13, N 1. – С. 46.
97. Результаты оздоровительного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в условиях фтизиопульмонологического санатория. – Текст : непосредственный / Н. И. Макарова, Т. Ю. Цыгина, А. В. Макарова, П. К. Яблонский // Медицинский Альянс. – 2020. – Т. 8, N 3. – С. 15–24.
98. Рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам, перенесшим COVID-19, у которых после выздоровления сохраняется нарушение обоняния и вкуса (09.04.2021 № 3-1-8/6404. – Текст : непосредственный // Семейный доктор. – 2021. – N 2. – С. 33.
99. Рекомендации American College of Sports Medicine Walking Equation ACSN's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 2006; ** по классификации Аронова Д. М., 1983. – Текст : непосредственный.
100. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. – Текст : непосредственный / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, С. В. Виллевалде [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, N 3. – С. 3801.
101. Санаторно-курортное лечение пациентов, перенесших COVID-19 : методические рекомендации / под ред. В. А. Тутельяна, В. М. Никитина. – Москва, 2021. – 40 с. – Текст : непосредственный.
102. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий. – Текст : непосредственный / Ю. С. Коваленко, Л. А. Иванов, И. В. Король, Т. В. Бажова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, N 4. – С. 59.

103. Связь заболевания новой коронавирусной инфекцией с профессией, медико-социальная экспертиза и реабилитация пострадавших на производстве. – Текст : непосредственный / М. А. Севастьянов, И. А. Божков, С. А. Бондарев [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – N 3. – С. 109–115.
104. Сергеев, В. Н. Организация питания в здравницах. – Текст : электронный / В. Н. Сергеев, И. П. Бобровницкий, В. Б. Лебедев // Практическая диетология. – 2015. – N 2 (14).
105. Сергеев, В. Н. Лечебно-профилактическое питание в санаторно-курортных учреждениях: проблемы и перспективы. – Текст : электронный / В. Н. Сергеев, О. М. Мусаева.
106. Сизова, Е. Н. Медицинская экология SARS-CoV-2 (Обзор литературы). – Текст : непосредственный / Е. Н. Сизова, Л. Н. Шмакова, Е.В. Видякина // Вятский медицинский вестник. – 2020. – Т. 67. – С. 98–103.
107. Силантьева, Е. С. Применение магнитотерапии высокой и низкой интенсивности в реабилитации пациентов с COVID-19: рандомизированное контролируемое пилотное исследование. – Текст : непосредственный / Е. И. Силантьева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, N 4. – С. 322–328.
108. Смычѣк, В. Б. Медицинская реабилитация пациентов с пневмонией, вызванной инфекцией COVID-19, в Республике Беларусь. – Текст : непосредственный / В. Б. Смычѣк, Д. С. Казакевич, С. В. Козлова // Физическая и реабилитационная медицина. – 2020. – Т. 2, N 3. – С. 17–26.
109. COVID-19 после экстренного аорто-коронарного шунтирования: особенности течения послеоперационного периода и прогноз. – Текст : непосредственный / З. Г. Татаринцева, Е. Д. Космачева, Н. В. Чумаченко, А. А. Халафян // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – N 2. – С. 75.

110. COVID -19: связь с патологией почек. Обзор литературы. – Текст : непосредственный / Н. А. Томилина, Н. Ф. Фролова, Л. Ю. Артюхина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, N 2. – С. 148.
111. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. – Текст : непосредственный / В. П. Баклаушев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, N 1. – С. 7–20.
112. COVID-19 и тонкая кишка. – Текст : непосредственный / С. Д. Бахарев, Е. В. Бауло, С. В. Быкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, N 3. – С. 343.
113. COVID-19: профилактика и реабилитация. – 2-е изд. / под ред. акад. В. И. Стародубцева. – Москва : Наука, 2021. – 160 с. – Текст : непосредственный.
114. COVID-19 и дисфункция печени: современные идеи и новые терапевтические стратегии. – Текст : непосредственный / Е. А. Лялюкова, И. В. Долгалёв, Е. Н. Чернышева [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – N 2 (24). – С. 20.
115. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном. – Текст : непосредственный / Е. С. Овсянников, С. Н. Авдеев, А. В. Будневский [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, N 2. – С. 9.
116. COVID-19: подходы к патогенетическому обоснованию выбора средств профилактики, лечения и реабилитации. – Текст : непосредственный / Н. П. Петрушкина, Н. А. Симонова, О. И. Коломиец, Е. В. Жуковская // Научно-спортивный вестник Урала и Сибири. – 2020. – N 4 (28). – С. 26–35.
117. COVID-19. Обзор литературы. – Текст : непосредственный // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». – 2020. – N 7. – С. 509–520.
118. Состояние больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией, поступивших на медицинскую реабилитацию в условиях Южного берега

