

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КРЫМ «АКАДЕМИЧЕСКИЙ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ,
МЕДИЦИНСКОЙ КЛИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ
ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА»

На правах рукописи

СОЛОВЬЁВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ПОРАЖЕНИЕМ
ЛЕГКИХ**

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:
доктор медицинских наук
Дудченко Лейла Шамилевна

Ялта – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Современные представления об актуальности болезней органов дыхания, место новой коронавирусной инфекции в структуре заболеваемости	13
1.2. Этиология, патогенез, основные иммунологические аспекты COVID-19.....	14
1.3. Основные подходы к лечению COVID-19	19
1.4. Современные представления о постковидном синдроме: механизмы развития, клинические проявления, прогноз.....	22
1.5 Современный взгляд на подходы к восстановлению пациентов после новой коронавирусной инфекции.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ, МЕТОДОЛОГИЯ РАБОТЫ.....	35
2.1. Общая методология работы.....	35
2.2. Материал исследования.....	38
2.3. Методы исследования.....	38
2.4. Оценка эффективности санаторно-курортного лечения.....	44
2.5. Методы санаторно-курортного лечения.....	45
2.6. Технология работы с медико-научной информацией и математические методы обработки результатов исследования.....	51
ГЛАВА 3. АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА И ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮИНФЕКЦИЮ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ.....	54
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ.....	66

ГЛАВА 5. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СТАДИИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ.....	74
5.1. Уровень цитокинов и эндотелина в сыворотке крови реконвалесцентов COVID-19 при поступлении на санаторно-курортное лечение.....	74
5.2. Коррекции иммунологических нарушений у реконвалесцентов COVID-19 на санаторно-курортном этапе лечения.....	76
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЯЕМЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА РЕЗУЛЬТАТ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ.....	86
6.1 Анализ эффективности различных методов респираторной терапии у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в период лечения в санаторно-курортных условиях.....	86
6.2 Возможность дополнительного включения ингаляций сурфактанта в комплексную программу санаторно-курортного лечения у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких.....	99
6.3 Анализ отдаленных результатов лечения в санаторно-курортных условиях больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию.....	107
ОБСУЖДЕНИЕ.....	116
ВЫВОДЫ.....	133
РЕКОМЕНДАЦИИ.....	135
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	136
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Заболевания органов дыхания на протяжении многих десятилетий занимают первые позиции по своей распространенности и смертности в мире [1-3]. Наиболее значимую роль в увеличении общей заболеваемости болезнями органов дыхания играют пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, интерстициальными, гнойными легочными болезнями и болезнями плевры [4].

Новая коронавирусная инфекция напрямую затронула интересы пульмонологии, так как наиболее распространенным клиническим проявлением ее явилась двусторонняя пневмония [5]. Вирус SARS-CoV-2 обладает повышенной тропностью к альвеолярному эпителию, кроме того, включение иммунологических механизмов приводит к выраженному повреждению легочной ткани [6]. Важнейшую роль в патогенезе COVID-19 так же играет поражение микроциркуляторного русла с развитием эндотелиальной дисфункции [7-9]. Новая коронавирусная инфекция оказала колоссальное влияние на заболеваемость и смертность, социальные и экономические сферы жизни [10].

Состояние после острого периода новой коронавирусной инфекции не укладывалось в обычное постинфекционное состояние и со временем получило название «постковидный синдром» или «long-covid» и вошло отдельными рубриками в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра [11]. Таким образом, возник прецедент для новых научных исследований изучения патогенетических основ постковидного синдрома, особенностей и возможной длительности его проявлений и путей реабилитации.

Пациенты с постковидным синдромом, учитывая разнообразные патогенетические механизмы как в легких, так и в других органах и системах, нуждаются в продолжительном наблюдении, восстановлении и реабилитации с целью предупреждения осложнений и уменьшения инвалидизации, возврату к социально-активной жизни [12].

Так как мы имеем дело с совершенно новым состоянием, затрагивающим интересы пульмонологии, то представляется важным оценить возможность и эффективность санаторно-курортного лечения в условиях климатического курорта Южного берега Крыма, благоприятного для восстановления больных с другими, ранее известными заболеваниями органов дыхания.

Степень разработанности темы исследования

Степень разработанности темы восстановительного лечения после COVID-19 на сегодняшний день можно оценить, как активно развивающуюся, но все еще находящуюся на этапе формирования.

Продолжают разрабатываться базовые принципы санаторно-курортного и восстановительного лечения. Сформированы общие рекомендации [12], основанные на принципах реабилитации после респираторных заболеваний и на данных о последствиях COVID-19. Они включают: нутритивную поддержку, дыхательную гимнастику, физические упражнения (аэробные и силовые), ингаляционную терапию, физиотерапию, логопедическую помощь, когнитивную реабилитацию, психологическую поддержку.

В ряде стран и регионов разработаны и внедряются модели организации реабилитационной помощи пациентам, перенесшим COVID-19, включая реабилитацию на разных этапах.

Многие вопросы нуждаются в разработке:

- специфические программы реабилитации и санаторно-курортного лечения: не существует единых, четко определенных протоколов, адаптированных к различным группам пациентов, учитывающих тяжесть перенесенной инфекции, наличие сопутствующих заболеваний, возраст, условия, в которых проводится восстановление;
- изучение отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции и ее осложнений, влияние на них санаторно-курортного лечения;
- индивидуализация санаторно-курортного лечения: важно разрабатывать персонализированные лечебные программы, учитывающие индивидуальные особенности каждого пациента и его потребности. Необходимо определить

предикторы успеха восстановления, чтобы оптимизировать программы для конкретных пациентов;

– устранение барьеров: многие пациенты не имеют доступа к необходимой реабилитационной помощи и санаторно-курортному лечению из-за различных барьеров, включая финансовые ограничения, географическую удаленность, недостаточную информированность. Необходимо разрабатывать стратегии для устранения этих барьеров и обеспечения доступности санаторно-курортного лечения для всех нуждающихся;

– определение оптимальной продолжительности и интенсивности лечения в период реконвалесценции для достижения наилучших результатов.

В целом, тема восстановления после COVID-19 представляет собой активно развивающуюся область науки и практики, которая требует дальнейших исследований для улучшения качества жизни пациентов, перенесших эту инфекцию.

Цель исследования

Обосновать рациональную программу санаторно-курортного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, в условиях климатического курорта.

Задачи исследования

1. Разработать алгоритм оценки восстановительного потенциала и эффективности лечения в санаторно-курортных условиях для больных, перенесших COVID-19 с поражением легких.

2. Проанализировать исходное состояние пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, выявить основные патогенетические синдромы при поступлении в санаторно-курортное учреждение.

3. Выявить нарушения цитокинового профиля и проанализировать возможности их коррекции в стадии реконвалесценции.

4. Оценить вклад методов респираторной терапии и ингаляций сурфактанта в результат восстановления больных, перенесших COVID-19 с поражением легких, в санаторно-курортных условиях.

5. Разработать оптимизированную программу санаторно-курортного лечения для пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, в условиях климатического курорта.

Научная новизна исследования

Впервые дана клинико-функциональная характеристика пациентов и выделены ведущие патогенетические синдромы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, при поступлении в санаторно-курортное учреждение.

Впервые определены основные направления воздействий во время санаторно-курортного лечения в условиях климатического курорта.

Впервые сформирована рациональная программа санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, в условиях климатического курорта.

Впервые разработан алгоритм оценки восстановительного потенциала и эффективности санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, отличающийся от существующих подходов использованием новых критериев (восстановительного потенциала и интегрального индекса эффективности), учитывающих показатели функционального обследования, данные объективного осмотра и результаты опросников одышки и качества жизни.

На основании выявленных детерминант эффективности впервые составлены оптимизированные комплексы, позволяющие прогнозировать высокий результат санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые теоретические знания об особенностях течения периода реконвалесценции пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, при поступлении в санаторно-курортное учреждение.

Составлен алгоритм оценки исходного состояния и динамики изменений под влиянием лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию

с поражением легких, использующий базовый набор обследования пациентов в пульмонологических отделениях санаторно-курортных учреждений.

Определены основные маркеры эффективности, оказывающие существенный вклад в суммарный эффект санаторно-курортного лечения у данной категории больных.

Доказана возможность включения предложенной программы в комплекс санаторно-курортного лечения пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких. Проведенное исследование продемонстрировало стойкость достигнутого эффекта и необходимость проведения повторных курсов лечения. Разработанные технологии для больных, перенесших COVID-19 с поражением легких, могут быть использованы в санаторно-курортных учреждениях, в том числе для проведения 3 этапа реабилитации.

Методология и методы исследования

Научная работа выполнена в дизайне проспективного, когортного, открытого, контролируемого, клинического, одноцентрового исследования. Протокол диссертационного исследования соответствовал требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в отношении этических принципов для врачей и одобрен Этическим комитетом ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова» (протокол № 4 от 12.05.2022 г.). Все пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия на участие в научных исследованиях, проводимых в Учреждении. Применены методы научного поиска, которые позволили провести проверку рабочей гипотезы исследования и обосновать полученные выводы. Материалом исследования явились данные 370 больных, перенесших COVID-19 с поражением легких и получивших курс санаторно-курортного лечения в условиях климатического курорта. Выполнено расширенное обследование пациентов с применением стандартных методик и дополненное современными высокоинформативными научными методиками,

позволяющими оценить исходное состояние и по амплитуде изменений показателей определить эффективность предложенных воздействий для данной категории пациентов. Разработанный алгоритм оценки исходного восстановительного потенциала позволил определить детерминанты эффективности, а оценка интегрального индекса эффективности – объективизировать суммарный эффект санаторно-курортного лечения. Использование современных адекватных методов статистики подтвердило достигнутые эффекты и позволило обосновать выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Предложен алгоритм оценки исходного состояния больных, перенесших COVID-19 с поражением легких, и динамики состояния на основе высокоинформативных, патогенетически значимых клинических и функциональных параметров, данных стандартизованных опросников.

2. Причиной длительного постковидного синдрома является незавершенность иммуновоспалительного процесса, проявляющегося сохраняющимся низкоинтенсивным воспалением и эндотелиальной дисфункцией. С целью коррекции данных нарушений возможно использовать иммунокорректирующие препараты для завершения воспалительного процесса.

3. Основой восстановительного лечения больных, перенесших COVID-19 с поражением легких, в санаторно-курортных условиях, является дифференцированная респираторная терапия, включающая дыхательные тренажеры, гипоксически-гиперкапнические тренировки, которая может быть дополнена ингаляциями сурфактанта для больных с выраженной дыхательной недостаточностью.

4. Состояние больных, перенесших COVID-19 – постковидный синдром, предполагает длительное медицинское наблюдение и рациональное использование повторных курсов санаторно-курортного лечения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативным объемом выборки, соответствующим набором клинических, лабораторно-

инструментальных методов исследований, адекватным для полученных данных статистическим анализом. Выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту аргументированы и логически вытекают из проведенного анализа.

Проведение диссертационного исследования одобрено Этическим комитетом ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова» (протокол № 4 от 12.05.2022 г.), тема диссертации утверждена Ученым советом ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» (протокол № 5 от 19.05.2022 г.). Исследования выполнялись в ходе научно-исследовательской работы ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова»: «Комплексная респираторная терапия в программе санаторно-курортной реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию» (2021-2023), диссертация прошла апробацию на заседании Ученого Совета ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» (протокол № 20/2 от 03.04.2025 г.).

Результаты диссертационной работы внедрены в научную и клиническую работу ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова», работу санаторно-курортных учреждений: «Долоссы», «Симеиз», «Славутич».

Основные положения работы представлены на следующих научных форумах: на научно-практических семинарах «Щербаковские чтения» г. Ялта (2022, 2023, 2024, 2025 гг.), на XXII Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» г. Евпатория (2022 г.), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицинской реабилитации, курортологии и физиотерапии» г. Ялта (2022 г.), на Российской научно-практической интернет-конференции «Особенности течения и исхода коронавирусной инфекции у больных с хронической патологией органов дыхания» г. Донецк (2023 г.), X (2023 г.) и XII Междисциплинарном медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» г. Ялта (2025 г.), научно-практической конференции с международным участием «Экология и здоровье.

Роль санаторно-курортной отрасли в сохранении здоровья населения» г. Ялта (2025 г.).

По теме диссертации опубликованы 17 работ, отражающих основное содержание исследований, из них – 16 в научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ для опубликования основных результатов диссертационных работ, из них 3 включены в международную базу цитирования Scopus, 1 методические рекомендации.

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный институт промышленной собственности» зарегистрирована заявка №2026102219 на патент «Способ оценки восстановительного потенциала и эффективности санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (НКИ) с поражением легких».

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медицинская и социальная реабилитация (п.2, п.8, п.10). В диссертационном исследовании разработан алгоритм оценки исходного функционального состояния и его динамики пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, проведен анализ влияния восстановительных методик на основные клиничко-функциональные параметры обследования, качество жизни, психологическое состояние, изучены непосредственные результаты проведения санаторно-курортного лечения данной категории больных на Южном берегу Крыма и отдаленные результаты. Обоснована необходимость проведения повторных курсов санаторно-курортного лечения для полноценного восстановления пациентов, перенесших COVID-19. Представлены рекомендации по применению разработанных технологий в санаторно-курортных учреждениях.

Личный вклад автора

Диссертант самостоятельно разработал тематическую карту и базу данных для исследования, провел отбор пациентов, формирование групп, проводил клиническое и функциональное обследование, анкетирование пациентов,

анализировал результаты комплексного обследования, проводил лечебные методики респираторной терапии (гипоксически-гиперкапнические тренировки, обучение использованию дыхательных тренажеров, подготовка ингаляций сурфактанта). Автором сформулирована исходная гипотеза, алгоритм оценки исходного состояния и эффективности применяемых воздействий, дизайн исследования. Соответственно решаемым задачам самостоятельно проведен статистический анализ, подготовлены публикации, написаны диссертация и автореферат.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 170 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 11 рисунками и 15 таблицами. Перечень литературы состоит из 241 источника (127 – кириллицей и 114 – латиницей).

ГЛАВА 1
НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19
И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ
(обзор литературы)

1.1 Современные представления об актуальности болезней органов дыхания, место новой коронавирусной инфекции в структуре заболеваемости

Один из авторитетных специалистов в отечественной пульмонологии, профессор Н. В. Путов, отмечал: «На протяжении всей истории болезни органов дыхания наносили значительный урон здоровью человечества и с древности были одной из главных проблем медицины. В разные исторические периоды роль отдельных заболеваний легких в структуре заболеваемости, смертности и инвалидности существенно менялась. Ряд болезней, ранее казавшихся непреодолимыми, стали редкими и практически исчезли, тогда как другие вышли на передний план, становясь основной медицинской проблемой [13].

Болезни органов дыхания (БОД) по своей распространенности и летальности занимают лидирующие позиции в мире и представляют собой значительное социально-экономическое бремя для развитых стран [1, 2].

Согласно данным Росстата, показатель общей заболеваемости БОД уже не первое десятилетие занимает ведущие позиции среди всех заболеваний на 100 тысяч населения. В 2020 г. в структуре смертности БОД находились на 4 и 5 местах по частоте среди всех причин на 100 000 человек, уступая только патологиям системы кровообращения, новообразованиям и внешним причинам [3]. БОД остаются актуальными не только из-за своей частоты и тяжести, но и вследствие наносимого ими экономического ущерба как для отдельных лиц, так и для общества в целом.

Экологическая обстановка, миграция населения, новые биологические технологии создают среду для появления новых патогенных штаммов вирусов и распространения по всему миру, а эпидемии приобретают глобальный характер [14].

Возникновение НКИ привело к стремительному увеличению количества больных с поражениями органов дыхания [15, 16]. SARS-CoV2 быстро мутировал, распространялся и провоцировал заболевание с различной клиникой и прогнозом. НКИ оказала влияние как на заболеваемость, так и на смертность, а также на социально-экономические аспекты жизнедеятельности [17, 18].

Вспышка НКИ началась в китайском городе Ухань в конце 2019 года [19]. Распространение инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2, привело к ухудшению эпидемиологической обстановки по всему миру [20].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. объявила о пандемии. Появилось официальное название заболевания — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), возбудителем которого является SARS-CoV-2. В марте 2020 г. в России официально зарегистрированы первые случаи COVID-19. По количеству зараженных и подтвержденных случаев Россия входила в число стран с наибольшим количеством [21].

Пандемия COVID-19 воздействовала по трем направлениям: во-первых, непосредственно влияя на здоровье человека, во-вторых, на всю систему здравоохранения и, в-третьих, вызывая социально-экономические последствия ответных ограничительных мер, влияя на качество жизни в целом [4, 22]. Таким образом возникло много новых биомедицинских, экономических, социальных, демографических и иных проблем [5, 10].

1.2 Этиология, патогенез, основные иммунологические аспекты COVID-19

Новый коронавирус SARS-CoV-2, как и SARS-CoV и MERS-CoV, относятся к семейству РНК-содержащих вирусов, ко II группе патогенности, способных

инфицировать как человека, так и некоторых животных. Установлено до 79% гомологии нуклеотидной последовательности РНК нового вируса с его предшественником SARS-CoV [23].

Источником заражения является человек в стадии активного течения заболевания или в инкубационном периоде. Основной путь передачи воздушно-капельный или контактный [24]. SARS-CoV-2 проникает через слизистые оболочки дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. Тяжесть заболевания определяется вирулентностью вируса, установлено, что менее вирулентные штаммы затрагивают только верхние дыхательные пути, не достигая малых дыхательных и альвеол, уменьшая выраженность клинических проявлений [25, 26]. Более вирулентные штаммы вируса с помощью Spike-белка прикрепляются к эпителиальным клеткам слизистой оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта за счет содержащихся в них рецепторов ангиотензин-превращающего фермента II типа (АПФ2) и активно реплицируются. Далее происходит взаимодействие вируса с антигеном CD26 на мембранах эпителиальных, нервных и мышечных клеток, приводя к поражению соответствующих систем и органов [27]. Развивается массивная иммунологическая реакция, получившая название «цитокинового шторма». Заинтересованные клетки иммунной системы (макрофаги, нейтрофилы и цитотоксические Т-лимфоциты) выделяют про- и противовоспалительные цитокины и хемокины [28]. «Цитокиновый шторм» связан с гиперпродукцией цитокинов, таких как интерфероны (IFN- α , IFN- γ); интерлейкины (ИЛ-1Ra, ИЛ-12, -4, -6, -8, -18, -22); а также факторов роста (TNF- α – фактор некроза опухоли, TGF- β - трансформирующий фактор роста, VEGF - фактор роста эндотелия сосудов и др.), и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL10 и др.) [29-31]. Развивается порочный круг: неконтролируемая выработка медиаторов воспаления, стимуляция клеток иммунной системы, выброс новой порции медиаторов, что вызывает разрушение тканей в очаге воспаления, вовлечение соседних тканей, развитие системного воспалительного процесса с высоким риском необратимых процессов и летальности [32].

Цитокины регулируют взаимодействие, пролиферацию и функциональную активность клеток-участников воспалительных иммунных реакций [33]. Они модулируют направленность дифференцировки Th0-лимфоцитов, обеспечивая различные варианты воспалительной реактивности. Вирусная инфекция активирует дифференцировку Т-хелперов в субпопуляцию Th-1 иммунных Т4-лимфоцитов, специализирующихся на продукции IFN- γ [34]. Однако, установлено существенное снижение способности клеток крови к продукции IFN- α и IFN- γ , снижение числа NK-клеток у пациентов с COVID-19 [35].

Первым в защитную реакцию организма включается ИЛ-1 β . Этот цитокин инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы и других цитокинов. Антагонистом ИЛ-1 β является ИЛ-10, который продуцируется клетками Th-2. ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином. Именно соотношение уровней этих цитокинов, а не их абсолютные значения наиболее полно отражает направленность иммунной реакции и активность воспаления. Считается, что чем больше величина соотношения ИЛ-1 β / ИЛ-10, тем более тяжелым является течение воспалительного процесса [36].

Одним из основных действующих факторов COVID-19 является ИЛ-6, который вырабатывается Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, эпидермальными клетками и клетками эндотелия сосудов. Выполняет переход между врожденным и адаптивным иммунитетом, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, дифференцировку Т-клеток, активирует макрофаги. Являясь провоспалительным цитокином, способствует активации белков острой фазы воспаления, каскада свертывания крови и комплемента, может привести к диффузному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром), как проявлению тяжелого течения COVID-19 [37, 38]. Развивается поражение сердечно-сосудистой системы, характерное для данной инфекции: кардиомиопатии, дисфункция миокарда [39-41]. Поражение сосудистой стенки приводит к нарушению проницаемости капилляров, и как следствие, развитию гипотензии и коагулопатии [42].

По мере накопления данных стало понятно, что именно уровни цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 являются маркерами тяжести, их повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания, а увеличение концентрации ИЛ-6 (свыше 150 пг/мл), ИЛ-1 (более 2 норм) и ИЛ-10 (свыше 400 пг/мл) могут быть критериями летального исхода [43-47, 7].

При инфекции COVID-19 наблюдается отсроченное высвобождение интерферонов на ранних стадиях, которое не способствует противовирусному ответу организма [48]. Дефектный ответ IFN типа I, роль ИЛ-7 в восстановлении лимфоцитов, впоследствии быстро повышающийся уровень цитокинов и хемокинов привлекает многие воспалительные клетки, такие как нейтрофилы и моноциты, что в результате приводит к избыточной инфильтрации клеток воспаления в ткани легких [49-51].

SARS-CoV-2 тропен к ткани легких, поэтому основная драма патологического процесса, в том числе и гипериммунной реакции разыгрывается в легких. Процесс может быть ограничен легочной тканью, а может развиваться полиорганная недостаточность, вплоть до летального исхода [52-55]. Патологическими звеньями COVID-19 являются различные механизмы: непосредственное токсическое действие SARS-CoV-2 на различные ткани, развитие гипервоспалительного ответа, нарушения функционирования АПФ-2, гиперкоагуляции и дисфункции сосудистого эндотелия [56-58].

По данным K.Liu et al. (n = 137), у пациентов, перенесших НКИ, более чем в 70% случаев выявлено снижение уровня лимфоцитов в периферической крови на ранних стадиях заболевания [59].

Наблюдается различная тяжесть течения заболевания, от легкого и умеренного у 80% заболевших, до тяжелого у 13,8% (развитие дыхательной недостаточности при вовлечении в процесс более 50% легочной ткани) и крайне тяжелого 6,1% (тяжелая дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, септический шок) [15].

Предикторами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции с высоким риском летальности считаются: пожилой возраст, высокий индекс

коморбидности Чарлсона (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), низкий уровень белка, повышение отношения количества нейтрофилов к лимфоцитам, низкий уровень эозинофилов (высока вероятность поражения легких при уровне эозинофилов < 200 кл/мкл) [6, 60].

Характер поражения легочной ткани свойственен таким патологическим процессам, как пневмонит или интерстициопатия. Ведущие пульмонологи рекомендовали использовать термин «вирусное поражение легких» [8].

При развитии пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациентов регистрируются нарушения кислородного статуса на этапе внешнего дыхания и доставки кислорода к тканям, что приводит к развитию клеточной гипоксии [9, 61, 62]. Характер повреждения легких связан с прямым воздействием вируса на альвеолярные клетки и клетки эндотелия сосудов в легких, с иммуноопосредованными механизмами. Вирус обладает и гемотоксическим действием, что приводит к нарушению кислородного обмена с гемоглобином [63]. Важнейшими гистологическими признаками являются тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, что связано с их повреждением, проявляющимся плазморрагией, фибриноидным набуханием стенок, что нарушает проницаемость, вызывая отеки, кровоизлияния и последующую организацию [64-66].

Влияние вируса SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов подтверждено многими гистопатологическими исследованиями [67-69] и экспериментальными моделями [70, 71]. Гистологические исследования продемонстрировали преимущественное повреждение периферических сосудов легких и диффузное поражение альвеол [72]. В легочной ткани в результате развития воспаления, расширения просвета сосудов и увеличения проницаемости сосудистой стенки белки плазмы, в частности, фибриноген, выходят в просвет альвеол и формируют гиалиновые тромбы. Кроме этого, происходит утолщение альвеоло-капиллярной мембраны. Названные сдвиги приводят к развитию гипоксемии и гиперкапнии [73]. Для COVID-19 характерно повышение D-димера, фибриногена, снижение количества

тромбоцитов, изменение коагулограммы, повышение воспалительных показателей – С-реактивного белка и ферритина [74, 75].

Дыхательная недостаточность, вызванная новой коронавирусной инфекцией, полиморфна и включает поражение альвеол, тромбообразование, гипоксическую легочную вазоконстрикцию, гипоксемию и гипоксию [76, 77].

1.3 Основные подходы к лечению COVID-19

Изучение острого течения COVID-19 сопровождалось множественными корректировками методических рекомендаций. Всего они пересматривались 17 раз, и многие препараты, фигурировавшие в первых версиях, теперь исключены [15]. Вопрос о применении антибиотиков до сих пор остается открытым.

В настоящее время следует выделить несколько препаратов, которые могут быть использованы для этиотропного лечения COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК), препараты моноклональных антител, умифеновир и интерферон-альфа.

При отсутствии у пациентов значимого собственного иммунного ответа (IgG к SARS-CoV2 менее 20 у невакцинированных пациентов или IgG к S1 домену Spike гликопротеина вируса SARS-CoV-2 менее 50 ВАУ/мл – у вакцинированных пациентов) показана трансфузия антиковидной плазмы при отсутствии возможности использования препарата специфического очищенного иммуноглобулина.

Применение высокоочищенного препарата иммуноглобулина основано на концепции пассивной иммунизации. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученных из пула плазмы доноров. Рекомендуются для назначения пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания (возраст

старше 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы).

Схемы патогенетического лечения включают блокаторы янус-киназ, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и/или глюкокортикостероиды ГКС. На амбулаторном этапе противовирусные препараты и/или препараты моноклональных антител могут сочетаться с ингибиторами янус-киназ (барицитиниб/тофацитиниб/упадацитиниб). Пациентам с легким течением COVID-19 в качестве дополнительной терапии возможно назначение ингаляционного будесонида.

На стационарном этапе патогенетическая терапия применяется в сочетании с препаратами для этиотропного лечения (молнупиравир или нирматрелвир в сочетании с ритонавиром, или ремдесивир, или фавипиравир) и/или моноклональными антителами к SARS-CoV-2, или иммуноглобулином человека против COVID-19, а также с антикоагулянтами. Возможно назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба или тофацитиниба) или селективного ингибитора янус-киназ (упадацитиниба) или ГИБП (антагониста рецептора ИЛ-6 левилимаба/тоцилизумаба/сарилумаба или блокатора ИЛ-6 олокизумаба, или антагониста рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β – канакинумаба/анакинры).

Глюкокортикостероиды являются препаратами первого выбора для лечения больных с цитокиновым штормом, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса. Не рекомендуется использовать ГКС для перорального и внутривенного введения при лечении легких форм COVID-19.

На фоне терапии ГКС, особенно в сочетании с ГИБП (блокаторами рецептора ИЛ-6, или ИЛ-6, или ИЛ-1), повышается риск развития инфекционных осложнений, в том числе вызванных оппортунистической инфекцией (бактериальной, пневмоцистной, грибковой, вирусной пневмонией), инвазивного микоза, гнойных осложнений, сепсиса, активации вирусов герпетической группы.

C.O. Morton et al. [78] показали, что инфицирование вирусом SARS-CoV-2 приводит к истощению NK-клеток у заболевших, что делает их более уязвимыми к вторичным, в частности грибковым, инфекциям.

Применение антикоагулянтов для лечения COVID-19 в домашних условиях не рекомендуется. Доказательств пользы от рутинного назначения антикоагулянтов пациентам с COVID-19, которые не были госпитализированы, в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях не получено. Возможно назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина (НМГ), фондапаринукса натрия или прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана, апиксабана, дабигатрана этексилата) у отдельных пациентов со среднетяжёлой формой COVID-19, которые лечатся дома, имеют высокий риск венозных тромбозмболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Существуют данные исследований, свидетельствующих о том, что применение сулодексида ассоциировалось со снижением риска госпитализаций, а также потребности в кислородной поддержке (вероятно, в связи с его воздействием на эндотелий). Всем госпитализированным больным показано назначение НМГ или фондапаринукса. Целесообразность применения антиагрегантов в терапии COVID-19 не доказана.

Одним из перспективных методов лечения при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, является применение препаратов экзогенного сурфактанта. Важнейшим свойством легочного сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение в альвеолах, кроме того, сурфактант участвует в барьерной и защитной функциях легких, влияя на врожденный и адаптивный местный иммунитет. При ОРДС происходит повреждение альвеолоцитов 2 типа, что приводит к нарушению синтеза легочного сурфактанта, а также в результате выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование сурфактанта.

В РФ для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешено использование препарата «Сурфактант-БЛ». Согласно результатам пилотных исследований,

применение ингаляций «Сурфактант-БЛ» при ОРДС, ассоциированном с COVID-19, сопровождалось улучшением уровня оксигенации и уменьшением риска использования инвазивной респираторной поддержки [79].

В комплексной терапии возможно назначение тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина сукцината в ингаляционной или внутримышечной форме для уменьшения проникновения ИЛ-6 в легкие, снижение риска развития «цитокинового шторма и сокращения длительности симптомов COVID-19 [80].

Симптоматическая терапия COVID-19 включает в себя жаропонижающие, отхаркивающие, бронхолитические средства, назальные деконгестанты.

При осложненных формах инфекции показано применение антибактериальных и антимикотических препаратов.

1.4 Современные представления о постковидном синдроме: механизмы развития, клинические проявления, прогноз

С 2021 года появилась информация о последствиях перенесенной инфекции, обозначенных как «постковидное состояние» или «long-covid», предложенных ВОЗ и внесенных в Международную классификацию болезней (МКБ-10) [81]. При постковидном синдроме могут сохраняться симптомы, возникшие в острую фазу, могут появляться новые, при этом уровни воспалительных маркеров остаются в норме, а ПЦР-тесты на SARS-CoV-2 отрицательны.

В рекомендациях Национального института здоровья Великобритании (NICE), опубликованных в декабре 2020 года, предлагается следующая классификация: острый COVID-19 – симптомы до 4 недель; продолжающийся COVID-19 – симптомы 4–12 недель; постковидный синдром – симптомы свыше 12 недель, не связанные с другими патологиями [82].

По данным разных авторов, от 10 % до 35 % пациентов, переболевших COVID-19, а среди госпитализированных – до 85 %, страдают от ее отдаленных

последствий, обозначенных термином «постковидный синдром» [83-85, 86]. Вышеуказанная статистика обусловила актуальность изучения проблемы COVID-19 и последствий перенесенной инфекции для здоровья и, как следствие, огромный исследовательский интерес, а также большое число публикаций, посвященных данной проблеме [87].

По данным российских исследований наиболее часто встречающимися симптомами были одышка и мышечная слабость [88]. В исследовании, описанном итальянскими коллегами, были оценены наиболее распространенные последствия COVID-19 у выписанных из стационара пациентов: усталость (53,1%), одышка (43,4 %), артралгия (27,3 %) и боль в грудной клетке (21,7 %) [89].

Вне зависимости от индивидуальных особенностей, постковидный синдром характеризуется снижением качества жизни и ограничением социальных функций, требующими медицинского вмешательства [90]. Анализ предикторов и клинической картины позволил разделить пациентов на четыре основные категории [91]:

1. выжившие после тяжелого течения болезни, требовавшего пребывания в отделении интенсивной терапии;
2. пациенты с латентным дебютом инфекции, у которых впоследствии манифестировали вторичные заболевания, когнитивные расстройства или посттравматический стресс;
3. больные со стойкой утратой повседневной или профессиональной трудоспособности вследствие выраженных симптомов;
4. пациенты с субъективными жалобами, сохраняющие способность к нормальному функционированию [92].

Факторами риска длительного течения COVID-19 и развития постковидного синдрома считаются мужской пол, возраст старше 65 лет, коморбидные заболевания, снижение сатурации менее 94 %, использование ИВЛ, гормональной и биологической терапии (ингибиторы интерлейкина-6, янус-киназы и др.), низкий уровень натрийуретического пептида < 219 , высокий уровень С-реактивного белка > 114 мг/дл, лимфопения < 790 клеток/мл [93]. Ожирение

является значимым предиктором тяжелого течения как острой фазы, так и постковидного синдрома [94]. Нарушения углеводного обмена могут привести к декомпенсации сахарного диабета после COVID-19 [95].

Формирование симптомов постковидного синдрома (ПКС) связано с нарушениями со стороны как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Один из механизмов формирования нарушений опосредован имеющимися после перенесенного заболевания в межклеточном пространстве аларминами или молекулами, ассоциированными с повреждением (DAMP – damage-associated molecular pattern). Они распознаются иммунной системой (макрофагами) с формированием постковидного синдрома по типу системной воспалительной реакции, синдрома стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма [96].

Согласно систематическим обзорам, наиболее частыми симптомами постковидного синдрома являются одышка, боли в груди, снижение толерантности к нагрузкам, тахикардия, усталость, головные, мышечные и суставные боли, паросмия, парагевзия, повышенная потливость и выпадение волос [97, 98].

Синдром дыхательной недостаточности связан с нарушением функций внешнего дыхания, включающих вентиляцию, диффузию, перфузию и тканевое дыхание [99]. Одним из клинических последствий COVID-19 является ухудшение диффузионной способности легких. Степень этого нарушения, которое напрямую влияет на развитие артериальной гипоксии, оценивается с помощью измерения трансфер-фактора (DLCO). Исследованиями установлена прямая корреляция между тяжестью течения инфекции и выраженностью снижения данного показателя. Важно отметить, что у некоторых пациентов рестриктивные вентиляционные нарушения могут персистировать даже спустя 3-6 месяцев после перенесенного заболевания. По данным X. Mo et al. [100] и Y. Huang et al. [101], нарушение диффузионной способности легких в ранний период выздоровления было выявлено в 47,2 и 52,6% случаев, соответственно, тогда как вентиляционные нарушения – в 29 и 56% случаев, соответственно.

По другим данным, исследования легочной функции после перенесенного COVID-19 демонстрируют, что нарушение диффузионной способности встречается в 35-39 % случаев, тогда как рестриктивные и обструктивные изменения – в 16 % и 8 % соответственно [102-104]. Также возможно развитие дисфункции мелких дыхательных путей [105].

Повреждение альвеол связано с нарушением эндотелиально-эпителиального барьера, проникновением моноцитов, нейтрофилов и экссудата в альвеолы. Поздние стадии воспаления ассоциируются с уровнями ИЛ-6 и TGF- β , что ведет к развитию легочного фиброза [106].

Изменения в легких подтверждаются данными компьютерных томограмм (КТ), выполненной через 6-12 месяцев после COVID-19: в 50 % случаев сохраняются патологические паттерны («матовое стекло», ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы) [107].

Некоторые исследователи предполагали, что обширное поражение легких при COVID-19 может в дальнейшем привести к формированию интерстициального фиброза [108].

Исследования показывают, что в долгосрочной перспективе после перенесённой новой коронавирусной инфекции выраженные фиброзные изменения в легочной ткани не обнаруживаются [64]. Динамическое наблюдение пациентов, перенесших тяжелую вирусную пневмонию, вызванную вирусами гриппа А(H1N1) и SARS-CoV, подтверждает, что фиброзные изменения, выявленные на КТ, постепенно исчезают [109].

Согласно результатам наиболее масштабного отечественного исследования, охватившего 434 пациента, перенесших госпитализацию из-за коронавирусной пневмонии и не имевших ранее хронической патологии легких, в период от 1 до 6 месяцев после болезни наблюдались существенные функциональные отклонения. В частности, у 53% обследованных было зафиксировано снижение диффузионной способности легких (DLCO), у 29% диагностированы рестриктивные изменения: (ОЕЛ ниже нижней границы нормы), а обструктивные нарушения встречались лишь в 2% случаев [110]. Долгосрочное наблюдение (320-420 дней от начала

заболевания) за группой из 74 таких пациентов показало сохранение рестриктивных нарушений у 29,2%, тогда как снижение DLCO наблюдалось у 40,5%. Обструкция дыхательных путей в этот период была выявлена только у одного человека [111].

Характер легочных поражений после перенесенной инфекции COVID-19 варьирующ. Так, продолжающееся воспаление, даже при отсутствии вируса в организме, может провоцировать развитие тромбоза ветвей легочных артерий на более поздних этапах. В клинической практике значимым индикатором риска тромбообразования является показатель D-димера, а диагностика этого осложнения осуществляется методом КТ-ангиопульмонографии [112-114].

По данным ретроспективного многоцентрового исследования, выявлена зависимость между имеющимся у пациентов COVID-19 и развитием инвазивного аспергиллеза легких. Данное заболевание развилось у 76 из 509 пациентов. Повышенный риск заражения аспергиллами связан с нарушением целостности эпителия дыхательных путей, возникшим из-за воздействия SARS-CoV-2, что усиливает инвазию микроскопических грибов [115, 116].

К числу долгосрочных последствий COVID-19 относятся и патологические изменения в сердечно-сосудистой системе, которые могут проявляться в виде рецидивирующих нарушений сердечного ритма, нестабильности артериального давления и развития сердечной недостаточности [117, 118]. Эти изменения могут быть вызваны как прямым поражением миокарда вирусом, обладающим тропностью к рецепторам АПФ-2, так и опосредованным иммунным воспалением, что приводит к повреждению кардиомиоцитов и формированию фиброзно-жировой ткани [119-121]. У 60% пациентов миокардит сохраняется на протяжении двух и более месяцев после заболевания [122, 123].

Нарушения обоняния и вкуса являются частыми постковидными осложнениями, стойкими у многих пациентов, особенно у тех, кто перенес инфекцию без лихорадки и имеет высокие титры антител [124].

Системный характер COVID-19 обуславливает вовлечение в процесс нервной системы как в острый период, так и в долгосрочной перспективе. Частота

выявления симптомов со стороны нервной системы, по разным данным, составляет до 88% [125]. Развитие когнитивных нарушений у пациентов в постковидном периоде ассоциировано со снижением легочной функции и наличием стойких респираторных симптомов. Показатель D-димера находится в обратной зависимости от скорости психомоторной деятельности и объема воспроизводимой вербальной информации. Важно отметить, что продолжительность госпитализации и степень повреждения легочной ткани не влияют на когнитивные способности пациентов [126].

Учитывая аутоиммунные механизмы COVID-19, возможно развитие системных заболеваний в долгосрочной перспективе [127]. Влияние перенесенной НКИ на состояние иммунитета изучено недостаточно. E.A.Ghizlane et al. в одноцентровом ретроспективном исследовании (n = 589) выявлено развитие лимфоцитопении у 60,6 % пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [128]. Развитие лимфоцитопении связано с сопровождающим COVID-19 «цитокиновым штормом» [129].

У пациентов с тяжелыми формами НКИ сохраняются нарушения функции легких через 6 месяцев после стационарного лечения, что подтверждают данные КТ высокого разрешения [130, 131]. Эти изменения частично обусловлены фиброзоподобными процессами. Обсуждается роль профибротического фактора TGF- β , а также возможность применения антифибротической терапии [132-133].

TGF- β играет центральную и незаменимую роль в адекватном заживлении и восстановлении структуры поврежденной ткани. Активированные макрофаги и нейтрофилы становятся источником TGF- β , который, в свою очередь, активирует ключевые клетки репарации — фибробласты. Под действием TGF- β фибробласты начинают активно пролиферировать и синтезировать компоненты временного внеклеточного матрикса, в первую очередь фибронектин, коллагены 3 и 4 типов, протеогликаны. Этот временный матрикс выполняет критически важную функцию, служа каркасом, на котором происходит миграция и пролиферация клеток, необходимых для восстановления поврежденной структуры. Также под

действием TGF- β происходит подавление синтеза протеаз и стимуляция повышенной продукции их ингибиторов [134].

Репаративная роль TGF- β на молекулярном уровне, особенно после вирусного повреждения легких, продемонстрирована в ряде исследований. Было показано, что после гриппозной инфекции передача сигналов TGF- β активируется в эндотелиальных клетках легочных сосудов. Эта активация оказалась жизненно важной для координации восстановления сосудистой сети и обновления специализированных клеток газообмена. В экспериментальных моделях, где передача сигналов TGF- β в эндотелии была нарушена, наблюдалось затяжное повреждение и значительно ухудшенное восстановление сосудов. Это убедительно доказывает, что определенная фаза активности TGF- β не просто является нормальной частью ответа на повреждение, а представляет собой обязательное условие для полноценной регенерации легочной ткани. При нарушении регуляторных механизмов физиологический и самоограничивающийся процесс репарации может трансформироваться в неконтролируемый и прогрессирующий фиброз. Кратковременный, регулируемый сигнал TGF- β способствует заживлению, тогда как длительный, неконтролируемый сигнал в условиях хронического воспаления и измененного микроокружения смещает баланс в сторону прогрессирующего фиброза. Эта концепция контекстной зависимости является центральной для правильной интерпретации динамики уровня TGF- β в различных клинических ситуациях [135, 136].

Пациенты с сохраняющимися респираторными симптомами после COVID-19 часто нуждаются в дальнейшем лечении в условиях специализированных клиник. У 40% таких больных сохраняется одышка на протяжении более 6 месяцев, а у 76% госпитализированных остаются патологические изменения в легких на КТ в течение 6-12 месяцев [137-139].

COVID-19 требует восстановительного лечения у 70% пациентов, особенно после среднетяжелых и тяжелых форм заболевания. Даже больные с легким течением инфекции нередко сталкиваются с повышенной утомляемостью [140].

Более половины выздоровевших жалуются на снижение толерантности к физическим нагрузкам, а 21% нуждается в кислородной поддержке. Около 17% остаются прикованными к постели после выписки. Эти пациенты требуют реабилитации или восстановительного лечения в зависимости от тяжести состояния для нормализации функций и предотвращения инвалидизации [141-143].

1.5 Современный взгляд на подходы к восстановлению пациентов после новой коронавирусной инфекции

Считается, что первые два месяца после COVID-19 являются «терапевтическим окном», оптимальным для восстановления дыхательной функции. Цель восстановительного лечения в этот период — устранить нарушения в системе дыхания, улучшить кислородный обмен в тканях, повысить переносимость нагрузок, стабилизировать психоэмоциональный фон и восстановить активность пациента в повседневной жизни [144].

Реабилитация пациентов, перенесших НКИ, регламентируется в России рядом документов, включая Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. № 788н, методические рекомендации Минздрава РФ и временные руководства по реабилитации при COVID-19 [145, 12]. Можно считать обоснованным использование принципов, изложенных в данных документах, при проведении восстановительного лечения пациентов, перенесших НКИ, в условиях санаторно-курортных учреждений.

Методы восстановительного лечения включают антигипоксическую терапию, стимулирование регенерации легочной ткани, иммунокоррекцию, улучшение альвеолокапиллярного транспорта, а также коррекцию астенических, тревожно-депрессивных и иммуносупрессивных состояний.

Главные задачи восстановительного лечения в пульмонологической практике – регрессия обратимых и стабилизация необратимых изменений в легких, восстановление функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, психологического статуса и трудоспособности [147]. При разработке программ лечения следует учитывать основные аспекты патогенеза, приводящие к поражению органов и систем, в частности тромбообразование и изменение реологических свойств крови.

Применение прон-позиции способствует вовлечению в акт дыхания ранее плохо вентилируемых участков легких за счет их расправления, что улучшает общую альвеолярную вентиляцию. Вместе с тем, длительное пребывание в таком положении провоцирует развитие адинамии и слабости скелетной и дыхательной мускулатуры, что, в свою очередь, обуславливает необходимость включения в план дополнительных лечебных мероприятий [148].

Проблемы адинамии и мышечной атрофии помогают решить занятия лечебной физкультурой и дыхательной гимнастикой [12].

Эффективное восстановительное лечение пациентов после НКИ требует индивидуализированного подхода, основанного на оценке совокупности факторов. К ним относятся: характер и степень органических нарушений, напрямую зависящие от тяжести инфекционного процесса и масштаба повреждения тканей; наличие ятрогенных последствий, обусловленных как лекарственной терапией (например, кардиотоксические эффекты), так и медицинскими вмешательствами (в частности, после трахеостомии); декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний; а также текущее психоэмоциональное состояние пациента.