- Крыма. – Текст : непосредственный / Г. Г. Масликова, Л. Ш. Дудченко, В. В. Ежов [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 4. – С. 5–8.
119. Специализированный рацион питания для детей и взрослых, находящихся в режиме самоизоляции или карантина в домашних условиях в связи с COVID-19 : методические рекомендации МР 2.3.0171-2010 апреля 2020 г. Разработаны Федеральным государственным бюджетным учреждением науки "Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи" / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, А. К. Батурич [и др.]. – Москва, 2020. – 31 с. – Текст : непосредственный.
120. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19. – Текст : непосредственный / А. В. Михеев, Е. В. Афтаева, С. С. Казакова [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, N 3. – С. 18–22.
121. Старовойтов, А. В. Телесные практики в ландшафтной психотерапии / А. В. Старовойтов. – Текст : непосредственный // Психология телесности : теоретические и практические исследования. – Пенза, 2011. – С. 88–93.
122. Старокошко, Л. Е. К вопросу о расширении спектра показаний для реабилитации больных с патологией органов дыхания и последствий COVID-19 на Пятигорском курорте. – Текст : непосредственный / Л. Е. Старокошко, А. А. Столяров, С. А. Никонов // Курортная медицина. – 2020. – N 4. – С. 89–96.
123. Таранина, О. Н. Роль физических нагрузок и лечебной физкультуры в профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов старших возрастных групп. – Текст : непосредственный / О. Н. Таранина, А. В. Чернов, М. В. Силютин // Молодой ученый. – 2015. – Т. 20 (100). – С. 113–115.
124. Трегер, Ю. Региональная организация реабилитационной службы при коронавирусной эпидемии. – Текст : непосредственный / Ю. Трегер, Л.

- Треггер Луцки // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20, N 1. – С.13–20.
125. Уровень знаний и профилактической практики в отношении инфекции COVID-19 среди стоматологов. – Текст : непосредственный / Г. М.-А. Будайчиев, С. Х. Курбанова, Н. М. Меджидова, М. М. Мацилиева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – N 1-10. – С.1–2.
126. Фиброзные поражения легочной ткани: возможности лечения пациентов, перенесших COVID-19. – Текст : непосредственный / А. В. Жестков, Р. Ф. Хамитов, А. А. Визель, М. О. Золотов // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т. 7, N 2. – С. 82.
127. Фурман, Е. Г. Поражение нижних дыхательных путей и легких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых: сходства и отличия. – Текст : непосредственный / Е. Г. Фурман, М. Н. Репецкая, И. П. Корюкина // Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – 2020. – Т. 37, N 2. – С. 5–14.
128. Характеристика контингента пациентов, перенесших вирусное поражение легких коронавирусом SARS-CoV-2, при реабилитации на климатическом пульмонологическом курорте Южный берег Крыма. – Текст : непосредственный / Л. Ш. Дудченко, С. Н. Беляева, Г. Г. Масликова, Е. Н. Кожемяченко // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т. 27, N 1. – С. 71.
129. Цыганова, Т. Н. Оксид азота и интервальная гипоксическая тренировка в реабилитации COVID-19 – новое направление исследований. – Текст : непосредственный / Т. Н. Цыганова, Е. Егоров, Т. Н. Воронина // Физиотерапевт. – 2021. – N 4. – С. 5.
130. Чамсутдинов, Н. У. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. – Текст : непосредственный / Н. У. Чамсутдинов, Д. Н. Абдулманапова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2020. – N 2 (35). – С. 40.

131. Черныш, И. М. Опыт использования динамической электронейростимуляции в клинической медицине. Мультицентровое исследование. – Текст : непосредственный / И. М. Черныш, В. С. Улащик // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2014. – Т. 91, N 2. – С. 19–24.
132. Честнова, Т. В. Ассоциация SARS-CoV-2 с бактериальными, вирусными и грибковыми патогенами как возможная причина тяжелых форм COVID-19 (обзор литературы). – Текст : непосредственный / Т. В. Честнова, А. С. Подшибякина // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28, N 3. – С. 59.
133. Честнова, Т. В. Препараты, применяемые при лечении COVID-19: механизм воздействия и эффективность (обзор литературы). – Текст: электронный / Т. В. Честнова, А. С. Подшибякина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. – 2021. – N 1. Публикация 3-4:2.
134. Чунин, Е. О. Возможности акупунктуры при реабилитации пациентов, перенесших вирусную пневмонию. – Текст : непосредственный / Е. О. Чунин, С. В. Колпакова, М. М. Кобюк // Вопросы устойчивого развития общества. – 2020. – N 9. – С. 529–533.
135. Чучалин, А. Г. Пульмонология : Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 375 с. – Текст : непосредственный.
136. Чучалин, А. Г. Роль оксида азота в современной клинической практике: научный доклад на V Всероссийском конгрессе «легочная гипертензия» (13.12.2017). – Текст : непосредственный / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, N 4. – С. 503 – 511.
137. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в комплексе терапии септического шока у пациентки с тяжелым поражением легких, вызванным COVID-19. – Текст : непосредственный / Е. А. Попов, В. А.