Таким образом, универсальный план восстановления практически невозможен, и эффективным представляется индивидуальный подход, который учитывает все выявленные у пациента нарушения и позволяет определить наиболее действенные, патогенетически обоснованные методы [149].

В последние годы легочная реабилитация стала важным дополнением к медикаментозной терапии при заболеваниях легких. Изначально методы были разработаны для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, но со

временем их начали применять и для других легочных заболеваний [150]. Учитывая, что доминирующая симптоматика постковидного синдрома связана с дыхательной системой, восстановительные программы для пациентов после НКИ должны включать методы легочной реабилитации и быть адаптированы для санаторно-курортных учреждений [151].

Основные задачи восстановления дыхательной системы при COVID-19 включают устранение очагов воспаления, улучшение бронхиальной проходимости, восстановление равномерной вентиляции легких и коррекцию дисбаланса между вентиляцией и кровотоком. Немаловажны также тренировки дыхательной мускулатуры, усиление дренажной функции бронхов, профилактика раннего закрытия дыхательных путей и стабилизация газообмена с минимальной нагрузкой на компенсаторные механизмы [152-154].

Своевременное начало восстановительного лечения является ключевым фактором в минимизации негативных последствий заболевания. Комплексный подход к лечению ускоряет регресс патологических изменений, снижает риск стойкой утраты трудоспособности и способствует скорейшей социальной и бытовой реинтеграции пациента [153].

Комплексная лечебная программа при легочных заболеваниях включает дыхательные упражнения, элементы йоги, звуковую и дренажную гимнастику, постуральный дренаж, гипоксически-гиперкапнические тренировки и магнитотерапию. Согласно мнению реабилитологов, физические упражнения являются дополнением к основной терапии и могут применяться на II и III этапах реабилитации [155], а также актуальны при проведении санаторно-курортного лечения для пациентов после НКИ.

COVID-19 поражает преимущественно дистальные отделы легких, что требует адаптации стандартных лечебных программ. Тренировки инспираторных мышц, обучение правильному дыханию и использование велотренажеров способствуют восстановлению дыхания. Важно учитывать показатели гиперкапнии, сатурации и мониторировать их на всех этапах упражнений [156].

Массаж грудной клетки стимулирует мукоцилиарный клиренс, способствуя продвижению секрета из мелких бронхов в более крупные. В свою очередь, лечебная физкультура, включая дыхательную гимнастику, направлена не только на нормализацию механики дыхания, но и на системное воздействие. Активация крупных мышечных групп улучшает периферическое кровообращение и повышает общую физическую выносливость. Использование разнонаправленных лечебных методик помогает в более короткий срок улучшить качество жизни пациентов и вернуть к привычному образу жизни [157].

Рациональный выбор лечебных методов должен учитывать как длительность восстановительного процесса, так и функциональные возможности пациента. Комплекс мероприятий следует подбирать с учетом выраженности нарушений в дренажной функции бронхов, вентиляционно-перфузионных отношениях, физическом и психическом здоровье пациента. Это позволяет достигнуть наибольшего эффекта в восстановлении качества жизни больных [158].

Проведение комплексного восстановительного лечения является наиболее целесообразным в условиях климатических курортов. Такая среда позволяет в полной мере использовать доступные методы климатотерапии, в частности аэротерапию и воздействие морского воздуха. Данные процедуры способствуют оптимизации газообмена, повышению сатурации и нормализации окислительно-восстановительных процессов в тканях.

Санаторно-курортные учреждения имеют наибольшие возможности для организации эффективного восстановительного лечения при условии надлежащей подготовки и направления пациентов по показаниям [159].

Преимуществами лечения на курорте являются изменение привычной среды, психологическая поддержка и обучение пациентов, использование природных факторов и возможность составления индивидуального комплекса восстановительных мероприятий.

На климатических курортах основой лечения является климатотерапия. Больным с заболеваниями органов дыхания, к которым теперь относятся и

пациенты, перенесшие НКИ с поражением легких, целесообразно проходить санаторно-курортное лечение на климатических курортах, расположенных в зоне лесов, гор, приморских берегов [160]. Южный берег Крыма – курорт с сухим субтропическим климатом, отличается уникальным сочетанием горного и морского климата, давно известен как курорт для лечения больных с БОД.

Основой лечебного воздействия климата морского побережья выступает высокий уровень аэроионизации и содержание гидроаэрозолей с включением натрия, брома, кальция и магния. Данная естественная аэротерапия не только улучшает респираторную механику (бронхиальную проходимость и вентиляцию), но и благоприятно сказывается на гемодинамике, вызывая урежение сердечного ритма и разгрузку малого круга кровообращения, а также стимулируя метаболизм [161]. В условиях Южного берега Крыма (ЮБК) лечебное действие потенцируется фитонцидной активностью местной флоры (кипарисы, кедры, сосны), что поддерживает высокую ионизацию среды. Сформированный таким образом уникальный микроклимат является приоритетным фактором в лечении пульмонологических больных [160].

Подводя итоги, можно отметить, что за последние годы количество случаев заболеваний дыхательной системы значительно увеличилось из-за новой коронавирусной инфекции – SARS-CoV-2, чаще всего сопровождающейся поражением легочной ткани, которое может сохраняться длительное время. Период восстановления после НКИ оказался более длительным и сложным, в сравнении с другими респираторными инфекциями. Изучение данного состояния позволило определить новую клиническую форму – постковидный синдром, особенности проявления которого, его фенотипы, методы профилактики, риски прогрессирования до сегодняшнего дня ставят задачи перед исследователями.

Очевидным является и тот факт, что меры по борьбе с острым, порой крайне агрессивным течением острого периода НКИ, наложили свои отпечатки на формирование постковидного синдрома. Роль ятрогенного влияния не менее агрессивна, чем влияние самого SARS-CoV-2. Для восстановления функций и возвращения к активной жизни необходимы специфические лечебные программы,

реализация которых в условиях климатических курортов представляется наиболее эффективной и актуальной для данной группы пациентов.

Разработка целенаправленной программы восстановительного лечения для санаторно-курортных учреждений с учетом особенностей состояния пациентов после новой коронавирусной инфекции с поражением легких является востребованным перспективным направлением [162].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ, МЕТОДОЛОГИЯ РАБОТЫ

2.1. Общая методология работы

Диссертационная работа проводилась на клинической базе научно-исследовательского отдела пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», г. Ялта, в рамках научно-исследовательской работы «Комплексная респираторная терапия в программе санаторно-курортной реабилитации больных пульмонологического профиля в современных условиях», включающая разработку «Программы санаторно-курортного этапа медицинской реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19» (2021-2023 гг.). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ГБУЗ РК «АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», г. Ялта, от 19.05.2022 г.

Научная работа спланирована и выполнена в соответствии с требованиями к проведению научных медицинских клинических исследований. Работа носила характер проспективного, когортного, открытого, контролируемого, клинического, одноцентрового исследования.

В исследование включено 370 больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, поступивших на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова». Пациентами являлись жители Крыма, а также других регионов РФ.

Диагноз «Состояние после COVID-19», имеющий код по МКБ-10 U 09.9, подразумевающий наличие постковидного синдрома, выставлялся согласно Временным методическим рекомендациям «Медицинская реабилитация при

новой коронавирусной инфекции «COVID-19» (версия 3, 01.11.2022) (утв. Минздравом России) [12].

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет (включительно), перенесенная в анамнезе новая коронавирусная инфекция COVID-19 с поражением легких, наличие симптомов постковидного синдрома, планируемый курс санаторно-курортного лечения – от 18 до 21 дня, наличие подписанного пациентом информированного согласия (утвержденного Этическим комитетом ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова»).

Критерии невключения: наличие острых интеркуррентных или обострение хронических сопутствующих заболеваний на момент поступления, стандартные противопоказания к санаторно-курортному лечению.

Критерии исключения: развитие острых интеркуррентных или обострение хронических сопутствующих заболеваний, фактическая длительность санаторно-курортного лечения менее 18 дней, отзыв пациентом информированного согласия.

Представлена характеристика больных, поступивших на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии АНИИ им. И.М. Сеченова, перенесших НКИ, на основании клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования. Дана иммунологическая характеристика представленных больных. Описана внутренняя картина болезни по опросникам качества жизни (SF-36 и EQ-5D) и психологическим тестам (шкала оценки усталости FAS, шкала тревоги/депрессии HADS). По разработанной методике определен восстановительный потенциал.

Эффективность санаторно-курортного лечения оценивалась по динамике клинических проявлений, объективных данных, лабораторных и функциональных показателей, результатов опросников, а также с помощью специально разработанных показателей эффективности (показателя восстановительного потенциала и интегрального индекса эффективности).

Для оценки эффективности отдельных методов воздействия был проведен кластерный анализ, который позволил выделить основные синдромы,

характеризующие состояние пациентов, и проследить изменения в их выраженности в группах с различными схемами восстановительного лечения.

Исследование психоэмоционального состояния проводилось при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, шкалы оценки усталости FAS. Качество жизни пациентов оценивалось по опросникам SF-36 и EuroQoL-5D (EQ-5D).

Оценен отдаленный результат восстановительного лечения спустя 6 месяцев после выписки путем рассылки писем с рядом вопросов и опросников.

Дизайн и этапы исследования отражены в рисунке 2.1.

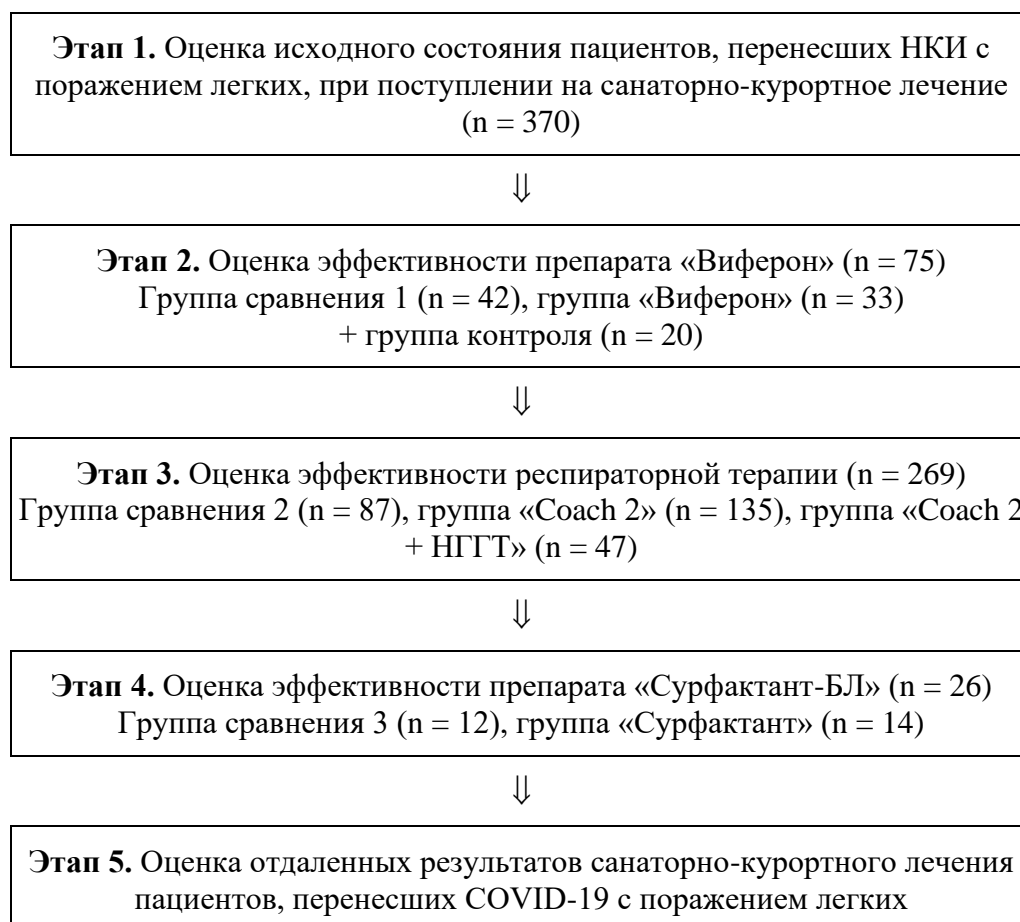


Рисунок 2.1 – Этапы исследования.

2.2. Материал исследования

Под наблюдением находилось 370 пациентов, перенесших НКИ с поражением легких, получивших курс санаторно-курортного лечения на ЮБК. При поступлении и при выписке из отделения пульмонологии «АНИИ им. И.М. Сеченова» пациентам проводилось комплексное обследование, включающее клиническое, лабораторное и функциональное исследования.

Средний возраст всех пациентов в группе исследования составил $59,84 \pm 9,74$ года. Гендерное соотношение было в пользу женщин: 275 (74,32%), мужчин – 95 (25,68%).

Время после перенесенного COVID-19 до поступления в клинику института составило 193 ± 145 дня. 266 (71,89%) пациентов проходили лечение острого периода заболевания в стационарных условиях. Наличие НКИ подтверждалось положительным ПЦР-тестом на наличие генетического материала SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носо- и/или ротоглотки у 253 (68,38%) человек, в остальных случаях диагноз устанавливался на основании совокупности эпидемиологических, клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

Для оценки уровня иммунологических показателей дополнительно была отобрана группа контроля из 20 практически здоровых, непривитых от НКИ людей, не переносивших COVID-19.

2.3. Методы исследования

Комплексное обследование больных при поступлении на санаторно-курортное лечение проведено в соответствии с приказом МЗСР РФ от 22 ноября 2004 г. N 212 «Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным с болезнями органов дыхания» и Временными методическими рекомендациями

«Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022)» [163, 12].

При проведении восстановительного лечения пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, мы опирались на следующие документы: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2022 года N 727н «О внесении изменений в Порядок организации медицинской реабилитации взрослых, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. N 788н», Федеральный закон от 4 августа 2023 г. № 469-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "О природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах", временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)», временные методические рекомендации Минздрава России «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022)» [12, 15, 145, 164].

При поступлении в клинику устанавливался факт наличия перенесенной НКИ в анамнезе, уточнялись сопутствующие заболевания.

Анамнестические данные включали время появления симптомов НКИ и установления факта поражения легких, наличие изменения обоняния, результаты ПЦР-теста, IgM и IgG на SARS-CoV-2, выраженность одышки в остром периоде заболевания, длительность госпитализации, необходимость респираторной поддержки, лечебные мероприятия (использование прон-позиции, антибактериальных, противовирусных, противогрибковых и антитромботических препаратов, системных глюкокортикостероидов, моноклональных антител), стаж курения и работы во вредных условиях.

Клиническое обследование.

Всем больным проведено комплексное клиническое обследование.

Оценивалось состояние кожных покровов, форма грудной клетки, характер перкуторного звука над легочными полями, характер дыхания, наличие хрипов, размеры печени и наличие отеков.

Фиксировалась частота дыхания за одну минуту, пульс, величина артериального давления, сатурация.

Согласно методике, все описательные характеристики любого качественного показателя кодировались в баллах: 0 – отсутствие отклонений от нормы, 1 – отклонения незначительные, 2 – отклонения умеренные, 3 – отклонения значительные, 4 – резко выраженные отклонения. Баллы заносились в тематические карты и затем переносились в базу данных [165].

Лабораторное исследование.

Общий анализ крови проводился на анализаторе Sysmex XP-300 и включал в себя определение количества гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, среднего корпускулярного объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, тромбоцитов, лейкоцитов. Определение процентного содержания нейтрофилов (палочкоядерных, сегментоядерных, эозинофилов, базофилов), лимфоцитов, моноцитов проводилось методом микроскопии. Методом Вестергрена определялась скорость оседания эритроцитов.

Среди биохимических показателей при помощи анализатора Microlab 300 исследовались уровни общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина (общего, прямого и непрямого), гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, альфа-амилазы, креатинкиназы, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка, ревматоидного фактора, железа, калия, кальция, фосфора, магния.

Выделенной группе из 75 человек (дополнительно – 20 человек из группы контроля) был произведен забор крови для определения иммунологических показателей методом ИФА с использованием наборов ELISA фирмы RayBiotech

для ИЛ-7, ELISA от Enzo Life Sciences для эндотелина-1, ELISA от Thermo Fisher Scientific для ИЛ-6, VEGF-A, TGF- β 1.

Общий анализ мочи выполнялся с помощью урометра для измерения относительной плотности, анализатора DocUReader 2 pro для определения биохимических показателей (рН, белка, глюкозы, кетоновых тел, уробилина, нитритов, реакции на кровь), микроскопа Altani (Россия) для подсчета клеточных элементов (эпителиоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров). Физические свойства оценивались визуально.

Функциональные методы обследования включали спирографию, электрокардиограмму, определение сатурации.

Спирометрия выполнялась на аппарате Quark PFT итальянской фирмы COSMED с соблюдением необходимых требований ATS. Регистрировались следующие показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), модифицированный индекс Тиффно – индекс Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ), пиковая объемная скорость (ПОС), средняя объемная скорость на уровне 25-75% ФЖЕЛ, максимальная объемная скорость на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅), резервный объем выдоха (РО_{выд}), емкость вдоха (ЕВ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ) [166]. Показатели выражались в процентах от должных величин.

Электрокардиография проводилась на 12-канальном аппарате CARDIOVIT швейцарской компании SCHILLER. Оценивались количественные показатели: длительность интервалов RR, RQ, QRS, QRST.

Сатурация измерялась пульсоксиметром Армед YX301.

Переносимость физических нагрузок определялась с помощью 6-минутного шагового теста до и после курса лечения. Исключение составляли пациенты с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, препятствующими выполнению пробы. Методика состоит в измерении расстояния, пройденного за 6 минут, в своем спокойном темпе. До и после теста измерялась сатурация и пульс, а также оценивалась одышка с помощью шкалы Борга [167, 168].

Для оценки состояния пациентов и контроля эффективности реабилитационных мероприятий в работе был использован ряд опросников, рекомендованных Временными методическими рекомендациями по медицинской реабилитации после COVID-19 [12].

Шкала для оценки одышки mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) состоит из 5 утверждений, из которых пациенту предлагается выбрать одно, наиболее близко описывающее его степень тяжести одышки: от 0 ("я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке") до 4 ("у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь") [169].

Шкала одышки BDI/TDI состоит из двух частей. BDI (Baseline Dyspnea Index, исходный индекс одышки) – включает оценку функциональных нарушений, трудностей в выполнении повседневных задач и степени необходимых усилий до лечения. Каждый из этих показателей оценивается от 0 (выраженное) до 4 баллов (отсутствие изменений), то есть общее число баллов по шкале BDI может составить от 0 (максимальная выраженность одышки) до 12 (нет одышки). TDI (Transition Dyspnea Index, динамический индекс одышки) – оценивает изменение указанных выше показателей по сравнению с исходным уровнем. Эта шкала помогает оценить динамику одышки на фоне лечения [170].

Диаграмма цены кислорода (Oxygen Cost Diagram, OCD) – это 100-миллиметровая вертикальная визуально-аналоговая шкала с перечнем 13 видов физической активности, который расположен вдоль линии, отражающей возрастание потребности в кислороде, начиная от состояния сна (самая нижняя точка) до ходьбы в гору в быстром темпе (самая верхняя точка). Пациент отмечает на вертикальной линии уровень физической активности, вызывающий одышку. Балльную оценку одышки получают, измерив в миллиметрах расстояние от нижней точки линии до отметки [171, 172].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) состоит из двух частей, содержащих по 7 вопросов и по 4 варианта ответов для каждого. Каждому ответу

присвоены баллы от 0 до 3, которые суммируются отдельно для каждой части. Результат от 0 до 7 баллов трактуется как норма, от 8 до 10 баллов – как субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [173].

Шкала оценки усталости FAS состоит из 10 вопросов; из них 5 вопросов отражают психический и 5 – физический компонент усталости. На каждый вопрос предполагается 5 вариантов ответов по шкале Likert от 1 до 5. Значения по опроснику могут колебаться от 10 до 50 баллов. Чем выше балл, тем выше степень усталости. При показателе 22 балла и выше, можно говорить о наличии у пациента синдрома хронической усталости [174, 175].

Опросник SF-36 применяется для оценки качества жизни. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическая активность (ФА – отражает степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок), роль физических проблем (РФП – влияние физического здоровья на повседневную ролевую деятельность (работу, повседневных обязанностей)), сила боли (СБ – влияние боли на активность пациента), общее здоровье (ОЗ – оценка своего состояния здоровья пациентом в настоящий момент), жизнеспособность (ЖС – ощущение полноты сил и энергии), социальная активность (СА – отражает, насколько состояние пациента ограничивает его социальную активность), роль эмоциональных проблем (РЭП – предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности) и психическое здоровье (ПЗ – характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций). Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни [176].

Опросник EQ-5D разработан для простой и быстрой оценки качества жизни пациентов с любыми нозологическими формами. Состоит из 6 разделов, которые

позволяют описать проблемы, связанные с подвижностью, уходом за собой, привычной повседневной деятельностью, оценкой возможности пациента в работе, в том числе по дому, в его участии в делах семьи, проведении досуга; определить наличие боли или дискомфорта, а также отдельных психологических проблем на индивидуальном уровне, сравнить текущий уровень здоровья с таковым за последние 12 месяцев. Каждый раздел оценивается в зависимости от степени выраженности проблемы: 1 – нет нарушений, 2 – есть умеренные нарушения, 3 – есть выраженные нарушения [177, 178].

Для определения выраженности болевого синдрома применялась визуальная аналоговая шкала. Инструмент представляет собой графический отрезок длиной 100 мм, ограниченный полярными точками: от «боли нет» до «максимально возможная боль». В ходе тестирования пациент фиксировал уровень своих ощущений отметкой на линии. Полученный результат конвертировался в процентный показатель (от 0 до 100%). Окончательное суждение о степени интенсивности боли выносилось на основании сопоставления субъективной оценки пациента с объективными данными клинического и инструментального обследования [179].

Рейтинг состояния здоровья представляет собой шкалу, похожую на термометр, на которой наилучшее состояние здоровья обозначено цифрой 100, а наихудшее – цифрой 0. Пациенту необходимо провести линию от квадрата внизу до той точки на шкале, которая соответствует состоянию его здоровья на сегодняшний день.

2.4 Оценка эффективности санаторно-курортного лечения

Проанализирована эффективность санаторно-курортного лечения по стандартным методам оценки результата лечения, принятых для клинических

исследований, сравнение произошедшей динамики отдельных показателей исследования.

Для оценки эффективности восстановительного лечения на санаторно-курортном этапе больных после НКИ разработаны специализированные показатели: показатель восстановительного потенциала и интегральный индекс эффективности. Учитывалась динамика 32 параметров, отобранных с учетом особенностей патологических изменений у пациентов с постковидным синдромом. Подробно алгоритм оценки эффективности санаторно-курортного лечения пациентов, перенесших НКИ, описан в главе 3.

Для выявления стойкости достигнутого эффекта реабилитации санаторно-курортного этапа проводилось изучение отдаленных результатов, путем анкетирования пациентов. Для этого через 6 месяцев после выписки всем пациентам отправлялись письма с анкетой и опросниками. Анкета включала следующие вопросы: самочувствие (на том же уровне, ухудшилось, улучшилось), одышка, утомляемость, кашель, головокружение, нарушение памяти, обоняния, перенесенные ОРВИ, приверженность к выполнению дыхательной гимнастики, уровень одышки по шкале mMRC, качество жизни по опроснику EQ-5D, усталость по шкале усталости FAS, уровень боли по визуальной аналоговой шкале, здоровья – по рейтингу состояния здоровья.

2.5 Методы санаторно-курортного лечения

Санаторно-курортное лечение пациентов было представлено комплексом мероприятий, включающих медикаментозную терапию, образовательные программы, регламентацию санаторно-курортного режима, климатотерапию, респираторную терапию, лечебную физкультуру, физиотерапию.

Организация режима дня и питания.

Во время санаторно-курортного лечения пациенты имели достаточно времени на полноценный ночной сон и отдых в послеобеденное время. Организовывалось полноценное сбалансированное лечебное питание с нормальным содержанием белков, жиров, углеводов, обогащенное витаминами и микроэлементами, гипоаллергенное.

Климатотерапия.

Лечение больных осуществлялась на климатическом курорте Ялта, ЮБК. Срок лечения составлял от 18 до 21 дня. Так как исследуемая группа пациентов была представлена в основном жителями Крыма, длительного времени для акклиматизации не требовалось. Однако, первые 2-3 дня проходил период адаптации к новым условиям санаторно-курортной жизни (бытовым, климатическим, изменениям в питании и т. д.), в этот период пациенты проходили все первичные обследования.

Аэротерапия является основой климатотерапии, применяемой во все сезоны года. Метод включает в себя аэрофитотерапию (вдыхание летучих веществ хвойных растений), аэроионотерапию (воздействие ионизированного воздуха у воды) и прием воздушных ванн. Специфика морской аэротерапии заключается в насыщении организма озоном и микроэлементами (натрием, калием, магнием, йодом). Сочетание лечебных факторов с визуальной эстетикой ЮБК и прогулками оказывает выраженное положительное воздействие на центральную нервную систему, улучшая психоэмоциональное состояние пациентов [180-183].

Морские купания представляют собой метод климатотерапии, актуальный для теплого времени года. Механизм терапевтического действия обусловлен совокупностью четырех факторов: физического (температурный режим), химического (насыщенность воды солями и органикой), механического (воздействие давления и волн) и радиационного (солнечная активность). В результате комплексного воздействия оптимизируется метаболизм, улучшается функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем, стабилизируется психоэмоциональный фон. Больным было рекомендовано начинать морские

купания при температуре воды 21-22° с окунаний в первые 2-3 дня, с постепенным увеличением длительности пребывания в морской воде [184].

Ароматерапия.

Ароматерапия проводилась природными концентрациями паров эфирных масел крымских растений лаванды узколистной, розмарина лекарственного и шалфея лекарственного. Эфирное масло лаванды узколистной проявляет противовирусную активность, стимулирует иммунитет, обладает противовоспалительными и обезболивающими свойствами, оказывает выраженное седативное действие на больных с функциональными расстройствами нервной системы, улучшает память, уменьшает тревожность, улучшает настроение, снижает повышенный уровень кортизола, положительно влияет на гемодинамику головного мозга, улучшает внимание и память, оказывает стимулирующее и тонизирующее действие на больных с функциональными расстройствами нервной системы [185, 186]. Эфирное масло шалфея оказывает анальгетическое, тонизирующее, спазмолитическое, мочегонное, отхаркивающее и иммуностимулирующее действие, являются одним из наиболее эффективных бактериостатиков, уменьшает тревожность, улучшает самочувствие [187, 188]. Главный компонент эфирного масла розмарина – моноциклический терпен 1,8-цинеол – проявляет отхаркивающие, бронхорасширяющее, противокашлевое, муколитическое противовоспалительное действие, улучшает мукоциллиарную и дыхательную функции, эффективно при диспепсии, тошноте и рвоте [189]. Методика проведения процедур: в кабинете ароматерапии при помощи фитогенератора (производство ООО «Аэромед», Россия; РУ № ФСР 2007/00078 от 25.08.2016) создавалась природная концентрация летучих компонентов эфирных масел, составляющая 1 мг/м³. Длительность процедур – 20 минут. Процедуры проводились ежедневно, до полуденного отдыха, в положении сидя. Курс – 10 процедур [190].

Фитотерапия.

Использовался фиточай, разработанный лабораторией ароматических и лекарственных растений Федерального государственного бюджетного

учреждения науки «Никитский ботанический сад — Национальный научный центр Российской академии наук».

В состав фиточая были включены: цветки календулы лекарственной, цветки ромашки аптечной, трава душицы обыкновенной, лист мать-и-мачехи, лист шалфея лекарственного, корень солодки, семена фенхеля, корневища с корнями девясила высокого. Водный настой фитокомпозиции готовился ежедневно из расчета на одного пациента 7 г смеси на 150 мл кипятка в течение 30 минут на водяной бане с последующим отцеживанием. Объем полученного настоя доводился кипяченой водой до 150 мл. Пациентам назначался в теплом виде по 150 мл 1 раз в день за 30 минут до приема пищи в течение 10-14 дней [191, 192].

Респираторная терапия.

К методам респираторной терапии относятся ингаляции лекарственных препаратов (бронхолитических, муколитических, противовоспалительных), тренировки диафрагмального дыхания, высокочастотная осцилляция грудной клетки, нормобарические гипоксически-гиперкапнические тренировки (НГГТ) и использование индивидуальных дыхательных тренажеров с сопротивлением на входе или выдохе.

Целью ингаляционной терапии у реконвалесцентов коронавирусной пневмонии была ликвидация остаточных изменений в крупных и мелких дыхательных путях. Для проведения ингаляций использовались компрессорные ингаляторы (производство «ПАРИ Медиктехник ГмбХ», Германия; РУ № ФСЗ 2010/08158 от 04.05.2017). Применение медикаментозных препаратов осуществлялось в зависимости от патологических синдромов.

Выделенная группа, состоящая из 14 пациентов, получала ингаляции препарата «Сурфактант-БЛ» (производство ООО «Биосурф», Россия; РУ № ЛС-001090 от 11.08.2011). Для ингаляций использовался компрессионный небулайзер с величиной диспергируемых частиц 2-3 микрона и экономайзером. Непосредственно перед процедурой флакон (25 мг) разводился 2,5 мл теплого (37°C) 0,9%-ного раствора натрия хлорида для инъекций, затем дополнительно вводилось еще 2,5 мл натрия хлорида, до достижения объема 5 мл. Перед

ингаляцией эмульсии сурфактанта проводилась ингаляция бронхолитического препарата, а также тщательная санация трахеобронхиального дерева (вибромассаж, постуральная терапия, дыхательная гимнастика). Полный курс составлял 8 ингаляций.

Галотерапия с помощью галоингалятора «Галонерб» (производство ООО «Аэромед», Россия; РУ № ФСР 2007/00110 от 25.08.2016) основана на создании сухой высокодисперсной аэрозоли натрия хлорида, способствующей улучшению эвакуации мокроты из бронхиального дерева, снижению гиперреактивности и уменьшению выраженности воспалительного процесса в слизистой бронхов [193].

Высокочастотная осцилляция органов грудной клетки: процедура проводилась с помощью аппарата VEST (The Vest Airway Clearance System, производство «Хилл-Ром Сервисиз Прайвит Лимитед», США; РУ № ФСЗ 2009/03829 от 27.11.2013), состоящего из надувного жилета, к которому подключен генератор воздушного давления. Генератор циклично нагнетает и выпускает воздух из жилета. Создается принудительная экскурсия грудной клетки за счет сжатия и расслабления межреберных мышц. Частота вибрации и уровень давления регулируются с помощью настройки прибора. Процедура проводится до еды или через несколько часов после. Частота осцилляции составляет от 1 до 20 Гц; давление – от 1 до 12 Бар, длительность тренировки от 10 до 20 минут, 10 сеансов на курс.

Тренировки диафрагмального дыхания заключались в формировании правильного паттерна диафрагмально-релаксационного типа дыхания с помощью использования тренажеров биологической обратной связи по методике Сметанкина (производство ООО «Биосвязь», Россия; РУ № ФСР 2008/03995 от 25.12.2020). Длительность тренировки – 10-15 минут, курс состоял из 12 занятий [194].

Дыхательные тренажеры (мотивирующий вдох спирометр) Coach 2 (производство «Смитс Медикал Эй-Эс-Ди, Инк.», США; РУ № ФСЗ 2011/10766 от 13.10.2011) способствуют усилению коллатеральной вентиляции, увеличению

времени постоянства «альвеолярной открытости», устранению воздушных ловушек и ателектазов, мобилизации накопившегося секрета. Тренажеры использовались пациентами самостоятельно, предварительно проводился подробный инструктаж по методике применения тренажера. На протяжении всего курса прибывания в отделении пациенты занимались с тренажером за 30 минут до еды, 3 раза в день по 15 вдохов.

НГГТ проводились с помощью лечебно-диагностического комплекса «Карбоник» (производство ООО НПК «Карбоник», Россия; РУ № ФСР 2009/05033 от 10.06.2009). Гиперкапническая гипоксия создавалась за счет вдыхания последней (альвеолярной) порции выдохнутого воздуха, в котором уже содержится повышенная концентрация углекислого газа и пониженное количество кислорода (возвратное дыхание). Благодаря этой процедуре рефлекторно повышается дыхательный объем, увеличивается частота сердечных сокращений, повышается минутный объем кровообращения, происходит выброс из депо эритроцитов, интенсифицируется эритропоэз.

Перед первой процедурой рекомендовано проведение спирометрии с определением минутного объема дыхания. Затем непосредственно на лечебно-диагностическом комплексе запускается программа газоанализа и индивидуального подбора режима тренировок.

Тренировки следует проводить натощак или через 2-3 часа после приема пищи, при АД не выше 150/100 мм р. ст. Режим дыхания должен быть ровным, спокойным, без усилий и задержек. Дыхание через тренажер может сопровождаться легким дискомфортом в виде ощущения нехватки воздуха, которое легко компенсируется увеличением глубины дыхания.

Процедуру начинают с минимального дыхательного объема мертвого пространства 500 мл и минимального времени тренировки, постепенно доводя длительность сеанса до 20 минут. Переходить на другой уровень с более высоким значением дыхательного объема мертвого пространства и гиперкапнической гипоксии следует только после полноценной переносимости 20 минутной

тренировки без неприятных ощущений и неблагоприятной реакции со стороны АД (увеличение не более чем на 20%).

Курс тренировочных занятий составлял 10 процедур [195-197].
Медикаментозная терапия.

По индивидуальным показаниям применялись муколитики и мукоурегуляторы, противовоспалительные и бронхолитические средства, пробиотики, глюкокортикостероиды, непрямые антикоагулянты, N-ацетилцистеин.

Выделенная группа, состоящая из 33 пациентов, получала иммуномодулирующее средство «Виферон» (интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный): суппозитории ректальные (производство ООО «ФЕРОН», Россия; РУ № Р N000017/01 от 06.10.2010) по 1000000 МЕ 2 раза в день и мазь (РУ № Р N001142/01 от 06.11.2007) эндоназально 5000 МЕ 4 раза в день на протяжении 10 дней.

Лечение сопутствующей патологии проводили соответственно установленным стандартам. Чаще других из сопутствующих заболеваний, требующих регулярного использования медикаментозных средств, были гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет.

2.6 Технология работы с медико-научной информацией и математические методы обработки результатов исследования

Для статистической обработки материала использовались программные продукты Statistica 12.0 и инструмент «Описательная статистика» в EXCEL.

Вся первичная медицинская информация (история болезни, результаты специальных исследований) заносилась в тематические карты, затем в компьютерную базу данных. При выборе статистических методов

руководствовались поставленными задачами и требованиями к обработке медицинских данных [198, 199].

Нормальность распределения количественных показателей в выборках оценивалась с помощью коэффициентов асимметрии и эксцесса, отражающихся в инструменте «Описательная статистика» в EXCEL. Путем сравнения полученных результатов с должествующими для выборок с нормальным распределением делался вывод о соответствии данного распределения нормальному. Нормальное распределение имеет значение эксцесса 3. Асимметрия количественно определяет отсутствие симметрии распределения относительно среднего значения. Как правило, значения асимметрии, которые находятся в пределах ± 1 от асимметрии нормального распределения, указывают на достаточную нормальность для использования параметрических тестов.

В случаях, когда распределение было отличным от нормального, для оценки достоверности различий показателей до и после лечения использовались непараметрические критерии: Т-критерий Вилкоксона для связанных выборок (до и после лечения внутри группы) и U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок (сравнение динамики показателей между группами). Для выборок с нормальным распределением определялся t-критерий Стьюдента. Оценка достоверности различий частоты встречаемости признака в группах проводилась по критерию Макнемара.

Вариационный анализ исследуемых параметров проводили с определением среднего значения (M), среднего квадратического отклонения (σ), медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Для качественных переменных применили частотный анализ.

С помощью программного продукта Statistica 12.0 для показателя восстановительного потенциала был проведен статистический анализ с использованием коэффициента альфа Кронбаха. Для оценки практической значимости различий интегрального индекса эффективности был рассчитан размер эффекта по Коэну. Для метода оценки эффективности лечения был

проведен ROC-анализ с определением порогового значения интегрального индекса эффективности, определена чувствительность и специфичность.

Проводились кластерный и корреляционный анализы.

Суть кластерного анализа заключается в распределении объектов и признаков на группы, обладающие внутренней схожестью (кластеры). Этот метод помогает классифицировать и выявлять скрытую структуру данных. Ключевое преимущество подхода состоит в его многомерности: группировка осуществляется не по единственному критерию, а на основе комплексного набора характеристик. Для описания состояния пациентов применялся кластерный анализ методом Уорда, в качестве меры использовалось эвклидово расстояние. Для уравнивания вклада каждой переменной в дерево классификации проводилась стандартизация переменных. В итоговом дереве расстояние между переменными нормализовалось на 100% [200].

Корреляционный анализ осуществляли с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Сила коэффициента корреляции интерпретировалась следующим образом: $\pm 0,01 - \pm 0,29$ – слабая, $\pm 0,3 - \pm 0,69$ – умеренная, $\pm 0,7 - \pm 1,0$ – сильная [201].

Критерием статистической значимости оценок служил уровень с указанием вероятности ошибочной оценки (p). Оценки считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

АЛГОРИТМ ОЦЕНКИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА И ЭФФЕКТИВНОСТИ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ

Важный аспект работы учреждения, занимающегося восстановительным лечением, состоит в определении прогноза и потенциальных возможностей восстановления здоровья с учетом возможной обратимости функциональных нарушений и индивидуальных особенностей пациента. Для пациентов, перенесших НКИ с поражением легких, на базе «АНИИ им. И.М. Сеченова» были разработаны специализированные показатели оценки эффективности лечения:

- показатель восстановительного потенциала, включающий в себя 32 показателя, отражающих клинические проявления, данные функциональных проб, инструментальных методов исследования и стандартизованных опросников;
- интегральный индекс эффективности, рассчитываемый как разность восстановительного потенциала до и после лечения.

Из 100 показателей обследования было отобрано 32 наиболее подверженных изменениям у исследуемого контингента больных: клинические (характер дыхания, характер перкуторного звука, наличие сухих и влажных хрипов, выраженность и частота кашля, количество мокроты, утомляемость, одышка), функциональные (6МШТ), данные инструментальных методов (ОФВ₁, ФЖЕЛ, ПОС, ЕВ, сатурация), данные шкал одышки (mMRC и VDI/TDI), диаграммы цены кислорода (OCD), шкалы усталости (FAS), визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), шкалы боли (СБ), физической активности (ФА), жизнеспособности (ЖС), психического здоровья (ПЗ), социальной активности (СА), общего здоровья (ОЗ), роли эмоциональных проблем (РЭП) и роли

физических проблем (РФП) опросника качества жизни SF36, шкалы подвижности, бытовой активности, самообслуживания, тревоги/депрессии опросника EQ-5D.

Жалобы пациентов (частота и выраженность кашля, количество отделяемой мокроты) и данные клинического обследования (характер перкуторного звука и дыхания при аускультации, наличие сухих и влажных хрипов) переводились в баллы следующим образом: «0» баллов – отсутствие симптома, «1» балл – незначительная выраженность симптома, «2» балла – умеренная выраженность симптома, «3» балла – симптом значительно выражен, «4» балла – симптом выражен крайне резко [146, 165].

Использованы количественные показатели обследования и ряд опросников, рекомендуемых Временными методическими рекомендациями по реабилитации больных после НКИ [12]. Если опросники имели авторское разбиение на 5 диапазонов, они приравнивались к 5-балльной шкале. Если опросники имели разбиение на 3 диапазона, они приравнивались к 3-балльной шкале, где 1 балл опросника расценивался как «0», 2 балла – как «2», 3 балла – как «4». Если опросники оценивались в 100-балльной шкале, проводилась адаптация к 5-балльной шкале по алгоритму, предложенному Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья [146, 165].

Результаты представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1 – Оценка клинических и функциональных параметров показателя восстановительного потенциала

Наименование оцениваемого параметра, единицы его измерения.	Характеристика градаций диапазона значений параметра и значения параметра в диапазоне, оценка нарушения функции, соответствующая данному диапазону значений	
	градация диапазона	баллы
1	2	3
ВАШ	0-4%	0
	5-24%	1
	25-49%	2
	50-95%	3
	96-100%	4

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3
Самообслуживание по опроснику EQ-5D	1	0
		1
	2	2
		3
	3	4
Симптом Боль по опроснику SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Сатурация, SpO ₂ (%)	97 - 100	0
	95 - 96	1
	90 - 94	2
	85 - 89	3
	< 85	4
ОФВ1 (%)	91% и более	0
	81-90%	1
	51-80%	2
	31-50%	3
	≤ 30%	4
ФЖЕЛ (%)	81% и более	0
	61-80%	1
	51-60%	2
	36-49%	3
	≤ 35%	4
ПОС (%)	91-100%	0
	81-90%	1
	51-80%	2
	31-50%	3
	≤ 30%	4
ЕВ (%)	91-100%	0
	81-90%	1
	51-80%	2
	31-50%	3
	≤ 30%	4
Характер перкуторного звука	Ясный	0
	Локально-коробочный	1
	Диффузно-коробочный	2
	Мозаичный	3
	Притупление	4
Характер дыхания	Дыхание везикулярное	0
	Дыхание жесткое или везикулярное, незначительно ослаблено	1
	Дыхание значительно ослаблено	2
	Дыхание не прослушивается с одной стороны	3
	Дыхание не прослушивается с двух сторон	4

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3
Хрипы сухие	Нет хрипов	0
	Локальные сухие, выслушиваются над одной зоной	1
	Распространенные сухие, выслушиваются над половиной грудной клетки	2
	Распространенные сухие над всей поверхностью грудной клетки	3
	Диффузные, обильные, разного тембра	4
Хрипы влажные	Нет хрипов	0
	Единичные	1
	Небольшое количество, выслушиваются над одной зоной	2
	Обильные; преимущественно мелкопузырчатые, выслушиваются над несколькими зонами	3
	Обильные, разнокалиберные, диффузные	4
Кашель частота	Нет	0
	Единичные проявления, преимущественно утром	1
	Редкие проявления в течение суток	2
	Постоянный, но наиболее выражен по утрам	3
	Постоянный в течение всех суток	4
Кашель выраженность	Нет	0
	Незначительный	1
	Сильный	2
	Навязчивый	3
	Приступообразный	4
Мокрота количество	Нет	0
	Единичные плевки, преимущественно утром	1
	Несколько плевков в течение суток	2
	Около 50 мл за сутки	3
	Около 100 мл за сутки	4
6-ти минутный шаговой тест 6МШТ (м)	6МШТ > 550	0
	426 - 550	1
	301 - 425	2
	151 - 300	3
	≤ 150	4
Физическая активность по опроснику SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Роль физических проблем по опроснику SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3
Подвижность по опроснику EQ-5D	1	0
		1
	2	2
		3
	3	4
Шкала mMRC	Одышка появляется только при сильной физической нагрузке	0
	Одышка появляется только при быстрой ходьбе по ровной местности или при подъеме на небольшую возвышенность	1
	Из-за одышки пациент медленнее ходит по ровной местности, чем люди того же возраста, или при ходьбе по ровной местности останавливается, чтобы отдышаться	2
	Пациент останавливается для отдыха через каждые 100 ярдов или через несколько минут ходьбы по ровной местности	3
	У пациента слишком сильная одышка, чтобы он смог выходить из дому, возникает при одевании или раздевании	4
Диаграмма цены кислорода	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Исходный индекс одышки по шкале BDI/TDI	Нет одышки: 12 баллов	0
	Легкая: 9-12 баллов	1
	Умеренная: 6-8 баллов	2
	Тяжелая: 3-5 баллов	3
	Экстраординарная: < 3 баллов	4
Утомляемость	Нет	0
	Незначительная	1
	Умеренная	2
	Значительная	3
	Резко выражена	4
Шкала оцени усталости FAS	10	0
	11-20	1
	21-30	2
	31-40	3
	41-50	4
Одышка	Нет	0
	Незначительная	1
	Умеренная	2
	Значительная	3
	Резко выражена	4

Продолжение таблицы 3.1

1	2	3
Жизнеспособность, SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Бытовая активность, EQ-5D	1	0
		1
	2	2
		3
	3	4
Роль эмоциональных проблем, SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Психическое здоровье, SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Социальная активность, SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Общее здоровье, SF-36	96-100%	0
	50-95%	1
	25-49%	2
	5-24%	3
	0-4%	4
Тревога/депрессия, EQ-5D	1	0
		1
	2	2
		3
	3	4

Примечания: * - баллы: 0 - нет проблем; 1 - легкие проблемы; 2 - умеренные проблемы; 3 - тяжелые проблемы; 4 - абсолютные проблемы. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, EQ-5D – опросник качества жизни (European Quality of Life Questionnaire), SF-36 – опросник оценки качества жизни (Short Form-36), SpO₂ – сатурация, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ПИОС – пиковая объемная скорость, ЕВ – емкость вдоха, mMRC – Modified Medical Research Council, FAS – Fatigue Assessment Scale BDI/TDI – Baseline/Transition Dyspnea Index.