- Корячкин, И. Ю. Шолин [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2021. – N 2. – С. 55.
138. Этапы медицинской респираторной реабилитации при COVID-19. – Текст : непосредственный / М. Г. Шкадова, В. В. Килесса, Н. В. Жукова [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2021. – N 1. – С. 48.
139. Юсупалиева, М. М. Гипоксически-гиперкапническая стимуляция при хроническом обструктивном заболевании легких на этапе медицинской реабилитации. – Текст : непосредственный / М. М. Юсупалиева, В. М. Савченко // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – N 1. – С. 35–39.
140. Янин, В. Л. Учебно-методическое пособие для аспирантов очной формы обучения к практическим занятиям по дисциплине «Методы исследования в цитологии и гистологии» / В. Л. Янин, О. М. Бондаренко, Н. А. Сазонова. – Ханты Мансийск : БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», 2015. – 65 с. – Текст : непосредственный.
141. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. – Текст : непосредственный / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579 (7798). – P. 270–273.
142. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. – Текст : непосредственный / В. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Mar 18.
143. Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Temporal Lung Changes Observed on the Chest Radiographs of 55 Patients. – Текст : непосредственный / К. М. Das [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2015. – Vol. 205, № 3. – P. W267–W274.
144. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. – Текст : непосредственный / К. Tran, K. Cimon, M. Severn [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – P. e35797.

145. Alshahrani, M. S. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. – Текст : непосредственный / M. S. Alshahrani, A. Sindi, F. Alshamsi // *Ann Intensive Care*. – 2018. – Vol. 8. – P. 3.
146. Ambrosino, N. The role of tele-medicine in patients with respiratory diseases. – Текст : непосредственный / N. Ambrosino, C. Fracchia // *Expert Rev Respir Med*. – 2017. – Vol. 11 (11). – P. 893–900.
147. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and initial management of fulminant myocarditis : a scientific statement from the American Heart Association. – Текст : непосредственный / R. D. Kociol, L. T. Cooper, J. C. Fang [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141 (6). – P. 69 – 92.
148. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia symptoms of coronavirus disease. American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery (AAO-HNS) website. – Текст : электронный. <https://www.entnet.org/content/aaohns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusiasymptoms-coronavirus-disease>. Published March 22, 2020. Accessed March 28, 2020; 5.
149. Aoyama, H. Assessment of therapeutic interventions and lung protective ventilation in patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. – Текст : непосредственный / H. Aoyama, K. Uchida, K. Aoyama // *JAMA Netw Open*. – 2019. – Vol. 2. – P. e198116.
150. Arentz, M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. – Текст : электронный / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff // *JAMA*. – 2020. – published online March 19. DOI:10.1001/jama.2020.4326.
151. Barazzoni, R. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. – Текст : электронный / R. Barazzoni, S.

- C. Bischoff, J. Breda // *Clin Nutr.* – 2020. –S0261-5614(20)30140-0.
doi:10.1016/j.clnu.2020.03.022
152. Bilateral parapneumonic pleural effusion with pneumothorax in a patient with covid19 pneumonia: case report. – Текст : непосредственный / Т. Kalenchic, S. Kabak, S. Primak [et al.] // *Radiology Case Reports.* – 2022. – Vol. 17. – P. 869–874
153. Bronchopleural Fistula as a Complication in a COVID-19 Patient Managed With Endobronchial Valves. – Текст : непосредственный / А. Talon, М. Zohab, Н. Mohamed [et al.] // *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports.* – 2021. – Vol. 9. – P. 1 – 3.
154. Casadevall, A. The convalescent sera option for containing COVID-19. – Текст : непосредственный / А. Casadevall, L. A. Pirofski // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130 (4). – P. 1545–1548.
155. Case report: pneumothorax and pneumomediastinum as uncommon complications of COVID-19 pneumonia-literature review. – Текст : непосредственный / А. Quincho-Lopez, D. L. Quincho-Lopez, F. D. Hurtado-Medina // *Am J Trop Med Hyg.* – 2020. – Vol. 103 (3). – P. 1170–6.
156. Case report of a spontaneous pneumothorax after the recovery from COVID-19 pneumonia: A delayed complication. – Текст : электронный / S. Shah, A. Pokhrel, R. Chamlagain [et al.] // *Clin Case Rep.* – 2021. – Vol. 9. – P. e04971.
1 of 4 <https://doi.org/10.1002/ccr3.4971>
[wileyonlinelibrary.com/journal/ccr32021](https://www.wileyonlinelibrary.com/journal/ccr32021)
157. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. Centers for Disease Control and Prevention. – Текст : электронный // Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. 2020; Jan 26; Accessed: March 25, 2020.
158. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Prevention & Treatment. CDC. – Текст : электронный Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/prevention-treatment.html>. 2020; January 26; Accessed: January 27, 2020.

159. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. – Текст : непосредственный / N. Chen, M. Zhou, X. Dong // *Lancet* (London, England). – 2020. – Vol. 395(10223). – P. 507–513.
160. Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Respiratory Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiopulmonary⁷ Rehabilitation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation / Recommendations for Respiratory Rehabilitation of Coronavirus Disease 2019 in Adult. – Текст : непосредственный / *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Chin J.* // *Tuberc Respir Dis.* – 2020. – Vol. 43 (4). – P. 308–314.
161. Eduardo E. Chang. Surgical Thoracic Decortication in a COVID 19 Patient with Loculated Pleural Empyema. – Текст : непосредственный / Eduardo E. Chang, Esther Segura // *Journal of MAR Pulmonology.* – 2022. – Vol. 5, N 1. – P. 1–4.
162. Cite this article as: Surgical treatment of pleural empyema in Coronavirus disease 19 patients: the Southern Switzerland experience. – Текст : непосредственный / A. Tessitore, M. Patella, M. Giuliani [et al.] // *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2021. – Vol. 32. – P. 367–70.
163. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. – Текст : электронный / J. Cao, X. Hu, W. Cheng [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – published online March 2. DOI:10.1007/s00134- 020-05987-7.
164. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. – Текст : электронный / A. J. Rodriguez-Morales, J. A. Cardona-Ospina, E. Gutierrez-Ocampo [et al.] // *Travel Med Infect Dis.* – 2020. – 101623 doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
165. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. – Текст : электронный / Q. Ruan, K.

- Yang, W. Wang [et al.] //Intensive Care Med. – 2020. – published online March 3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
166. Computed tomography findings in a Brazilian cohort of 48 patients with pneumonia due to coronavirus disease. – Текст : электронный / G. M. Werberich, E. Marchiori, M. M. Barreto [et al.] // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2020. – Vol. 53. – P. e20200405.doi:10.1590/0037-8682-0405-2020.
167. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings (interim guidance). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. – Текст : электронный <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html> // Last reviewed. – 2020. – March 23, 2020. Accessed March 28, 2020.
168. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. – Текст : электронный. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-anagement-patients.html> // Last reviewed. – 2020. – March 20, 2020. Accessed March 28, 2020.
169. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Interim infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19) in healthcare settings. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website. – Текст : электронный <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html> // Last reviewed. – 2020. – March 19, 2020. Accessed March 28, 2020.
170. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. – Текст : непосредственный / L. Lansbury, C. Rodrigo, J. Leonardi-Bee [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 2. – CD010406.

171. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). – Текст : электронный Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed: 04.02.2022.
172. COVID-19 with cystic features on computed tomography : A case report. – Текст : электронный / K. Liu, Y. Zeng, P. Xie [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99 (18). e20175. doi:10.1097/MD.00000000000020175.
173. COVID-19 Complicated by spontaneous pneumothorax. – Текст : электронный / T. Mallick, A. Dinesh, R. Engdahl [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (7). e9104. doi:10.7759/cureus.9104.
174. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. – Текст: непосредственный / A. W. Martinelli, T. Ingle, J. Newman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 56 (5). – P. 2002697.
175. COVID-19 pneumonia with cavitation and cystic lung changes: multi-detector computed tomography spectrum of a gamut of etiologies. – Текст : электронный / A. Aggarwal, A. Tandon, S. Bhatt [et al.] // *BJR Open*. – 2021. – Vol. 3 (1). 20210007. doi:10.1259/bjro.20210007.
176. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. – Текст : электронный / J. Xie, Z. Tong, X. Guan [et al.] // *Intensive Care. Med.* – 2020. – published online March 2. DOI:10.1007/s00134-020-05979-7.
177. Cummings M. J. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. – Текст : непосредственный / M. J. Cummings, M. R. Baldwin, D. Abrams // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 1763–1770.
178. Dabbs, D. J. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications / D. J. Dabbs. – 4-th ed. – Elsevier, 2013. – 960 p. – Текст : непосредственный.
179. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. – Текст : электронный / E. M. Bloch, S. Shoham, A. Casadevall [et al.] // *J Clin Invest*. – 2020. – Apr 7. [Medline]. [Full Text].