На рис. 3.1 в виде примера представлена динамика параметров, входящих в состав показателя восстановительного потенциала конкретного пациента, прошедшего курс санаторно-курортного лечения в отделении пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова» после перенесенной двусторонней полисегментарной пневмонии, вызванной COVID-19, тяжелого течения.

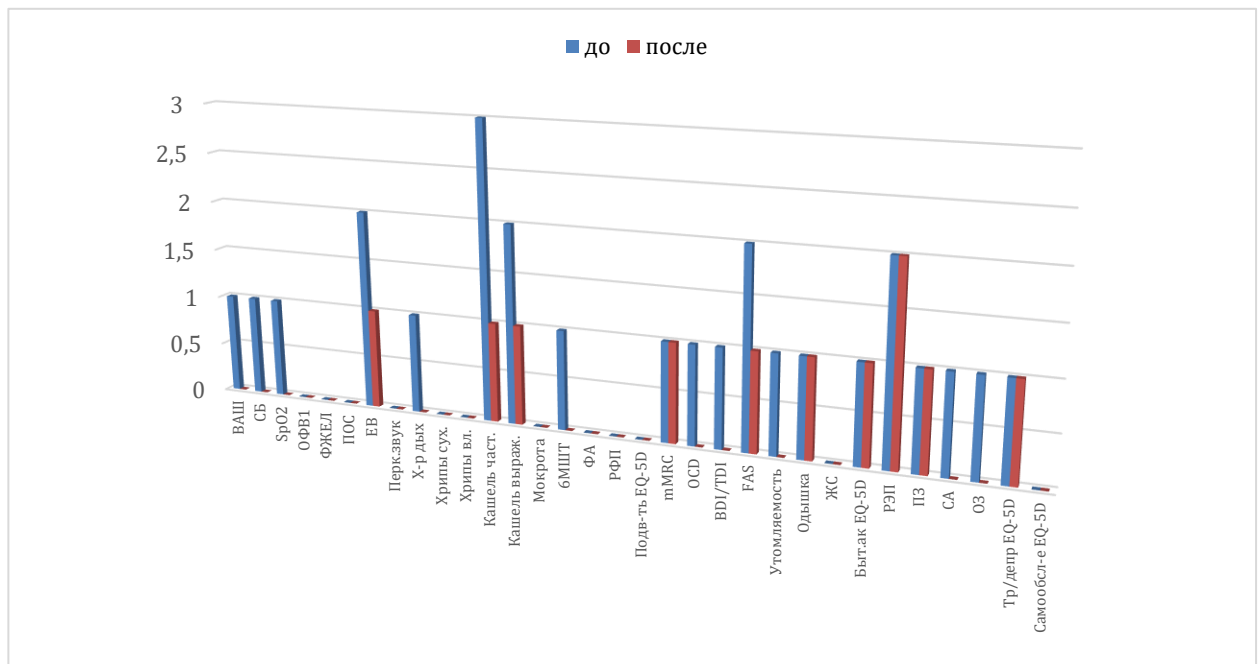


Рисунок 3.1 – Динамика показателей обследования у пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию, до и после курса санаторно-курортного лечения

По диаграмме видно, что по большинству анализируемых показателей состояние пациента улучшилось: уменьшилась одышка, утомляемость, нормализовался характер дыхания, уменьшился кашель, увеличилась сатурация, показатель емкости вдоха, увеличилась толерантность к физической нагрузке по результату 6МШТ, улучшились показатели СБ, СА, ОЗ по опроснику SF-36, ВАШ, FAS, OCD.

Однако, оценить эффективность восстановительного лечения в целом по динамике совокупности отдельных показателей не представляется возможным. Для данной цели рассчитывался показатель восстановительного потенциала

путем вычисления среднего арифметического всех показателей, переведенных в баллы. Разница между показателями восстановительного потенциала до и после лечения демонстрирует величину и направленность изменений в состоянии пациента, и названа «интегральным индексом эффективности».

Оценка эффективности с помощью показателя восстановительного потенциала и интегрального индекса может проводиться как для группы, так и для отдельного пациента с постковидным синдромом.

Рисунок 3.2 отражает динамику показателя восстановительного потенциала и интегральный индекс эффективности для исследуемой группы.

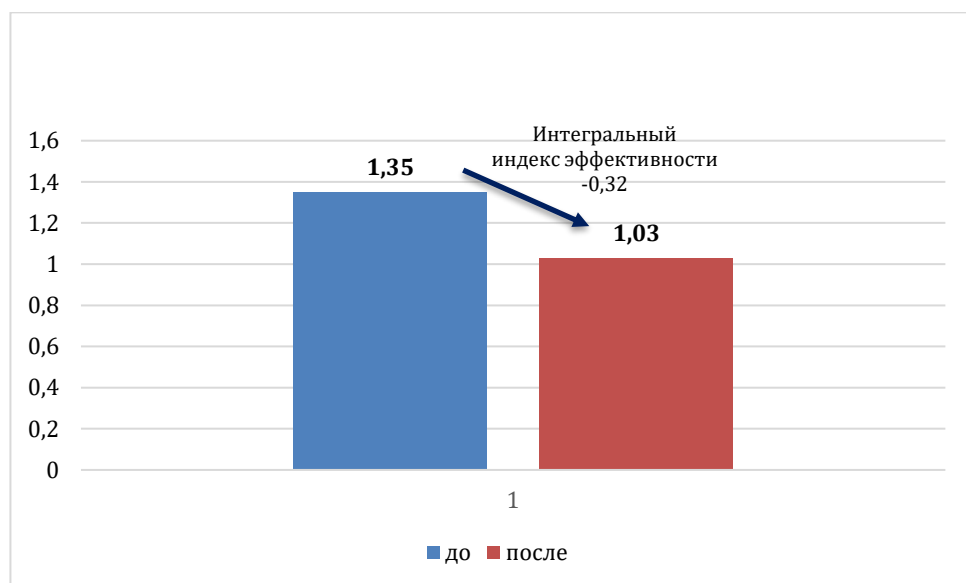


Рисунок 3.2 – Динамика показателя восстановительного потенциала и интегральный индекс эффективности для исследуемой группы (n = 370)

До лечения показатель восстановительного потенциала составлял $1,35 \pm 0,39$ балла и $1,03 \pm 0,36$ балла – после лечения, динамика изменения показателя статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,32 \pm 0,24$: отрицательное значение индекса демонстрирует направленность изменений в сторону улучшения. Статистически значимая достоверность различий показателя до и после лечения свидетельствует о том, что предложенный метод обладает высокой чувствительностью к изменениям. Он

позволяет достоверно фиксировать положительную динамику состояния пациентов под влиянием проводимой терапии, что делает его эффективным инструментом для мониторинга качества восстановительного процесса. Для оценки практической значимости полученных различий был рассчитан размер эффекта по Коэну. Интерпретация величины размера эффекта (d) проводилась в соответствии с классической шкалой Дж. Коэна, расширенной С. Савиловски [202]. Согласно данной классификации, значение d от 0,20 до 0,49 характеризует малый эффект; от 0,50 до 0,79 – средний; от 0,80 до 1,19 – большой. Значения $d \geq 1,20$ расцениваются как показатель очень большого эффекта. Полученное в нашем исследовании значение $d = 1,33$ позволяет оценить эффективность предложенного метода лечения как очень высокую.

Для подтверждения внутренней согласованности и надежности предложенного метода оценки результатов санаторно-курортного лечения (СКЛ) был проведен статистический анализ с использованием коэффициента альфа Кронбаха. Результаты анализа надежности и внутренней структуры метода представлены в табл. 3.2.

Таблица 3.2 – Результаты анализа надежности и внутренней структуры метода

Этап исследования	Коэффициент альфа Кронбаха	Стандартизированная альфа	Средняя межпунктовая корреляция
До лечения	0,8 (0,797)	0,71	0,27
После лечения	0,8 (0,795)	0,74	0,30

Полученные данные свидетельствуют о следующих свойствах метода оценки эффективности:

- высокая надежность: значение коэффициента альфа Кронбаха на уровне 0,80 на обоих этапах свидетельствует о стабильно высоком качестве методики, инструмент позволяет с одинаковой точностью оценивать состояние пациентов на разных этапах реконвалесценции;
- структурная валидность: показатель средней межпунктовой корреляции находится в оптимальном диапазоне (0,20-0,40), рекомендованном для

медицинских шкал [203]. Это означает, что пункты методики достаточно связаны, чтобы измерять единый показатель восстановительного потенциала, но при этом не дублируют друг друга;

- положительная динамика: увеличение межпунктовой корреляции с 0,27 до 0,30 и стандартизированной альфы с 0,71 до 0,74 к моменту выписки указывает на гармонизацию функционального статуса. В процессе лечения разрозненные нарушения синхронизируются и регрессируют комплексно, что подтверждает системный эффект проводимой терапии.

Для подтверждения того, что динамика показателя восстановительного потенциала отражает реальное улучшение качества жизни пациента, в качестве внешнего критерия («золотого стандарта») была выбрана визуальная аналоговая шкала. Данный выбор обусловлен системным характером постковидного синдрома, при котором субъективная оценка общего самочувствия и болевого синдрома является более чувствительным маркером, чем отдельные респираторные симптомы.

Был проведен анализ связи между интегральным индексом эффективности и изменением показателя ВАШ. Использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Выявлена статистически значимая корреляционная связь средней силы: $r = 0,45$ ($p < 0,001$). Полученный коэффициент ($r=0,45$) доказывает высокую критериальную валидность метода. Это подтверждает, что разработанный инструмент точно отражает интегральное улучшение самочувствия пациентов.

Для оценки способности метода предсказывать субъективное улучшение состояния (снижение баллов по ВАШ) был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) составила 0,74 (95% доверительный интервал: 0,66-0,82). Согласно экспертной шкале [204], качество диагностической модели оценивается как хорошее ($AUC > 0,7$).

Для определения порогового значения диагностического критерия (cut-off point) был использован метод поиска оптимального баланса между чувствительностью и специфичностью.

На рисунке 3.3 представлена ROC-кривая диагностической эффективности индекса восстановительного потенциала.

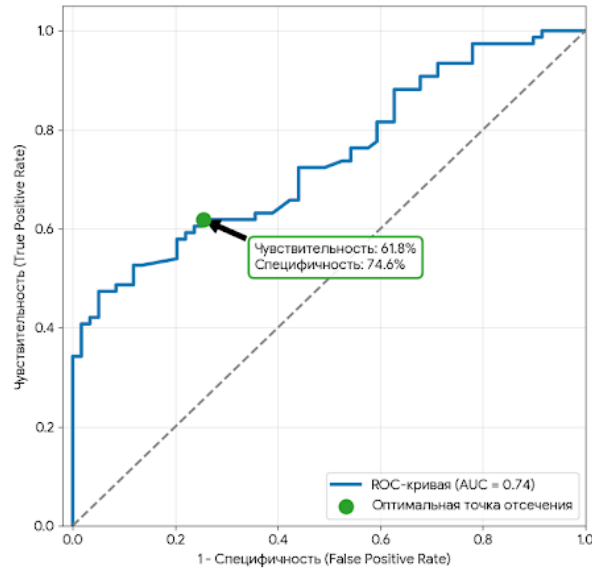


Рисунок 3.3 – ROC-кривая диагностической эффективности индекса восстановительного потенциала в прогнозировании улучшения самочувствия пациентов (по шкале ВАШ)

Выбранная точка отсечения характеризуется следующими показателями: чувствительность – 61,8% (способность метода выявлять пациентов с положительной динамикой), специфичность – 74,6% (способность метода корректно исключать случаи отсутствия значимого улучшения). Такое сочетание параметров является клинически оптимальным, так как обеспечивает надежное выявление терапевтического эффекта при достаточно низком уровне ложноположительных результатов.

Результаты анализа подтверждают, что предложенный метод является валидным инструментом, тесно ассоциированным с субъективным качеством жизни пациентов (по шкале ВАШ). Он обладает более высокой диагностической ценностью для оценки постковидного синдрома, чем изолированный мониторинг респираторных симптомов.

Таким образом, разработанный индекс эффективности и показатель восстановительного потенциала, отражающие динамику состояния пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с преимущественным поражением легких, в процессе восстановительного лечения, могут быть рекомендованы для оценки эффективности санаторно-курортного лечения. Предложенные показатели могут использоваться как для индивидуальных клинических случаев, так и для научных исследований, при работе с базами медицинских данных.

ГЛАВА 4

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ НА САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Под наблюдением находилось 370 пациентов, реконвалесцентов COVID-19, которые были направлены на санаторно-курортное лечение в пульмонологическое отделение ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова».

Средний возраст обследованной группы составил $59,84 \pm 9,74$ лет. По гендерному составу в группе преобладали женщины – 275 человек, что составило 74,32% и 95 мужчин – 25,68%. Стаж курения отмечался у 40 (10,81%), профессиональные вредности - у 17 (4,59%) пациентов.

Сопутствующие заболевания выявлены у 285 человек (77,03%) [205]. На рисунке 4.1 представлена частота встречаемости различных групп заболеваний в структуре сопутствующей патологии.

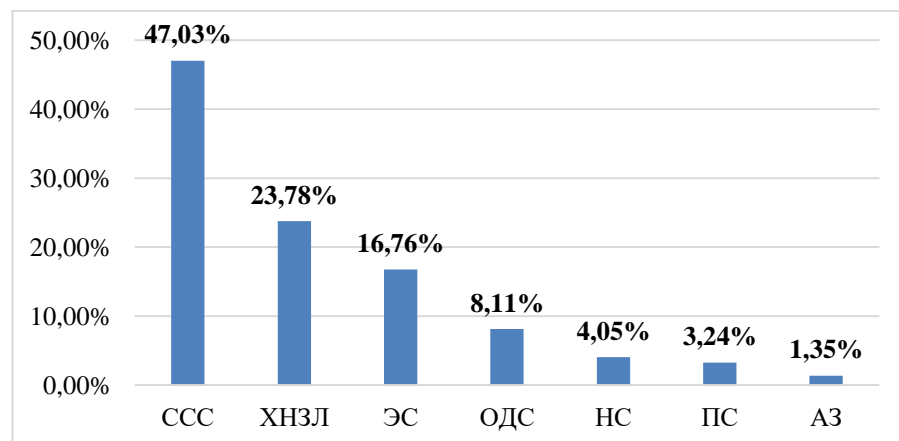


Рисунок 4.1 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов после COVID-19

Примечания: ССС – сердечно-сосудистая система, ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких, НС – нервная система, ПС – пищеварительная система, ОДС – опорно-двигательная система, ЭС – эндокринная система, АЗ – аллергические заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания зарегистрированы у 174 (47,03%) пациентов, заболевания нервной системы – у 15 (4,05%), пищеварительной системы – у 12 (3,24%), опорно-двигательной системы – у 30 (8,11%), эндокринной системы – у 62 (16,76%), аллергические заболевания – у 5 (1,35%), хронические заболевания органов дыхания наблюдались у 88 человек (23,78% от общего числа пациентов), из которых у 37 (42,05%) была бронхиальная астма, у 7 (7,95%) – хроническая обструктивная болезнь легких, у 44 (50%) – хронический необструктивный бронхит.

Из анамнестических данных следует, что SARS-COV-2 обнаружен методом ПЦР – у 264 пациентов (71,35%), нарушение обоняния было у 165 человек (44,59%). В большинстве случаев вирусное поражение легких было двусторонним – у 310 человек (83,78%). Данные КТ ОГК органов грудной клетки были представлены у 263 человек, по объему поражения легких КТ-1 (до 25%) отмечалось у 92 (24,86%), КТ-2 (25-50%) – у 86 (23,24%), КТ-3 (50-75%) – у 56 (15,14%) и КТ-4 (более 75%) – у 29 (7,84%) пациентов. У 107 (28,92%) пациентов пневмония была подтверждена с помощью рентгенографии органов грудной клетки.

В период острого течения НКИ госпитализация понадобилась в 265 (71,62%) случаев. Продолжительность госпитализации составила в среднем $15,84 \pm 9,93$ дня, нуждались в респираторной поддержке 161 (43,51%) человек. Использование prone-позиции было у 204 человек (55,14%). Антибактериальные препараты получали 323 человека (87,30%), как правило, назначались бета-лактамы, цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны. Противовирусные препараты получали 187 (50,54%) человек, гормонотерапию – 290 (78,38%), антитромботические препараты – 311 (84,05%) человек, моноклональные антитела принимали 32 человека (8,65%).

В таблице 4.1 представлены результаты проведенного статистического анализа данных анамнеза.

Таблица 4.1 – Характеристика пациентов при поступлении на санаторно-курортное лечение (n = 370)

Наименование показателя обследования		Единицы измерения	Me	Q1	Q3	n	%
1		2	3	4	5	6	7
Возраст		годы	61,00	54,00	67,00		
Мужчины/женщины						95/275	25,68/74,32
Степень тяжести по КТ	КТ-1					92	24,86
	КТ-2					86	23,24
	КТ-3					56	15,14
	КТ-4					29	7,84
	Ргр ОГК					107	28,92
Наличие жалоб	Одышка					300	81,08
	Кашель					181	48,92
	Мокрота					95	25,68
	Утомляемость					209	56,49
	Тревожность					80	21,62
Время от возникновения симптомов НКИ до поступления на СКЛ		дни	157,50	81,00	266,50		
Госпитализация по поводу НКИ						265	71,62
Особенности лечения	Кислородотерапия					161	43,51
	Антибиотики					323	87,30
	Противовирусные					187	50,54
	СГКС					290	78,38
	Антитромботические					311	84,05
	Моноклональные At					32	8,65
Курение						40	10,81
Профессиональные вредности						17	4,59
Индекс массы тела		кг/м ²	28,72	25,60	32,87		
ЧД в 1 минуту			17,00	16,00	17,00		
ЧСС в 1 минуту		уд.	76,00	72,00	82,00		
АД систолическое		мм рт.ст.	130,00	120,00	135,00		
АД диастолическое		мм рт.ст.	80,00	75,00	80,00		
Измененный характер дыхания						110	29,73
Наличие хрипов (сухих/влажных)						75	20,27
ФЖЕЛ		%	102,00	91,00	114,00		
ОФВ1		%	100,00	87,00	109,00		
ОФВ1/ФЖЕЛ			79,10	75,00	83,00		
ПОС		%	86,50	74,00	103,00		
МОС25		%	87,00	70,00	105,00		

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4	5	6	7
МОС50	%	79,00	58,00	98,00		
МОС75	%	69,00	53,50	87,00		
ЕВ	%	101,00	84,50	113,00		
РОВЫД.	%	49,00	29,25	76,50		
Сатурация	%	97,00	96,00	98,00		
6-ти минутный шаговый тест	м	514,00	458,00	570,00		
Лейкоциты крови	$\times 10^9$ /л	6,10	5,20	7,60		
Эозинофилы крови	кл/мкл	128,00	76,50	230,50		
Палочкоядерные нейтрофилы крови	%	4,00	2,00	5,00		
Сегментоядерные нейтрофилы крови	%	55,00	48,00	60,00		
Лимфоциты крови	%	3,00	26,00	36,00		
Лимфоциты крови	кл/мкл	1888,00	1540,00	2347,50		
Моноциты крови	%	7,00	5,00	10,00		
Эритроциты крови	$\times 10^{12}$ /л	4,58	4,34	4,90		
Гемоглобин	г/л	140,00	131,00	150,00		
Скорость оседания эритроцитов	мм/ч	13,00	6,00	10,00		
С-реактивный белок	мг/л	3,00	3,00	4,00		
Фибриноген	г/л	3,80	3,20	4,38		
Аланинаминотрансфераза	МЕ/л	22,70	17,60	29,30		
Аспартатаминотрасфераза	МЕ/л	24,60	21,00	29,95		
Общий холестерин	ммоль/л	6,10	5,20	7,00		
Триглицериды	ммоль/л	1,33	0,95	1,91		
ЛПНП	ммоль/л	4,00	3,23	4,80		
Мочевая кислота	мкмоль/л	310,50	256,00	393,00		
Мочевина	ммоль/л	5,40	4,50	6,40		
Креатинин	мкмоль/л	87,00	77,75	94,25		
Билирубин общий	мкмоль/л	14,20	11,15	19,25		
Глюкоза венозной крови	ммоль/л	5,50	4,90	6,10		
Гамма-глутамилтрансфераза	МЕ/л	15,80	12,20	24,20		
Лактатдегидрогеназа	МЕ/л	332,00	287,00	379,00		
Щелочная фосфатаза	МЕ/л	152,00	125,00	182,00		
Альфа-амилаза	МЕ/л	121,00	92,00	159,00		
Креатинфосфокиназа	МЕ/л	67,00	44,00	82,00		
Общий белок	г/л	78,00	73,00	80,00		
Ревматоидный фактор	МЕ/л	4,00	4,00	4,00		
Железо сыворотки	мкмоль/л	14,15	10,80	18,23		
Калий	ммоль/л	4,40	4,00	4,80		
Фосфор	ммоль/л	0,99	0,93	1,12		

Продолжение таблицы 4.1

1	2	3	4	5	6	7
Магний	ммоль/л	0,88	0,80	0,96		
Протромбиновое время	сек.	14,20	13,40	15,20		
Протромбитовый индекс	%	100,70	90,00	106,60		
МНО		1,00	0,93	1,12		
АЧТВ	сек.	36,00	33,00	40,00		
Шкала одышки mMRC	баллы	1,00	1,00	2,00		
Диаграмма цены кислорода	баллы	7,00	6,00	8,00		
Визуальная аналоговая шкала	баллы	5,00	3,00	5,00		
Рейтинг состояния здоровья	баллы	6,00	5,00	7,00		
Госпитальная шкала тревоги HADS	баллы	7,00	4,00	9,00		
Госпитальная шкала депрессии HADS	баллы	6,00	3,00	8,00		
Шкала оценки усталости FAS	баллы	24,00	20,00	29,00		
Шкала BDI (Baseline Dyspnea Index)	баллы	7,00	6,00	9,00		
SF-36 ФА	баллы	55,00	35,00	75,00		
SF-36 РФП	баллы	0,00	0,00	50,00		
SF-36 СБ	баллы	51,00	41,00	78,50		
SF-36 ЖС	баллы	50,00	40,00	63,75		
SF-36 СА	баллы	62,50	50,00	87,50		
SF-36 РЭП	баллы	33,33	0,00	100,00		
SF-36 ПЗ	баллы	60,00	45,00	72,00		
SF-36 ОЗ	баллы	45,00	35,25	52,00		
EQ-5D подвижность	баллы	2,00	1,00	2,00		
EQ-5D самообслуживание	баллы	1,00	1,00	1,00		
EQ-5D бытовая активность	баллы	1,00	1,00	2,00		
EQ-5D боль, дискомфорт	баллы	2,00	2,00	2,00		
EQ-5D тревога, депрессия	баллы	2,00	1,00	2,00		
EQ-5D сравнение уровня здоровья	баллы	3,00	2,00	3,00		

Примечания: в таблице представлены количественные признаки (Me (Q1; Q3) и качественные (частота встречаемости в %). КТ – компьютерная томография, Rgr ОГК – рентгенограмма органов грудной клетки, НКИ – новая коронавирусная инфекция, СКЛ – санаторно-курортное лечение, СГКС – системные глюкокортикостероиды, At – антитела, ЧД – частота дыхания, ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха, ПОС – пиковая объемная скорость, МОС – максимальная объемная скорость, ЕВ – емкость вдоха, РОВыд – резервный объем выдоха, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, МНО – международное нормализованное отношение, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, mMRC – Modified Medical Research Council, HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale, FAS – Fatigue Assessment Scale, SF-36 – опросник оценки качества жизни (Short Form-36), СБ – сила боли, ФА – физическая активность, РФП – роль физических проблем, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭП – роль эмоциональных проблем, ПЗ – психическое здоровье, ОЗ – общее здоровье, EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire.

Перед поступлением на санаторно-курортное лечение части больных проводилось исследование диффузионной способности легких. Медиана показателя DLCO составляла 47% (39,3; 67,5), VA (альвеолярного объема) – 64% (50,8; 87,8), TLC (общей емкости легких) – 66% (52; 88,3).

Общее состояние всех пациентов, поступивших на санаторно-курортное лечение, оценивалась как удовлетворительное. При поступлении в клинику пациенты чаще всего предъявляли жалобы на одышку при физической нагрузке 300 человек (81,08%), повышенную утомляемость 209 человек (56,49%), тревожность – 80 (21,62%), кашель – 181 (48,92%), отделение мокроты – 95 (25,68%).

При аускультации был выявлен измененный характер дыхания у 110 (29,73%) пациентов, сухие и/или влажные хрипы выслушивались у 75 (20,27%).

Результаты лабораторных исследований показали, что уровень лейкоцитов у подавляющего большинства больных был в пределах нормы. У 9 человек (2,43%) выявлена лейкопения, лимфоцитоз встречался у 78 обследованных (21,08%), моноцитоз – 36 (9,73%), палочкоядерный сдвиг – у 49 (13,24%), эозинофилия – у 49 (13,24%), СОЭ была ускоренной у 142 (38,38%) обследованных.

Из биохимических показателей обращало на себя внимание повышение холестерина у 129 (34,86%) при медиане показателя в группе – 6,1 (5,2; 7,0) ммоль/л, и aminotransferaz – АЛТ у 38 (10,27%) и АСТ у 39 (10,54%) больных, у 88 (23,78%) выявлено повышение уровня глюкозы (максимальное значение – 13,6 ммоль/л). Медианные значения микроэлементов были в пределах референсных значений, однако располагались на нижней границе нормы: уровень железа 14,15 (10,8; 18,23) мкмоль/л; калия 4,4 (4,0; 4,8) ммоль/л; кальция 2,18 (2,1; 2,29) ммоль/л; фосфора 0,99 (0,93; 1,12) ммоль/л; магния 0,88 (0,80; 0,96) ммоль/л.

Уровень СРБ был в пределах 3-4 мг/л (Me = 3 мг/л), что с современных позиций рассматривается как низкоинтенсивный уровень воспалительного процесса.

При исследовании ФВД отклонений не выявилось в показателях «петли поток-объем», медиана ОФВ1 составляла 100% (87; 109), ФЖЕЛ – 102% (91; 114), МОС75 – 69% (53,50; 87), МОС50 – 79% (58; 98), МОС25 – 87% (70; 105). Обращало на себя внимание снижение показателя РОвыд: Ме – 49% (29,25; 76,50) [206].

Результат 6-минутного шагового теста в группе составлял 514 (458; 570) м.

Уровень одышки, согласно опросникам, составлял 1 (1; 2) балл по шкале mMRC, 7 (6; 8) баллов по диаграмме цены кислорода, 7 (6; 9) баллов по исходному индексу одышки (BDI).

По шкале оценки усталости пациенты набрали 24 (20; 29) балла, что подтверждало состояние хронической усталости.

Уровень тревоги и депрессии согласно госпитальной шкале HADS составил 7 (4; 9) и 6 (3; 8) баллов соответственно.

Уровень боли по визуально-аналоговой шкале составлял 5 (3; 5) баллов. Согласно рейтингу состояния здоровья пациенты оценили свое самочувствие на 6 (5; 7) баллов. Оценка качества жизни проводилась по опросникам SF-36 и EQ-5D. Было отмечено снижение всех показателей SF-36: физическая активность – 55 (35; 75), роль физических проблем – 0 (0; 50), сила боли – 51 (41; 78,50), жизнеспособность – 50 (40; 63,75), социальная активность – 62,50 (50; 87,50), роль эмоциональных факторов – 33,33 (0; 100), психическое здоровье – 60 (45; 72), общий уровень здоровья – 45 (35,25; 52). Согласно опроснику EQ-5D: подвижность в 2 (1; 2) балла, самообслуживание – 1 (1; 1), бытовая активность – 1 (1; 2), боль/дискомфорт – 2 (2; 2), тревога/депрессия – 2 (1; 2), уровень здоровья – 3 (2; 3), что свидетельствовало о снижении качества жизни.

Показатель восстановительного потенциала при поступлении в санаторно-курортное учреждение для группы составлял $1,35 \pm 0,39$ баллов, что обосновывает необходимость проведения лечебных мероприятий.

Таким образом, состояние пациентов при поступлении на санаторно-курортное лечение характеризовалось превалированием жалоб респираторного характера, снижением толерантности к физической нагрузке и одышкой

различной степени выраженности, что подтверждалось данными разнообразных стандартизованных опросников, не коррелирующими при этом с объективной аускультативной картиной и, в еще большей степени, с показателями традиционного исследования функции внешнего дыхания (спирометрии). Данные лабораторного обследования не имели ярко выраженных отклонений от нормы, однако наблюдалась тенденция к увеличению СОЭ, что в сочетании с уровнем СРБ характеризовало состояние как незавершенный воспалительный процесс. Вышеперечисленные изменения сказались у пациентов на общем самочувствии, формировании синдрома хронической усталости и резко выраженном снижении качества жизни по показателям, характеризующим физическое и психическое здоровье. Состояние пациентов расценивалось как постковидный синдром, респираторный фенотип и требовало разработки нового лечебного подхода, акцент в котором необходимо было сделать на респираторной терапии.

ГЛАВА 5

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ, И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СТАДИИ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

5.1. Уровень цитокинов и эндотелина в сыворотке крови реконвалесцентов COVID-19 при поступлении на санаторно-курортное лечение

Для решения данной задачи из общей группы пациентов, перенесших НКИ COVID-19 с поражением легких и поступивших на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова», было отобрано 75 человек.

Анализ исходного состояния данной группы выявил, что средний возраст пациентов составил $60,3 \pm 8,8$ лет. Большая часть пациентов (67 человек – 89,3%) – женщины, мужчин было 8 человек (10,7%). Анамнестические данные свидетельствовали о поражении легких, ассоциированном с COVID-19, различной степени тяжести: 6 реконвалесцентов (8%) перенесли пневмонию со степенью поражения КТ-4, 5 (6,67%) – КТ-3, 15 (20%) – КТ-2, 23 (30,67%) – КТ-1. У 26 человек КТ не проводилась (были представлены результаты рентгенографии органов грудной клетки, подтверждающие поражение легочной ткани).

При поступлении большинство пациентов группы (59 – 78,67%) жаловались на одышку различной степени выраженности. Кашель беспокоил 38 больных (50,67%), прочие жалобы включали чувство тяжести в груди, снижение физической активности, повышенную утомляемость, потливость, чувство сердцебиения, тревогу, снижение памяти, нарушения сна. При объективном осмотре у 19 человек (25,33%) выявлялись изменения дыхания (жесткое или

ослабленное), у 8 (10,67%) – сухие или влажные хрипы. Сатурация в покое в среднем составляла $96,41 \pm 1,67\%$, после физической нагрузки у некоторых пациентов отмечались явления десатурации (снижение показателя $SpO_2 \geq 5\%$). У большинства реконвалесцентов лабораторные показатели были в пределах нормы.

Параллельно была сформирована контрольная группа из 20 практически здоровых, непривитых от НКИ людей, не переносивших COVID-19, которая была сопоставима с группой наблюдения по полу и возрасту, для оценки исследуемых иммунологических показателей.

Анализировался ряд параметров: интерлейкины (ИЛ) 6, 7, ростовые факторы: трансформирующий фактор роста TGF- β 1, фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A, эндотелин. Предполагалось, что данные показатели будут информативны в восстановительный период после COVID-19 у пациентов с признаками ПКС, поскольку служат маркерами воспаления, эндотелиальной дисфункции и предикторами развития фиброза.

В таблице 5.1 представлены показатели, характеризующие иммунологический статус пациентов при поступлении на санаторно-курортное лечение и сравнение с группой контроля.

Таблица 5.1 – Иммунологические показатели пациентов из группы оценки эффективности препарата «Виферон» при поступлении на санаторно-курортное лечение и данные группы контроля

Показатели	Группа контроля (n = 20)	Основная группа + группа сравнения 1 (n = 75)	p
ИЛ-6, пг/мл	0,82 (0,2; 1,5)	0,15 (0; 0,69)	0,36
ИЛ-7, пг/мл	14,1 (5,1; 20,4)	11,4 (6,1; 21,38)	0,78
Эндотелин, пг/мл	1,9 (0,5; 2,5)	21,0 (18,88; 22,15)	<0,001
TGF- β 1, пг/мл	19,2 (10,2; 29,8)	24,8 (49,76; 34,1)	<0,001
VEGF-A, пг/мл	152,5 (50,2; 250,8)	370,0 (252,0; 752,5)	<0,001

Представленные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-7 в исследуемой группе и группе контроля, а уровни эндотелина, TGF- β 1 и VEGF-A превышают показатели группы контроля. Полученные значения указывают на сохранение выраженных нарушений функции эндотелия. Эндотелин и VEGF-A напрямую отражают состояние эндотелия. Эндотелин в основной группе был более чем в 10 раз выше, чем в контрольной группе, фактор роста эндотелия сосудов более, чем в два раза превышал значения основной группы.

Следовательно, можно сделать вывод о наличии иммунологического дисбаланса, который может способствовать увеличению продолжительности восстановительного периода после перенесенной НКИ, поскольку для восстановления структуры и функционирования ткани необходимо равновесие про- и противовоспалительных цитокинов, способных, своевременно и полноценно взаимодействуя друг с другом, завершить воспалительный процесс, направив его в сторону репарации.

Наши данные подтверждают, что возможной причиной длительного постковидного синдрома является незавершенность иммуновоспалительного процесса, проявляющегося сохраняющимся низкоинтенсивным воспалением и эндотелиальной дисфункцией [207, 31]. Одной из причин несвоевременного и неэффективного реагирования иммунной системы на внедрение вируса SARS-CoV-2 в организм человека является нарушенный, запоздалый ответ системы IFN. С учетом наличия нарушений регуляции системы IFN при НКИ, предполагалось целесообразным включение в комплексную лечебную программу препарата, направленного на поддержание иммунореактивности, восстановление системы IFN. Для этой цели в исследовании был применен препарат «Виферон».

5.2. Коррекция иммунологических нарушений у реконвалесцентов COVID-19 на санаторно-курортном этапе лечения

После проведения первичного обследования пациенты получали комплекс лечебных мероприятий, описанный в главе 2 Материалы и методы. Из 75

пациентов 33 составили основную группу, им дополнительно был назначен препарат «Виферон» (суппозитории ректальные по 1000000 МЕ 2 раза в день и мазь эндоназальную 5000 МЕ 4 раза в день на протяжении 10 дней). 42 пациента получили курс комплексного санаторно-курортного лечения и составили группу сравнения. Переносимость препарата «Виферон» была хорошей, возникновения нежелательных явлений на протяжении курса не зарегистрировано.

Результаты санаторно-курортного лечения свидетельствовали о положительных изменениях состояния, произошедших в обеих группах наблюдения: самочувствие пациентов улучшилось, респираторные симптомы, такие как выраженность кашля, количество мокроты, одышка одинаково уменьшились в обеих группах. Физическая активность и чувство тяжести в груди имели положительную динамику в обеих группах, и между группами отмечена статистическая значимость в произошедших изменениях в пользу основной группы ($p < 0,05$ и $p < 0,001$).

В таблице 5.2 представлены показатели функционального обследования и опросников одышки, по которым достигнуты статистически значимые изменения в процессе санаторно-курортного лечения.

Таблица 5.2 – Динамика функциональных показателей и данных опросников одышки у пациентов из группы оценки эффективности препарата «Виферон» в процессе санаторно-курортного лечения

Параметр	Основная группа (n = 33)		p до – после	Группа сравнения 1 (n = 42)		p до – после	Сравнение между группами, p
	до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
1	2	3	4	5	6	7	8
Сатурация, %	97,00 (96,00; 98,00)	98,00 (98,00; 98,00)	0,001	97,00 (95,00; 97,00)	98,00 (97,00; 98,00)	0,05	0,49
ПОСВ, %	83,00 (73,00; 101,00)	87,00 (81,00; 108,25)	0,05	91,00 (78,25; 103,00)	90,00 (79,00; 105,00)	0,4	0,87
ЕВ, %	102,00 (79,00; 110,00)	106,00 (89,00; 116,00)	0,01	102,00 (92,50; 116,50)	103,00 (92,00; 114,00)	0,59	<0,05

Продолжение таблицы 5.2

1	2	3	4	5	6	7	8
ЖЕЛ, %	94,00 (83,00; 106,00)	96,00 (90,00; 105,00)	0,01	98,00 (87,00; 105,00)	101,00 (85,00; 106,00)	0,44	0,08
6МШТ, м	556,50 (507,50; 609,00)	587,50 (512,50; 600,00)	0,001	499,00 (458,00; 554,00)	534,00 (474,00; 569,00)	0,01	0,72
mMRC, балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,05	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,256	0,2
OCD, балл	70,00 (50,00; 70,00)	85,00 (50,00; 92,50)	0,01	70,00 (50,00; 80,00)	70,00 (60,00; 90,00)	0,197	0,17
BDI/TDI балл	7,00 (6,00; 9,00)	8,00 (6,00; 9,25)	0,01	7,00 (6,00; 8,00)	7,00 (6,00; 8,00)	0,183	0,07

Примечания: ПОСВ – пиковая объемная скорость выдоха, ЕВ – емкость вдоха, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, 6МШТ – 6-минутный шаговый тест, mMRC – шкала выраженности одышки (modified Medical Research Council), OCD – диаграмма цены кислорода (Oxygen Cost Diagram), BDI/TDI – шкала одышки (Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index). Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни.

Сатурация повысилась в основной группе с большей степенью статистической значимости ($p < 0,001$), чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В основной группе из показателей ФВД достоверно повысились следующие: пиковая объемная скорость выдоха при форсированной спирометрии, емкость вдоха и жизненная емкость легких при спокойной спирометрии. В группе сравнения достоверных изменений по перечисленным показателям не отмечено. Физическая работоспособность по данным 6МШТ повысилась в обеих группах, но в основной группе с большим уровнем статистической значимости ($p = 0,001$).

По показателям опросников одышки в основной группе, по сравнению с группой сравнения произошла статистически значимая положительная динамика: снизилось значение шкалы одышки mMRC ($p < 0,05$), повысилось значение диаграммы цены кислорода (OCD) с 70,00 до 85,00 ($p < 0,01$) и шкалы BDI/TDI с 7,00 до 8,00 баллов ($p < 0,01$).

Клинические и биохимические лабораторные показатели при первичном обследовании у пациентов не имели клинически значимых отклонений от референсных значений в среднем по группе. Дополнительное включение препарата «Виферон» в комплексную программу санаторно-курортного лечения не вызвало отрицательных изменений в лабораторных тестах, характеризующих

состояние функции печени и почек, что говорило о безопасности примененного курса терапии. Напротив, в основной группе статистически значимо повысилось количество эритроцитов и гемоглобина и снизилось значение АЛТ и билирубина, по сравнению с группой сравнения (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика показателей общего и биохимического анализов крови пациентов из группы оценки эффективности препарата «Виферон» в процессе санаторно-курортного лечения

Параметр	Основная группа (n = 33)		p до – после	Группа сравнения 1 (n = 42)		p до – после	Срав- нение между груп- пами p
	до Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
Эритроциты * 10 ¹² /л	4,51 (4,24; 4,90)	4,63 (4,31; 5,09)	0,05	4,58 (4,40; 4,78)	4,66 (4,40; 4,85)	0,13	0,97
Гемоглобин, г/л	137,00 (126,00; 150,00)	141,00 (131,00; 149,00)	<0,05	137,00 (130,00; 144,00)	136,00 (132,00; 144,00)	0,30	0,43
Лейкоциты, * 10 ⁹ /л	5,90 (5,10; 7,60)	6,10 (5,30; 6,80)	0,4	6,65 (5,40; 8,48)	7,10 (5,68; 8,70)	0,59	0,71
Лимфоциты, %	33,00 (28,00; 37,00)	30,00 (26,00; 34,00)	0,26	31,00 (24,00; 39,00)	32,00 (27,00; 38,00)	0,42	0,47
Эозинофилы, кл/мкл	116,00 (72,00; 180,00)	108,00 (69,00; 183,00)	0,74	139,00 (86,25; 201,00)	152,00 (72,00; 301,00)	0,3	0,59
АЛТ, МЕ/л	24,50 (19,65; 28,20)	22,65 (18,20; 26,33)	0,05	22,50 (17,00; 29,90)	21,00 (19,45; 28,38)	0,40	<0,05
АСТ, МЕ/л	24,60 (21,80; 29,70)	23,20 (21,50; 26,83)	0,1	24,40 (20,90; 29,00)	24,95 (20,85; 30,05)	0,21	<0,05
Билирубин непрямой, мкмоль/л	10,80 (8,90; 12,40)	10,00 (8,08; 11,60)	<0,05	12,40 (12,20; 16,60)	15,90 (13,70; 17,05)	0,78	0,22
СРБ, мг/л	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 4,00)	0,89	3,00 (3,00; 4,00)	3,50 (3,00; 4,00)	0,19	0,1
Креатинин, мкмоль/л	91,00 (86,00; 100,00)	91,50 (82,75; 102,00)	0,62	80,00 (74,25; 89,00)	79,00 (73,00; 86,50)	0,27	0,27

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок. Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни.

В таблице 5.4 представлены данные иммунологического обследования пациентов из группы оценки препарата «Виферон» до и после санаторно-курортного лечения и сравнение с показателями группы контроля.

Таблица 5.4 – Динамика иммунологических показателей пациентов из группы оценки эффективности препарата «Виферон» в процессе санаторно-курортного лечения и данные группы контроля

Параметр	Группа контроля (n = 20)	Основная группа (n = 33)		p до - после	Группа сравнения 1 (n = 42)		p до - после	Сравнение динамики между группами
		до Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
ИЛ-6, пг/мл	0,82 (0,2; 1,5)	0,62 (0,3; 1,05)	0,8 (0,5; 1,7)	0,42	0,4 (0,2; 1,8)	0,65 (0,6; 1,075)	0,285	0,59
ИЛ-7, пг/мл	14,1 (5,1; 20,4)	13,9 (8,2; 22,3)	17,3 (13,0; 23,0)	<0,05	10,2 (9,15; 12,95)	11,6 (10,65; 12,9)	<0,05	0,46
Эндотелин, пг/мл	1,9 (0,5; 2,5)	20,6*** (17,3; 22,1)	21 (20,0; 21,2)	0,5	21,6*** (20,4; 23,85)	21,8 (21,0; 24,2)	0,72	0,97
TGF-β1, пг/мл	19,2 (10,2; 29,8)	41,79*** (30,98; 51,74)	25,98 (22,51; 35,97)	<0,05	24,3 (15,0; 31,05)	31,95 (20,02; 40,59)	<0,05	<0,05
VEGF-A, пг/мл	152,5 (50,2; 250,8)	254** (211,5; 517,0)	249 (167,5; 547,0)	0,49	553*** (293,5; 853,5)	458 (258,5; 822,0)	0,48	0,95

Примечания: ИЛ – интерлейкин, TGF-β1 – трансформирующий фактор роста, VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов. Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни. ** – (p<0,01) и *** – (p<0,001) – значимость различий исходного состояния в группах наблюдения по сравнению с контролем.

Значения ИЛ-6 не имели достоверных различий между показателями группы контроля и статистически значимой динамики в процессе лечения. ИЛ-7 при поступлении в основной группе и группе сравнения не имел статистически

значимых различий с группой контроля. Его уровень статистически значимо увеличился в обеих группах наблюдения под влиянием лечения.

Анализировались некоторые ростовые факторы. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF был выше значений группы контроля при первичном обследовании, за время санаторно-курортного лечения статистически значимых изменений не произошло.