180. Derick, T Wade. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. – Текст непосредственный / Derick T Wade // *Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 20 (4). – P. 359–64.
181. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. – Текст : непосредственный / J. Xu, S. Zhong, J. Liu [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2005. – Vol. 41 (8). – P.1089–1096.
182. Diaz, R. Barotrauma and mechanical ventilation. – Текст : электронный / R. Diaz, D. Heller // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2022 Jan. 2022 May 1.
183. Dijkman, R. Isolation and characterization of current human coronavirus strains in primary human epithelial cell cultures reveal differences in target cell tropism. – Текст : непосредственный / R. Dijkman // *J. Virol*. – 2013. – Vol. 87. – P. 6081–6090.
184. Donner, C.F. Incorporating telemedicine into the integrated care of the COPD patient a summary of an interdisciplinary workshop held in Stresa, Italy, 7-8 September 2017. – Текст : непосредственный / C. F. Donner, J. Raskin, R. ZuWallack // *Respir Med*. – 2018. – Vol. 143. – P. 91–102.
185. Early mobilization of mechanically ventilated patients in the intensive care unit. – Текст : непосредственный / S. Taito, N. Shime, K. Ota, H. Yasuda // *J Intensive Care*. – 2016. – Vol. 4 (1). – P. 50.
186. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. – Текст : электронный / K. Dua et al., B. Liu, C. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2020. – Apr 6. [Medline]. [Full Text]. 40
187. Enright, P. L. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. – Текст : непосредственный / P. L. Enright, D. L. Sherrill // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1998. – Vol. 158. – P. 1384–1387.
188. ENT UK at The Royal College of Surgeons of England. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. – Текст : электронный <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss%20of%20sense%20of%20s>

- mell%20as%20marker%20of%20COVID.pdf. – Published March 21, 2020. Accessed March 28, 2020.
189. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. – Текст : электронный / M. Z. Ahmed, O. Ahmed, Z. Aibao [et al.] // *Asian J Psychiatr.* – 2020. – Vol. 51:102092. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102092. 75 Версия 2 (31.07.2020)
190. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. – Текст : непосредственный / D. Talmor, T. Sarge, C. R. O'Donnell [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (5). – P. 1389–94.
191. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. – Текст : непосредственный / A. M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – Vol. 11 (7). – P. 995–998.
192. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. – Текст : непосредственный / C. L. Hodgson, K. Stiller, D. M. Needham [et al.] // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18 (6). – P. 658.
193. Exuberant spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum, pneumopericardium and subcutaneous emphysema in COVID-19 pneumonia. – Текст : электронный / I. Pimenta, R. Varudo, S. Lança [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol. 14: e243861.doi:10.1136/bcr-2021-243861
194. Farouk, S. S. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. – Текст : электронный / S. S. Farouk, E. Fiaccadori, P. Cravedi // *Journal of Nephrology.* – 2020. DOI: 10.1007/s40620-020-00789-y
195. Fuke, R. Early rehabilitation to prevent post intensive care syndrome in patients with critical illness: a systematic review and metaanalysis. – Текст : электронный / R. Fuke, T. Hifumi, Y. Kondo // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8 (5). e019998. Published 2018 May 5. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019998
196. Gallegos, A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. – Текст : электронный / A. Gallegos // *Medscape Medical News.*

- Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>. – 2020. – Jan 30.
– Accessed: March 25, 2020.
197. Gao, J. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. – Текст : непосредственный / J. Gao, Z. Tian, X. Yang // Biosci Trends. – 2020. – Vol. 14 (1). – P. 72–73.
198. Genentech Initiates Phase III Clinical Trial of Actemra in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. Текст : электронный // Genentech. – 2020 – Mar 18. – Available at <https://www.gene.com/media/press-releases/14841/2020-03-18/genentech-initiates-phase-iii-clinical-t>.
199. Gosselink, R. Rehabilitation in Intensive Care. – Текст : непосредственный / R. Gosselink, E. Clini // Textbook of Pulmonary Rehabilitation / E. Troosters (eds) . – Springer Nature, Cham (CH), 2018. – P. 349–366.
200. Grabowski, D. C. Postacute Care Preparedness for COVID19: Thinking Ahead [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. – Текст : электронный / D. C. Grabowski, K. E. Joynt Maddox // JAMA. – 2020. 10.1001/jama.2020.4686. doi:10.1001/jama.2020.4686
201. Guan, W. J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. – Текст : электронный / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu // N Engl J Med. – 2020. – published online Feb 28. DOI:10.1056/NEJMoa2002032.
202. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment / Liang Tingbo, Cai Hongliu, Chen Yu [et al.]. – 2020. – 60 p. – Текст : непосредственный.
203. Hasan, I. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual participant data metaanalysis. – Текст : непосредственный / I. Hasan, K. M. Saif-Ur-Rahman, S. Hayat // J Peripher Nerv Syst. – 2020. – Vol. 25. – P. 335–343.
204. He, X.W. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. – Текст : непосредственный / X.