Трансформирующий фактор роста TGF- β 1: отмечались статистически значимые различия между показателями группы контроля и основной группой при поступлении, достоверных различий между группой сравнения и контроля не наблюдалось. После СКЛ отмечено статистически значимое снижение в основной группе ($p < 0,05$), в группе сравнения показатель статистически значимо повысился и обнаружена достоверная разница динамики между группами ($p < 0,05$).

Уровень эндотелина в исследуемых группах был значительно выше, чем в группе контроля, за время СКЛ статистически значимых изменений не произошло.

Проведенный корреляционный анализ выявил взаимосвязь иммунологических и функциональных показателей. Установлена обратная корреляционная связь между эндотелином и РОвыд ($r = -0,37$) и эндотелином и шкалой одышки BDI/TDI ($r = -0,36$). То есть высокий уровень эндотелина у пациентов, сохраняющийся после COVID-19 при поступлении на СКЛ приводил к снижению функциональных резервов и сохранению одышки. Прямая корреляционная связь между эндотелином и ИЛ-7 ($r = 0,43$) говорила о взаимосвязи иммунологических механизмов. После курса СКЛ установлена обратная корреляционная связь между эндотелином и ФЖЕЛ ($r = 0,35$) у пациентов основной группы, что говорило о продолжении влияния эндотелиальной дисфункции на ФВД и объясняли сохранение одышки и сниженной толерантности к физической нагрузке.

Для описания внутренней картины болезни был применен ряд опросников: шкала оценки усталости FAS, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS,

рейтинг состояния здоровья, оценка качества жизни по опросникам EQ-5D и SF-36. Результаты анализа данных опросников приведены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Динамика показателей опросников усталости FAS, тревоги/депрессии HADS, качества жизни SF-36 и EQ-5D пациентов из группы оценки эффективности препарата «Виферон» в процессе санаторно-курортного лечения

Параметр	Основная группа (n = 33)		p до – после	Группа сравнения 1 (n = 42)		p до - после	Сравнение между группами, p
	до Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Me (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
1	2	3	4	5	6	7	8
Шкала оценки усталости FAS, балл	26,00 (21,00; 32,00)	22,50 (18,00; 27,25)	<0,01	26,00 (24,00; 29,00)	24,50 (22,00; 27,00)	0,139	0,08
Рейтинг состояния здоровья, балл	5,00 (5,00; 6,00)	5,00 (4,75; 7,00)	0,22	5,00 (4,00; 7,00)	6,00 (5,00; 8,00)	<0,01	0,1
Шкала тревоги HADS, балл	9,00 (6,00; 11,00)	5,50 (3,75; 9,00)	<0,05	8,00 (5,00; 10,00)	7,00 (3,00; 8,75)	<0,001	0,35
Шкала депрессии HADS, балл	7,00 (4,00; 11,00)	5,00 (3,00; 7,25)	0,1	7,00 (5,00; 9,00)	6,00 (3,25; 8,00)	0,08	0,34
SF-36, СБ, балл	42,00 (41,00; 64,00)	62,00 (41,00; 84,00)	<0,05	51,00 (41,00; 74,00)	57,00 (41,00; 74,00)	0,07	0,23
SF-36, ЖС, балл	45,00 (35,00; 60,00)	55,00 (43,75; 65,00)	<0,05	55,00 (45,00; 60,00)	60,00 (51,25; 68,75)	<0,001	0,7
SF-36, ПЗ, балл	48,00 (40,00; 68,00)	64,00 (43,00; 74,00)	<0,05	56,00 (52,00; 68,00)	60,00 (49,00; 83,00)	<0,05	0,43
SF-36, ФА, балл	50,00 (30,00; 75,00)	65,00 (38,75; 80,00)	0,08	55,00 (35,00; 65,00)	57,50 (50,00; 75,00)	0,05	0,8
SF-36, РФП, балл	0,00 (0,00; 50,00)	12,50 (0,00; 81,25)	0,32	0,00 (0,00; 25,00)	25,00 (0,00; 100,00)	<0,01	0,19
SF-36, СА, балл	50,00 (37,50; 75,00)	62,50 (50,00; 78,13)	0,09	62,50 (50,00; 87,50)	75,00 (62,50; 100,00)	<0,05	0,63

Продолжение таблицы 5.5

1	2	3	4	5	6	7	8
SF-36, ОЗ, балл	45,00 (35,00; 50,00)	52,00 (35,00; 60,50)	<0,01	45,00 (40,00; 52,00)	47,50 (45,00; 54,25)	<0,05	0,44
SF-36, РЭП, балл	33,33 (0,00; 66,67)	33,33 (0,00; 100,00)	0,15	00,00 (0,00; 66,67)	33,33 (0,00; 100,00)	0,053	0,48
EQ-5D, боль и дискомфорт, балл	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	<0,01	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	0,13	0,36
EQ-5D, тревога и депрессия, балл	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	<0,001	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	0,49	<0,05
EQ-5D, подвижность, балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,1	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	0,16	0,42
EQ-5D, самообслуживание, балл	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	0,08	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1	<0,05
EQ-5D, бытовая активность, балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,33	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,21	0,74
EQ-5D, сравнение уровня здоровья, балл	3,00 (2,00; 3,00)	2,00 (1,00; 3,00)	<0,001	2,00 (1,00; 3,00)	2,00 (1,00; 2,00)	<0,05	<0,05

Примечания: FAS - шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale), HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), SF-36 – опросник оценки качества жизни (Short Form-36), СБ – сила боли, ФА – физическая активность, РФП – роль физических проблем, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭП – роль эмоциональных проблем, ПЗ – психическое здоровье, ОЗ – общее здоровье, EQ-5D – опросник качества жизни (European Quality of Life Questionnaire). Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни.

Оценка патологической усталости по шкале FAS выявила наличие синдрома хронической усталости в обеих группах при поступлении. После курса СКЛ показатели уменьшились в обеих группах, однако статистической значимости динамика достигла только в основной. Согласно шкале тревоги и депрессии HADS при поступлении у пациентов основной группы отмечалась

субклиническая тревога, после курса – уровень шкалы снизился статистически значимо в обеих группах наблюдения и был на уровне нормальных значений.

По общему опроснику качества жизни SF-36 при поступлении отмечалось снижение всех анализируемых доменов, описывающих физическое и психическое состояние больных. Особенно выраженная депрессия была по домену «роль физических проблем» в обеих группах. После курса лечения произошли изменения в обеих группах: ощущение боли статистически значимо снизилось (что соответствовало росту показателя домена «сила боли») в основной группе, по сравнению с группой сравнения. Домены «физическая активность», «роль физических проблем» и «социальная активность» статистически значимо повысились только в группе сравнения. Домены «психическое здоровье» и «общее здоровье» статистически значимо возросли в обеих группах наблюдения.

Предложенный для оценки внутренней картины болезни больных после перенесенной НКИ опросник EQ-5D выявил более выраженную положительную динамику в основной группе. Домен «боль и дискомфорт» снизился (положительный эффект) достоверно лишь в основной группе, достигнув минимального клинического эффекта. Домен «тревоги и депрессии» статистически значимо снизился только в основной группе ($p < 0,001$): изменения значения домена $> 0,31$ балла. По остальным шкалам опросника EQ-5D наметилась тенденция к снижению показателей, однако статистически значимой разницы не достигнуто. Достоверные различия произошли в оценке больными своего состояния здоровья в сравнении с предыдущим – в основной группе динамика более выраженная ($p < 0,001$), чем в группе сравнения ($p < 0,05$), и между группами – различия статистически значимые ($p < 0,05$).

Показатель восстановительного потенциала в основной группе составлял $1,39 \pm 0,41$ балла до лечения и $1,06 \pm 0,40$ балла после лечения, динамика изменения показателей статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,37 \pm 0,27$. В группе сравнения показатель восстановительного потенциала был сопоставим с таковым в основной группе и

составил $1,36 \pm 0,37$ балла до лечения и $1,11 \pm 0,32$ балла после лечения, динамика изменения показателей статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,26 \pm 0,20$.

Таким образом, на основании анализа полученных результатов установлено, что дополнительное включение препарата «Виферон» в комплексную программу санаторно-курортного лечения способствует восстановлению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, повышению толерантности к физической нагрузке (статистически значимое повышение TDI, $p < 0,01$ и OCD $p < 0,01$), уменьшению выраженности одышки (статистически значимое снижение mMRC $p < 0,05$), повышению физической работоспособности (статистически значимое повышение 6МШТ, $p < 0,001$), уменьшению выраженности хронической усталости (статистически значимое снижение FAS $p < 0,01$), более выраженному повышению качества жизни больных (EQ-5D: боль и дискомфорт, $p < 0,01$, тревога и депрессия, $p < 0,001$) и более выраженному повышению уровня здоровья (EQ-5D, сравнение уровня здоровья, $p < 0,001$) [48, 208].

ГЛАВА 6

ВЛИЯНИЕ ПРИМЕНЯЕМЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА РЕЗУЛЬТАТ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

6.1 Анализ эффективности различных методов респираторной терапии у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в период лечения в санаторно-курортных условиях

Обследуемая группа больных – это пациенты с респираторным фенотипом ПКС. Разрабатывая подходы восстановления данной категории пациентов, необходимо было учесть патогенетические особенности поражения легочной ткани при НКИ и те остаточные симптомы со стороны органов дыхания, которые были выявлены при поступлении на СКЛ. На фоне комплексного СКЛ на климатическом курорте изучалось дополнительное влияние таких методов респираторной терапии, как дыхательные тренажеры с сопротивлением на вдохе Coach 2 и гипоксически-гиперкапнические тренировки.

Для решения данной задачи обследовано 269 человек, перенесших НКИ COVID-19 и поступивших на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии АНИИ им. И.М. Сеченова.

Выделено три группы пациентов: группа сравнения 2 (87 человек) – комплексное санаторно-курортное лечение, группа «Coach 2» (135 человек) – дополнительно использованы дыхательные тренажеры с инспираторной нагрузкой Coach 2 и группа «Coach 2 + НГГТ» (47 человек) сочетанное применение дыхательных тренажеров Coach 2 и НГГТ.

В табл. 6.1 представлены количественные показатели обследования больных, отражена динамика в процессе лечения и проведено межгрупповое сравнение произошедшей динамики.

Таблица 6.1 – Показатели обследования больных из группы оценки эффективности респираторной терапии (n = 269) до и после курса санаторно-курортного лечения

Показатель	Группа сравнения 2 (n = 87)		Группа «Coach 2» (n = 135)		Группа «Coach 2+НГГТ» (n = 47)		Сравнение между группами p
	до Me [Q1; Q3]	после Me [Q1; Q3]	до Me [Q1; Q3]	после Me [Q1; Q3]	до Me [Q1; Q3]	после Me [Q1; Q3]	
1	2	3	4	5	6	7	8
Сатурация, %	97 [96; 98]	98 [97; 98]	97 [96; 98]	98 [97; 98]	97 [96; 97,75]	98 [97; 98] ***	p1 = 0,521 p2 = 0,009 p3 = 0,019
ФЖЕЛ, %	107 [96; 116]	108 [93,25;118,75]*	103,5 [93; 112]	102 [93,25; 112,5]	104,5 [93; 118]	108 [96; 115,75] *	p1 = 0,653 p2 = 0,145 p3 = 0,026
ОФВ1, %	101,5 [91,25; 112,5]	98 [87,25; 113]	100 [86,25; 108]	97 [87; 105]	103 [86,75; 111,75]	107,5 [92,5; 112] *	p1 = 0,910 p2 = 0,063 p3 = 0,041
ПОСВ, %	91,5 [77; 109]	93,5 [83,75; 103] *	83 [73,5;87]	89 [76,5; 94] *	91 [80; 113,5]	104 [85; 116] **	p1 = 0,646 p2 = 0,008 p3 = 0,024
Емкость вдоха, %	96 [91; 116,5]	106 [85,5; 124,5] **	102 [85; 115,25]	104 [91; 114,75] **	99,5 [83,25; 112,25]	104,5 [90,25;114,75] *	p1 = 0,364 p2 = 0,775 p3 = 0,221
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,05 [5; 7,28]	5,85 [5,1; 7,1]	5,9 [5,2; 6,95]	6,25 [5,3; 7]	6,85 [5,6; 7,9]	6,75 [5,8; 7,6]	p1 = 0,954 p2 = 0,976 p3 = 0,971
Эозинофилы, кл/мкл	127,5 [77; 267]	144 [94,5; 250]	114 [72; 243]	159,5 [78,75; 206]	184 [99,75; 250,75]	150 [85,25; 284,25]	p1 = 0,522 p2 = 0,905 p3 = 0,602
Лимфоциты,%	32 [26; 77]	31 [26; 36]	30 [25,5; 34]	30 [26; 36,5]	33 [28; 35,5]	31,5 [27; 36]	p1 = 0,535 p2 = 0,976 p3 = 0,724

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Эритроциты, *10 ¹² /л	4,58 [4,31; 4,88]	4,64 [4,38; 4,86]	4,59 [4,34; 4,9]	4,6 [4,34; 4,84] *	4,72 [4,46; 5,05]	4,86 [4,53;5,19] *	p1 = 0,682 p2 = 0,223 p3 = 0,106
Гемоглобин, г/л	140 [133; 151]	141,5 [135; 152] *	140 [130; 148]	142,5 [133; 146,5] *	146 [135,8; 154]	147,5 [137,8;158] *	p1 = 0,628 p2 = 0,345 p3 = 0,496
Скорость осе- дания эритро- цитов, мм/ч	14,5 [8; 22]	11,5 [6; 20]	13 [7; 23]	13 [6; 20,5]	8,5 [4; 18,5]	5,5 [3; 18] *	p1 = 0,492 p2 = 0,394 p3 = 0,175
Аланинамино- трансфераза, МЕ/л	23,9 [18,33; 31]	22,6 [18,7; 32,05]	20,8 [16,8; 24,05]	21,5 [17,6; 24,4]	23,45 [19,1; 29,7]	25,3 [20,2; 28,8]	p1 = 0,205 p2 = 0,330 p3 = 0,806
Аспаргат- аминотранс- фераза, МЕ/л	25,5 [20,93; 31,1]	25,1 [19,8; 29,95]	24,35 [21; 29,6]	24,1 [21; 29,6]	24,1 [21,25; 28,8]	28,4 [21,95; 31,8]	p1 = 0,880 p2 = 0,152 p3 = 0,111
Билирубин общий, мкмоль/л	14,25 [10,73; 19,65]	13 [10,6; 17,3]	13,5 [10,9; 16,2]	13,35 [11,3; 18,7]	14 [12; 20,2]	14,8 [12,1; 18,3]	p1 = 0,181 p2 = 0,834 p3 = 0,131
Креатинин, мкмоль/л	89 [80,25; 98]	87 [80; 99]	86 [78; 91]	86 [78; 89,5]	89 [76; 94,5]	82,5 [76,75; 91,25]	p1 = 0,894 p2 = 0,417 p3 = 0,408
С-реактивный белок, мг/л	3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3;4]	3 [3; 4]	3 [3;4]	3 [3; 4]	p1 = 0,645 p2 = 0,517 p3 = 0,270
6-минутный шаговый тест, м	504 [471; 545]	510 [490; 560]***	508 [434,5; 547]	534 [493; 685,5]***	564 [516,5; 597]	595 [559; 613] ***	p1 = 0,364 p2 = 0,826 p3 = 0,320
Шкала одышки (mMRC), балл	1 [1; 2]	1 [0; 2]	1,5 [1; 2]	1 [1; 2] ***	1 [1; 2]	1 [1; 1,5] **	p1 = 0,262 p2 = 0,225 p3 = 0,705

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Диаграмма цены кислоро- да, балл	7 [7; 9]	9 [7; 10] **	7 [6 ;7]	8 [7; 9]	7 [6,25; 9]	9 [7; 9] **	p1 = 0,398 p2 = 0,939 p3 = 0,340
Рейтинг состояния здоровья, балл	7 [5; 7]	7 [6; 8] ***	6 [5; 7]	7 [5; 8]	5 [5; 7]	7 [5; 7] **	p1 = 0,867 p2 = 0,940 p3 = 0,791
Шкала оценки усталости FAS, балл	22 [19; 26]	20,5 [18; 24] *	25 [19,75; 29]	22 [19; 26,75] ***	23 [18; 25,5]	20 [18; 23,5]	p1 = 0,825 p2 = 0,930 p3 = 0,907
BDI/TDI, балл	9 [7; 11]	9 [6; 11]	7 [6; 9]	8 [6; 9,75] ***	7,5 [6; 9]	9 [7; 10] ***	p1 = 0,562 p2 = 0,011 p3 = 0,026
SF-36, ФА, балл	60 [35; 75]	65 [45; 80] *	60 [40; 75]	65 [40; 80] **	55 [45; 75]	65 [45; 85] **	p1 = 0,475 p2 = 0,903 p3 = 0,339
SF-36, РФП, балл	0 [0; 50]	12,5 [0; 50]	0 [0; 50]	25 [0; 68,75]	25 [0; 100]	50 [0; 100]	p1 = 0,827 p2 = 0,357 p3 = 0,436
SF-36, СБ, балл	62 [41; 84]	62 [41; 80]	52 [41; 74]	62 [41; 83] *	51 [41; 84]	74 [41; 90] *	p1 = 0,677 p2 = 0,684 p3 = 0,418
SF-36, ЖС, балл	55 [50; 65]	65 [55; 70] ***	50 [40; 60]	60 [50; 68,75]	50 [45; 60]	65 [45,5; 75] **	p1 = 0,831 p2 = 0,480 p3 = 0,454
SF-36, СА, балл	75 [62,5; 87,5]	75 [62,5; 87,5]	62,5 [40,6; 84,4]	62,5 [50; 87,5] ***	75 [50; 87,5]	75 [56,25; 100]	p1 = 0,169 p2 = 0,442 p3 = 0,690
SF-36, РЭП, балл	33,33 [0; 100]	33,33 [0; 83,34]	33,33 [0; 66,67]	33,33 [0; 91,67]	33,33 [0; 100]	66,67 [33,33; 100]	p1 = 0,195 p2 = 0,105 p3 = 0,552

Продолжение таблицы 6.1

1	2	3	4	5	6	7	8
SF-36, ПЗ, балл	64 [52; 80]	68 [60; 80]	60 [44; 64]	68 [52; 75]	60 [52; 68]	64 [56; 80]	p1 = 0,087 p2 = 0,771 p3 = 0,285
SF-36, ОЗ, балл	50 [40; 57]	55 [45; 62] *	43,5 [35; 52]	50 [40; 60]	47 [40; 52]	52 [45; 61]	p1 = 0,020 p2 = 0,570 p3 = 0,075
EQ-5D, боль и дискомфорт, балл	2 [1,75; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 2]	2 [1; 2] **	2 [1; 2]	2 [1; 2] **	p1 = 0,580 p2 = 0,324 p3 = 0,539
EQ-5D, тревога и депрессия, балл	2 [1; 2]	1 [1; 2] *	2 [1; 2]	1 [1; 2] ***	2 [1; 2]	1 [1; 2] **	p1 = 0,437 p2 = 0,413 p3 = 0,812
EQ-5D, подвижность, балл	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	1 [1; 2] ***	1 [1; 2]	1 [1; 2]	p1 = 0,012 p2 = 0,500 p3 = 0,005
EQ-5D, самообслуживание, балл	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	1 [1; 1]	p1 = 0,820 p2 = 0,725 p3 = 0,597
EQ-5D, бытовая активность, балл	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 2]*	p1 = 0,457 p2 = 0,036 p3 = 0,156
EQ-5D, сравнение здоровья, балл	2 [2; 3]	2 [1; 2,75] ***	3 [2; 3]	2 [1; 3] ***	3 [2; 3]	2 [1; 3] ***	p1 = 0,253 p2 = 0,101 p3 = 0,506

Примечания: в таблице представлены количественные признаки (Me (Q1;Q3)). Различия показателей до и после лечения анализировались с помощью критерия Уилкоксона: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; между группами – с помощью критерия Манна – Уитни; p1 – значимость отличий подгруппы «Сравнения 2» от «Coach 2»; p2 – «Сравнения 2» от «Coach 2+НГГТ»; p3 – «Coach 2» от «Coach 2+НГГТ». ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ПОС – пиковая объемная скорость выдоха, VDI/TDI – транзиторный индекс одышки, ФА – физическая активность, РФП – роль физических проблем, СБ – сила боли, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭП – роль эмоциональных проблем, ПЗ – психическое здоровье, ОЗ – общее состояние здоровья по опроснику SF-36.

При оценке динамики функционального состояния дыхательной системы было выявлено статистически значимое повышение сатурации в группе «Coach 2+НГГТ» и установлены достоверные отличия от двух других групп ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). По данным спирометрии все анализируемые параметры исходно были в пределах нормы, однако в процессе лечения ряд показателей изменился статистически значимо и установлены достоверные различия между группами ($p < 0,05$). ФЖЕЛ статистически значимо увеличилась в группе сравнения 2 и «Coach 2+НГГТ», и достоверно выше была динамика в группе «Coach 2+НГГТ» по сравнению с группой «Coach 2» ($p < 0,05$). ОФВ1 статистически значимо увеличился в группе «Coach 2+НГГТ» и достоверно выше была динамика в этой группе по сравнению с группой «Coach 2» ($p < 0,05$). ПОС статистически значимо увеличилась во всех группах, при межгрупповом сравнении в группе с комбинированным применением респираторных методик выявлено достоверное преобладание динамики по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,01$ и $p < 0,05$). Показатель спокойной спирометрии ЕВ продемонстрировал прирост во всех группах, без обнаружения межгрупповых различий.

Показатели общего анализа крови демонстрируют отсутствие достоверных изменений в количестве лейкоцитов и лейкоцитарной формуле, однако отмечается статистически значимое повышение уровня гемоглобина в пределах нормальных значений, и повышение уровня эритроцитов в группах «Coach 2» и «Coach 2+НГГТ», что может быть связано с пребыванием в горной местности во время прохождения курса СКЛ в сочетании с применением дыхательных тренажеров и НГГТ.

Среди определяемых показателей, связанных с системным воспалением, изменения наблюдались только в группе «Coach 2+НГГТ» в виде достоверного снижения СОЭ.

В уровнях АЛТ, АСТ, общего билирубина, креатинина и СРБ в группах отсутствовали изменения.