- W. He, J. S. Lai, J. Cheng // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2020. – Vol. 48. – P. E011.
205. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. – Текст: непосредственный / C. Huang, Y. Wang, X. Li // *Lancet (London, England).* – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497–506.
206. Interstitsial'nye bolezni legkikh. Ruk-vodlyavrachei «Kletochnaya biologiya legkikh v norme i pripatologii». – Текст : непосредственный / pod red. V. V. Erokhina, L. K. Romanovoi. – М. : Meditsina. 2000. – S. 393–397.
207. Increased incidence of barotrauma in patients with COVID-19 on invasive mechanical ventilation. – Текст : непосредственный / G. McGuinness, C. Zhan, N. Rosenberg [et al.] // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297 (2). – P. 252–62.
208. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARSCoV-2). – Текст : электронный / X. Yao, F. Ye, M. Zhang [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Mar 9.
209. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Emergency INDs. US Food and Drug Administration. – Текст : электронный. – Available at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-processber> / [investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds](https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds). 2020. Apr 03; Accessed: April 6, 2020.
210. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. Version - March 08, 2020. – Текст : электронный / M. Vitacca, M. Carone, E. Clini [et al.] – Available at : <http://www.aiponet.it> and <https://www.arirassociazione.org/> (accessed 11.05.2020).
211. Kang, B. J. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. – Текст : непосредственный / B. J. Kang, Y. Koh, C. M. Lim // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41. – P. 623–32.
212. Karatzanos, E. Electrical muscle stimulation: an effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. –

- Текст : электронный / E. Karatzanos, V. Gerovasili, D. Zervakis // Crit Care Res Pract. – 2012. – Vol. 432752. doi:10.1155/2012/432752
213. Khan, F. Medical Rehabilitation in Pandemics: Towards a New Perspective. – Текст : электронный / F. Khan, B. Amatya // J Rehabil Med. – 2020. – Vol. 52 (4): jrm00043. – Published 2020 Apr 14. doi: 10.2340/16501977-2676
214. Lippi, G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID19): Evidence from a metaanalysis. – Текст : электронный / G. Lippi, C. J. Lavie, F. Sanchis-Gomar // Prog Cardiovasc Dis. – 2020. – published online March 10. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.001.
215. Loculated empyema and SARS-CoV-2 infection: a report of two cases and review of the literature. – Текст : электронный / S. Ayad, K. Gergis, S. Elkattawy [et al.] // EJCRIM. – 2021. – Vol. 8: doi:10.12890/2021_002707.
216. Mao, L. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. – Текст : непосредственный / L. Mao, M. Wang, S. Chen // Jama Neurol. – 2020. – Vol. 77(6). – P. 683–690.
217. Malina, W. Two-parameter Fisher criterion. IEEE transactions on systems, man, and cybernetics. – Текст : непосредственный / W. Malina. Part B, Cybernetics : a publication of the IEEE Systems, Man, and Cybernetics Society. – 2001. – Vol. 31, N 4. – P. 629–36.
218. Medrinal, C. Comparison of exercise intensity during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: a randomised cross-over trial. – Текст : непосредственный / C. Medrinal, Y. Combret, G. Prieur // Crit Care. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 110.
219. Mobilization of intensive care patients: a multidisciplinary practical guide for clinicians. – Текст: непосредственный / M. Green, V. Marzano, I. A. Leditschke [et al.] // J Multidiscip Healthc. – 2016. – Vol. 9. – P. 247–256.
220. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia [Expert consensus

- on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. – Текст : непосредственный // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2020. – Vol. 43 (3). – P. 185–188.
221. Murthy, S. Care for critically ill patients with COVID-19. – Текст : электронный / S. Murthy, C. D. Gomersall, R. A. Fowler // JAMA. – Published online March 11, 2020. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762996>. Accessed March 28, 2020. Article full text.
222. National Health Commission (NHC) of the People’s Republic of China. The diagnosis and treatment guide of COVID-19 pneumonia caused by new coronavirus infection. – 7th Ed., published. – 2020. – March 3 rd. – Текст : непосредственный.
223. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. – Текст : электронный / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // JAMA Neurol. – 2020. – &- doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127.
224. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. – Текст : непосредственный / Yeshun Wu, Xiaolin Xu, Zijun Chen [et al.] // Brain Behav Immun. – 2020. – Vol. 87. – P. 18–22.
225. Occurrence and Management of Empyema Thoracis During Covid-19. – Текст : непосредственный / Times Vakouftsi Alexia-Christina, Michos Thrasyvoulos, Stanitsa Nikoleta [et al.] // Surgical Case Reports. – 2020. – Vol. 3 (11). – P. 2–5.
226. Pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. – Текст: непосредственный / F. G. Zabozaev, E. V. Kravchenko, A. R. Gallyamova, N. N. Letunovskiy // Клиническая практика. – 2020. – Vol. 11 (2). – P. 61–74.
227. Peng, M. The Role of the Ocular Tissue in SARS-CoV-2 Transmission. – Текст : непосредственный / M. Peng, J. Dai, S. Ch. Kesavulu // Clinical Ophthalmology. – 2020. – Vol. 14. – P. 3017–24.

228. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. – Текст : непосредственный / P. Thomas, C. Baldwin, B. Bissett [et al.] // *J Physiother.* – 2020. – Vol. 66 (2). – P. 73–82.
229. Pleural abnormalities in COVID-19: a narrative review. – Текст : непосредственный / B. K. Saha, W. H. Chong, A. Austin [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2021. – Vol. 13 (7). – P. 4484–99.
230. Pleuralempyema associated with alveolar-pleural fistulas in severe acute respiratory syndrome coronavirus. – Текст : электронный / D. Divisi, G. Zaccagna, C. Angeletti [et al.] // *Clin Case Rep.* – 2021. – Vol. 9 (6). – e04262.doi:10.1002/ccr3.4262.
231. Pneumothorax in Covid-19 pneumonia: a case series. – Текст : непосредственный / M. Hameed, W. Jamal, M. Yousaf [et al.] // *Respiratory Medicine Case Reports.* – 2020. – Vol. 31. – P. 101265.
232. Pneumothorax and pneumatocoele formation in a patient with COVID-19: a case report. – Текст : непосредственный / P. Capleton, W. Ricketts, K. Lau [et al.] // *SN Compr. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 3. – P. 269–272.
233. Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty? – Текст : непосредственный / D. N. Lemmers, M. A. Hilal, C. Bna [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6 (4). – P. 00385-2020.
234. Pneumomediastinum and spontaneous pneumothorax as an extrapulmonary complication of COVID-19 disease. – Текст : непосредственный / J. M. López Vega, M. L. Parra Gordo, A. Diez Tascón, S. Ossaba Vélez // *Emerg. Radiol.* – 2020. – Vol. 27, N 6. – P. 727–730.
235. Polak, S. B. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. – Текст : непосредственный / S. B. Polak, I. C. van Gool, D. Cohen // *Mod Pathol.* – 2020. – Vol. 33 (11). – P. 2128–2138.
236. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. – Текст : непосредственный / K. K. Lau, W. C. Yu, C. M. Chu [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2004. – Vol. 10 (2). – P. 342–344.

237. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). – Текст : непосредственный / F. Yang, N. Liu, J. Y. Hu [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2020. – Vol. 43 (3). – P. 180–182.
238. Ramanathan, K. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. – Текст : электронный / K. Ramanathan, D. Antognini, A. Combes // *Lancet Respir Med*. – 2020. – published online March 20. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1).
239. Ramzy, A. McNeil D.G. W.H.O. Declares Global Emergency as Wuhan Coronavirus Spreads / A. Ramzy. – *The New York Times*. – Available at <https://nyti.ms/2RER70M>. 2020 Jan 30; Accessed: March 25. – Текст : электронный.
240. Recovery from Dysphagia Symptoms after Oral Endotracheal Intubation in Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. A 5-Year Longitudinal Study. – Текст : непосредственный / M. B. Brodsky, M. Huang, C. Shanholtz [et al.] // *Ann Am Thorac Soc*. – 2017. – Vol. 14 (3). – P. 376–383.
241. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) Clinical Trial Program in Patients with Severe COVID-19. Regeneron/Sanofi. 2020 Mar 16. – Текст : электронный. // Available at <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-releasedetails/regeneron-and-sanofi-begin-global-kevzarar-sarilumab-clinical>
242. Rehabilitation of COVID-19 patients. – Текст : электронный / L. Brugliera, A. Spina, P. Castellazzi [et al.] // *J Rehabil Med*. – 2020. – Vol. 52 (4): jrm00046. – Published 2020 Apr 15. doi:10.2340/16501977-2678
243. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. – Текст : электронный / C. Wu, X. Chen, Y. Cai // *JAMA Intern Med*. – 2020. – published online March 13. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
244. Rochweg, B. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen

- therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. – Текст : непосредственный / B. Rochweg, D. Granton, D. X. Wang // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45. – P. 563–72.
245. Royal College of Speech and Language Therapists. COVID-19 speech and language therapy rehabilitation pathway. Part of the Intensive Care Society Rehabilitation Working Party 18 May 2020 [Online]. – Текст : электронный. – Available at: <https://www.rcslt-covid-19-slt-rehab-pathway.pdf>
246. Royal College of Occupational Therapists. A quick guide for occupational therapists: Rehabilitation for people recovering from COVID-19. 2020. – Текст : электронный. – Available at: <https://www.rcotco.uk/sites/default/files/Quick%20guide%20for%20OTs%20People%20recovering%20from%20COVID-19.pdf>
247. Sahn, S. A. The pathophysiology of pleural effusions. – Текст: непосредственный / S. A. Sahn // *Annu. Med.* – 1990. – Vol. 41. – P. 7–13.
248. Samsonova, M.V. Bronkhol'veolyarnyi lavazh: tsitologicheskaya diagnostika zabolevanii legkikh. – Текст : непосредственный / M. V. Samsonova // *Novosti klinicheskoi tsitologii Rossii.* – 2007. – Vol. 11 (3–4). – P. 12–15.
249. Scarmeas, N. Seizures in Alzheimer disease: Who, when, and how common? – Текст : непосредственный / N. Scarmeas, L. S. Honig, H. Choi // *Arch Neurol.* – 2009. – Vol.66. – P. 992.
250. Severe acute respiratory syndrome complicated by spontaneous pneumothorax. – Текст : непосредственный / A. D. Sihoe [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol. 125, N 6. – P. 2345–2351.
251. Silversides, J. A. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. – Текст : непосредственный / J. A. Silversides, E. Major, A. J. Ferguson // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43. – P. 155–70.
252. Spontaneous tension pneumothorax and acute pulmonary emboli in a

- patient with COVID-19 infection. – Текст : непосредственный / R. Khurram, F. T. F. Johnson, R. Naran [et al.] // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13 (8). – P. e237475.
253. Spontaneous pneumomediastinum occurring in the SARS-COV-2 infection. – Текст : электронный / S. Kolani, N. Houari, M. Haloua [et al.] // *ID Cases.* – 2020. – Vol. 21 – e00806. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00806>.
254. Stam, H. J. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. – Текст : электронный / H. J. Stam, G. Stucki, J. Bickenbach // *J Rehabil Med.* – 2020. – Vol. 52 (4). jrm00044. – Published 2020 Apr 15. doi:10.2340/16501977-2677
255. The analysis of pleural complications of COVID-19 pneumonia. – Текст : электронный / Merve Şatır Türk, Irmak Akarsu, İsmail Tombul [et al.] // *Turk J Med Sci.* – 2012. – Vol. 51, N 6. Article 3. – <https://doi.org/10.3906/sag-2012-268>. С.2822-2824 2021; 51:2822-2826
256. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. – Текст : электронный / L. Caly, J. D. Druce, M. G. Catton [et al.]. // *Antiviral Research.* – 2020. – Apr 03.
257. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's 71 Версия 2 (31.07.2020) view [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. – Текст : электронный / S. Carda, M. Invernizzi G. Bavikatte [et al.] // *Ann Phys Rehabil Med.* – 2020. S1877-0657(20)30076-2. doi:10.1016/j.rehab.2020.04.001
258. The New York Times. Coronavirus Live Updates: W.H.O. Declares Pandemic as Number of Infected Countries Grows. – The New York Times. – Available at <https://www.nytimes.com/2020/03/11/world/coronavirus-news.html#link682e5b06>. 2020 Mar 11; Accessed: March 24, 2020. – Текст : электронный.
259. Tiziana, Life. Sciences plc to expedite development of its fully human anti-interleukin-6-receptor monoclonal antibody, a potential treatment of certain patients infected with coronavirus COVID-19. – Текст : электронный /

- Tiziana Life // Sciences. – 2020. – Mar 11. – Available at <https://www.tizianalifesciences.com/news-item?s=2020-03-11-tiziana-life-sciences-plc-to-expeditedevelopment-of-its-fully-human-anti-interleukin-6-receptor-monoclonal-antibody-a-potential-treatment-of-certain-patientsinfected-with-coronavirus-covid-19>.
260. Tong, Z. D. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. – Текст : электронный / Z. D. Tong, A. Tang, K. F. Li // Emerg Infect Dis. – 2020. – Vol. 26. – https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/5/20-0198_article. Accessed March 28, 2020. Article full text.6.
261. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. – Текст : электронный / C. Shen, Z. Wang, F. Zhao [et al.] // JAMA. – 2020. – Mar 27.
262. Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Investigational Drugs and Other Therapies. – Текст : электронный <https://emedicine.medscape.com/article/2500116-overview#a7>.
263. Wang, D. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. – Текст : электронный / D. Wang, B. Hu, C. Hu // JAMA. – 2020. – published online Feb 7. DOI:10.1001/jama.2020.1585.
264. Ware, J. E. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user's manual. – Текст : непосредственный / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller. – Boston: The Health Institute, New England Medical Center, 1994. – P. 23–38.
265. Wax, R. S. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. – Текст : электронный / R. S. Wax, M. D. Christian // Can J Anaesth. – 2020. – published online Feb 12. DOI:10.1007/s12630-020-01591-x.
266. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance. – Текст : электронный. March 13, 2020. <https://www.who.int/publications->

- detail/clinicalmanagement-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected (accessed March 15, 2020).
267. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance. – Текст : электронный. – <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>. – Published January 28, 2020. Accessed March 28, 2020.
268. Yang, X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a singlecentered, retrospective, observational study. – Текст : электронный / X. Yang, Y. Yu, J. Xu // *Lancet Respir Med*. – 2020. – published online Feb 24. [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30079-5).
269. Zhao, H. M. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. – Текст : электронный / H. M. Zhao, Y. X. Xie, C. Wang // *Chin Med J (Engl)*. – 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1097/CM9.0000000000000848
270. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Текст : электронный.
271. Ziegler, C. G. K. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. – Текст : непосредственный / C. G. K. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist // *Cell*. – 2020. – Vol. 181(5). – P. 1016–1035.