Толерантность к физической нагрузке возросла во всех трех группах, о чем свидетельствует достоверное увеличение дистанции, пройденной за 6 минут при

проведении 6МШТ. Хотя межгрупповых различий не обнаружено, следует отметить, что в группе сравнения 2 дистанция увеличилась на 6 метров, в группе «Coach 2» на 26 метров, а группе «Coach 2+НГГТ» на 31 метр.

Согласно опросникам mMRC и BDI/TDI выраженность одышки статистически значимо уменьшилась в группах «Coach 2» и «Coach 2+НГГТ». Шкала BDI/TDI выявила преобладание положительной динамики в группе «Coach 2+НГГТ» по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,05$). Диаграмма цены кислорода продемонстрировала повышение уровня физической активности, вызывающей одышку, в группе сравнения 2 и «Coach 2+НГГТ», между группами различий не установлено.

По шкале оценки усталости FAS положительная динамика была достигнута во всех группах, однако достоверность изменений подтверждена для группы сравнения 2 и «Coach 2». В группе «Coach 2+НГГТ» не выявлено статистически значимой динамики, но клинический результат имеет смысловое значение, так как преодолен порог хронической усталости, для выявления которой и использовался данный опросник.

Оценка качества жизни традиционно проводилась по опросникам SF-36 и EQ-5D. Показатели, отражающие физический компонент здоровья по опроснику SF-36, продемонстрировали статистически значимые положительные изменения: физическая активность возросла во всех группах, больше всего в группе «Coach 2+НГГТ» – с 55 (45; 75) до 65 (45;85) баллов, по шкале силы боли в группах «Coach 2» и «Coach 2+НГГТ», по шкале «роль физических проблем» отмечена положительная динамика во всех группах, но не достигшая статистической значимости. Показатель общего здоровья повысился во всех группах, достоверно лишь в группе сравнения 2.

Среди показателей, отражающих психологический компонент здоровья по опроснику SF-36, достоверно повысилась социальная активность в группе «Coach 2» и жизнеспособность в группах сравнения 2 и «Coach 2+НГГТ». По шкале «роль эмоциональных проблем» положительная динамика отмечена лишь в группе «Coach 2+НГГТ», но не достоверная. По показателю «Психическое

здоровье» во всех группах отмечена положительная динамика, не достигшая статистической значимости. По всем шкалам, отражающим физический и психологический компоненты здоровья межгрупповых различий не выявлено.

Согласно опроснику EQ-5D снизились тревога и депрессия у пациентов всех трех групп с более высоким уровнем достоверности в группах «Coach 2» и «Coach 2+НГГТ», в которых также отмечалось снижение боли и дискомфорта. Подвижность улучшилась в группе «Coach 2», бытовая активность – в группе «Coach 2+НГГТ». При сравнении уровня своего здоровья в данный период по сравнению с предыдущим, пациенты всех трех групп отмечали положительные изменения ($p < 0,001$ во всех группах наблюдения). Межгрупповых различий по опроснику EQ-5D не выявлено.

Оценка эффективности СКЛ по динамике показателя восстановительного потенциала в группах наблюдения представлена на рис. 6.1.

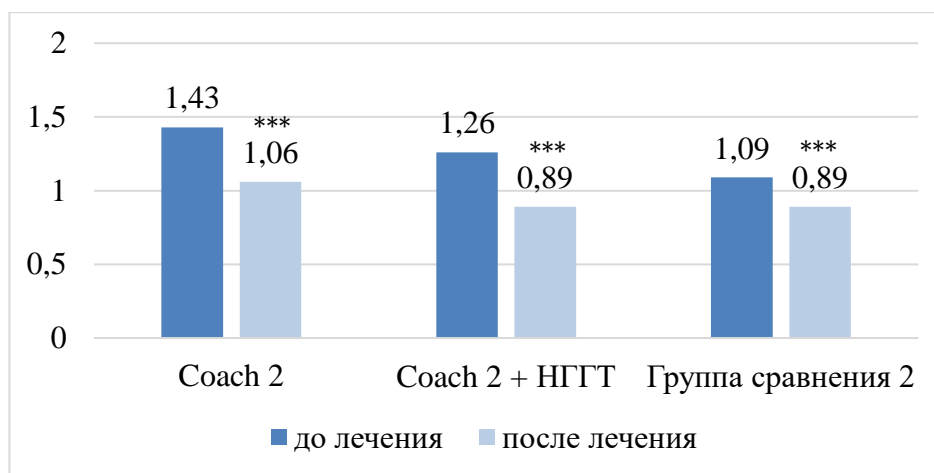


Рисунок 6.1 – Динамика показателя восстановительного потенциала в группах

Примечания: достоверность различий показателя до и после лечения *** - $p < 0,001$.

Показатель восстановительного потенциала в группе «Coach 2» составлял $1,43 \pm 0,34$ балла до лечения и $1,06 \pm 0,36$ балла после лечения, динамика изменения показателя статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,38 \pm 0,29$. В группе «Coach 2+НГГТ» показатель восстановительного потенциала составлял $1,26 \pm 0,40$ балла до лечения и $0,89 \pm 0,39$

балла после лечения, динамика изменения показателей статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,37 \pm 0,21$. В группе сравнения показатель восстановительного потенциала был сопоставим с таковым в основных группах и составил $1,09 \pm 0,32$ балла до лечения и $0,89 \pm 0,33$ балла после лечения, динамика изменения показателей статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,20 \pm 0,15$.

Таким образом, проведенный анализ произошедшей динамики в трех анализируемых группах выявил дополнительные эффекты от включения в комплекс СКЛ дыхательных тренажеров с положительной нагрузкой на вдохе, что обусловлено особенностью поражения легочной ткани. Сочетанное использование дыхательных тренажеров и гипоксически-гиперкапнических тренировок приводило к развитию дополнительных положительных эффектов в виде прироста функциональных показателей, улучшения физической работоспособности (прирост 6МШТ на 31 метр), снижение значения СОЭ, как признака сохраняющегося воспалительного процесса, уменьшения выраженности одышки по данным специальных опросников одышки и улучшения качества жизни по отдельным шкалам опросников SF-36 и EQ-5D, достижения высокого уровня интегрального индекса эффективности за счет снижения восстановительного потенциала после СКЛ.

Для описания исходного и достигнутого состояния пациентов в данном фрагменте исследования применялся кластерный анализ [209]. Применен метод Уорда, в качестве меры использовалось эвклидово расстояние. Для уравнивания вклада каждой переменной в дерево классификации проводилась стандартизация переменных. В итоговом дереве расстояние между переменными нормализовалось на 100%. Согласно требованиям проведения кластерного анализа необходимо использовать ограниченное количество показателей. Из 100 показателей обследования было отобрано 15: лабораторные (уровень гемоглобина, холестерина, СРБ, количество эозинофилов, ПТИ), функциональные (ФЖЕЛ, ЕВ, 6МШТ), данные шкалы одышки (BDI/TDI), шкалы усталости (FAS), шкалы тревоги/депрессии (HADS), шкалы физической

активности (ФА) и роли физических проблем (РФП) опросника качества жизни SF36, шкалы боль/дискомфорт опросника EQ-5D.

Исходное состояние всей группы больных представлено на рис. 6.2.

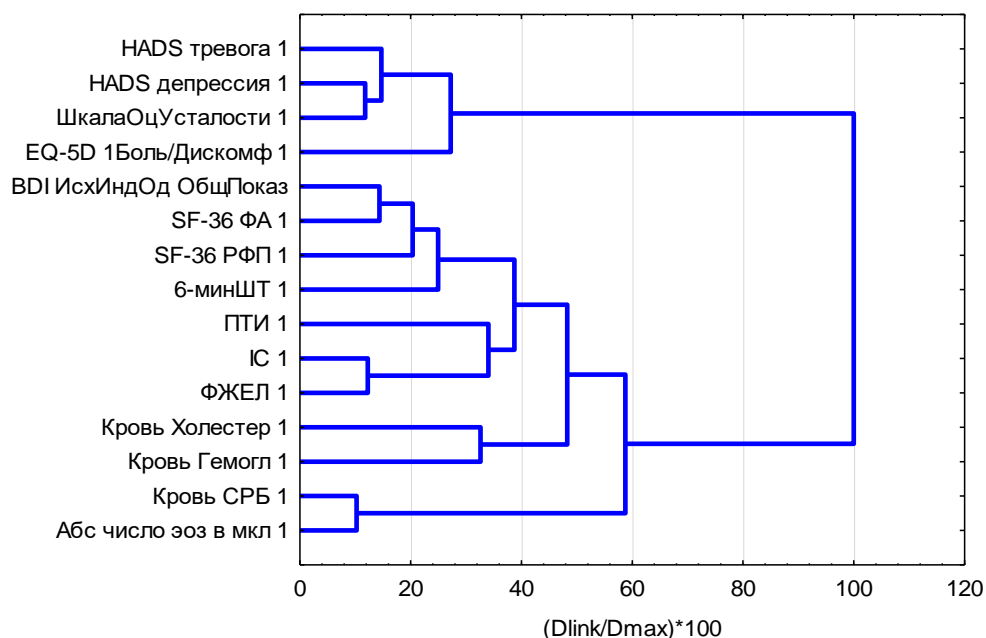


Рисунок 6.2 – Результаты кластеризации переменных у реконвалесцентов COVID-19 перед курсом санаторно-курортного лечения (n = 269)

Можно выделить 5 кластеров, основных синдромов, характеризующих состояние пациентов. 1-й кластер расположен наиболее обособленно от других и отражал психоэмоциональное состояние пациентов (усталость, тревогу, депрессию, дискомфорт). 2-й кластер отразил исходный уровень одышки BDI и толерантность к физической нагрузке ФА, РФП и 6МШТ. 3-й кластер объединил функциональные показатели ФЖЕЛ, ЕВ и лабораторный ПТИ. В 4-й кластер вошли два лабораторных показателя – уровень гемоглобина и холестерина. И в 5-й кластер вошли так же два лабораторных показателя – СРБ и абсолютное количество эозинофилов.

После курса СКЛ состояние пациентов рассмотрено отдельно по трем анализируемым группам. На рис. 6.3 представлена кластерная структура, сложившиеся в группе сравнения 2 при выписке.

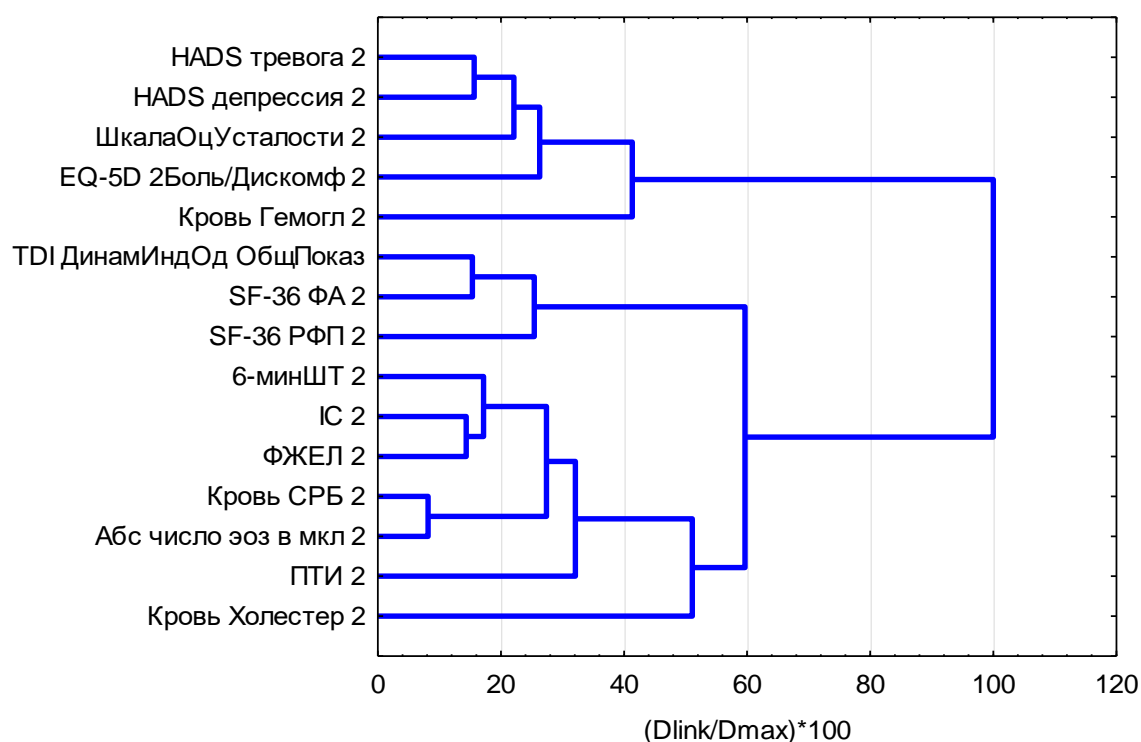


Рисунок 6.3 – Результаты кластеризации переменных для пациентов группы сравнения 2 после курса санаторно-курортного лечения (n = 87)

В описании состояния пациентов можно выделить три основных синдрома-кластера. 1-й кластер, как и до лечения, включал картину психоэмоционального состояния пациентов (усталость, тревогу, депрессию, дискомфорт) и к нему присоединился лабораторный показатель – уровень гемоглобина, характеризующий перенос кислорода к тканям. 2-й кластер – характеристики одышки и физической активности (динамический индекс одышки TDI, ФА, РФП). Из него отделился показатель физической работоспособности – 6МШТ. 3-й кластер объединил показатели функционального обследования (ФЖЕЛ, ЕВ), физической работоспособности (6МШТ) и лабораторного обследования (СРБ, количество эозинофилов, ПТИ, уровень холестерина).

Рис. 6.4 продемонстрировал состояние пациентов после курса СКЛ с включением дыхательных тренажеров Coach 2. В состоянии пациентов выделено 4 основных синдрома. 1-й и 2-й кластеры такие же, как и в состоянии при

поступлении – психоэмоциональное состояние пациентов (усталость, тревога, депрессия, дискомфорт) и динамический уровень одышки (TDI), объединенный в один кластер с толерантностью к физической нагрузке (ФА, РФП и 6МШТ). 3-й же кластер в данной группе отличался от группы сравнения и представлял из себя синдром, в котором тесно связаны друг с другом такие показатели, как ЕВ и ФЖЕЛ, функциональные показатели, отражающие состояние органов дыхания, а также ПТИ и холестерин, лабораторные показатели, описывающие состояние сосудов и скорость кровотока. И 4-й кластер, «отдаленный» от других, аналогичен 5-му кластеру в исходном состоянии – это значения СРБ и эозинофилов, отражающих уровень системной воспалительной реакции.

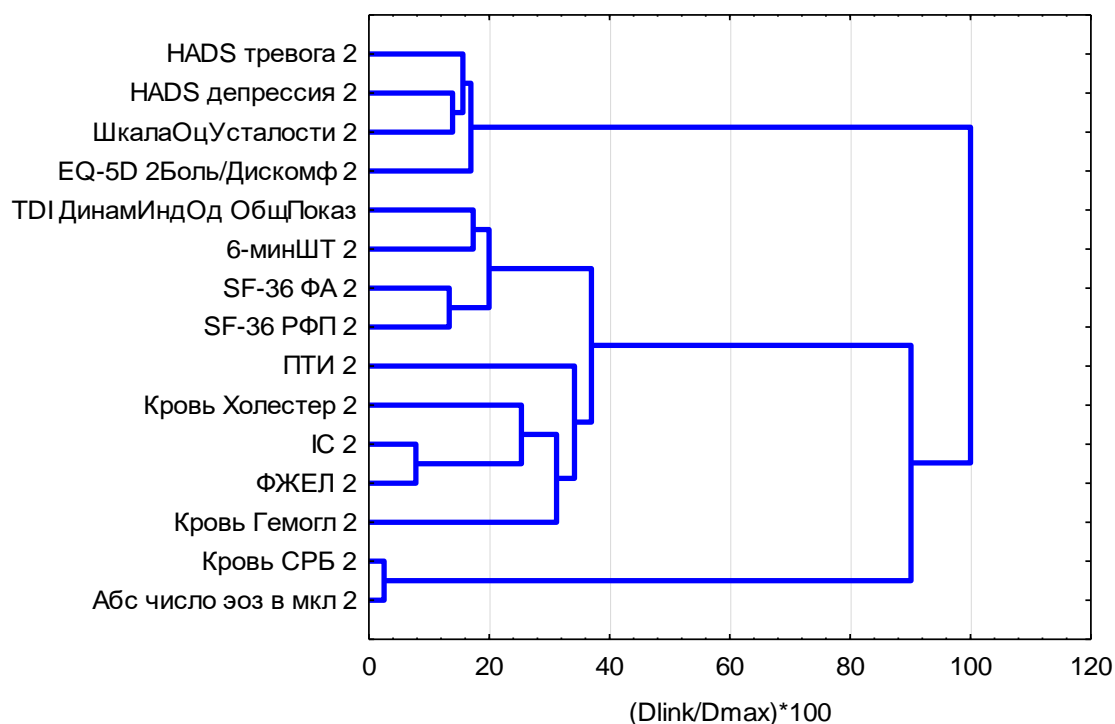


Рисунок 6.4 – Результаты кластеризации переменных для пациентов подгруппы «Coach 2» после курса санаторно-курортного лечения (n = 135)

И, наконец, рис. 6.5 демонстрировал состояние пациентов, у которых в программе комплексного СКЛ применялся комплекс респираторной терапии (дыхательные тренажеры Coach 2 и НГГТ). Видно, что выделено три основных

синдрома, в которых показатели логично объединены друг с другом. 1-й кластер – сохраняется как в состоянии до, так и в каждой из анализируемых групп после курса лечения – это психоэмоциональная составляющая качества жизни. 2-й кластер – это функциональное состояние дыхательной системы (ЕВ и ФЖЕЛ), оказывающее непосредственное влияние на физическую активность и роль физических проблем в состоянии больных. И 3-й кластер объединил все лабораторные показатели, отражающие и системную воспалительную реакцию и косвенно описывающие эндотелиальную дисфункцию.

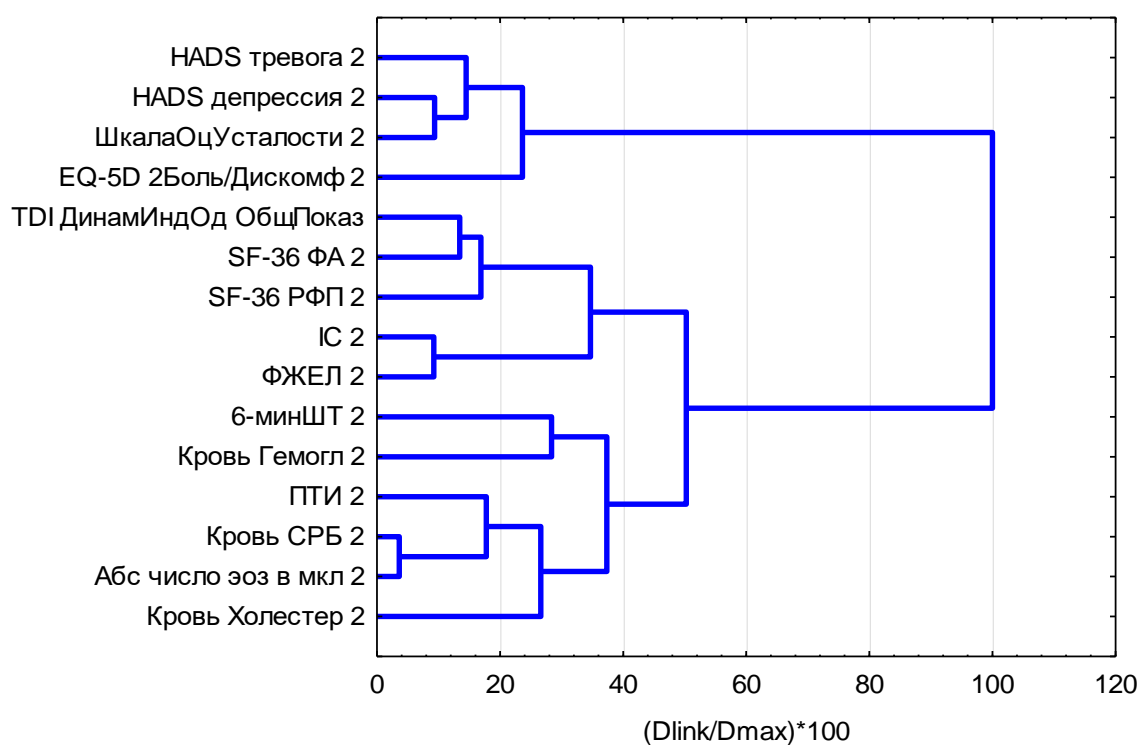


Рисунок 6.5 – Результаты кластеризации переменных для пациентов подгруппы «Coach 2+НГГТ» после курса санаторно-курортного лечения (n = 47)

При описании результатов кластерного анализа значение имеет не столько уровень отклонения того или иного показателя от нормы, сколько взаимосвязь между показателями и формирование синдромов, благодаря качественному взаимоотношению показателей.

С помощью кластерного анализа в исходном состоянии пациентов выделено пять синдромов: психоэмоциональные нарушения, нарушение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение ФВД ввиду изменения микроциркуляции, факторы, способные привести к сердечно-сосудистым осложнениям и низкоинтенсивное системное воспаление.

После курса комплексного санаторно-курортного лечения наиболее гармоничное состояние сложилось в группе сочетанного использования инспираторных дыхательных тренажеров Coach 2 и НГГТ. Достигнутое состояние описывалось тремя кластерами-синдромами. Показатели ФВД объединились в один кластер с индексом одышки, физической активностью и ролью физических проблем в формировании общего состояния. Таким образом, улучшение ФВД влечет за собой уменьшение одышки и улучшение переносимости физических нагрузок. В другой крупный синдром-кластер вошли факторы, характеризующие системное воспаление и риски развития сердечно-сосудистых событий, как главной мишени постковидных осложнений. Психоэмоциональные нарушения остаются важным аспектом в описании общего состояния данного контингента и требуют отдельного подхода в протоколе санаторно-курортного лечения.

6.2 Возможность дополнительного включения ингаляций сурфактанта в комплексную программу санаторно-курортного лечения у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких

У реконвалесцентов тяжелых форм COVID-19 часто сохраняются респираторные симптомы, морфологическим субстратом которых являются диффузное альвеолярное повреждение, десквамация и гиперплазия альвеолоцитов II типа, микротромбозы капиллярного русла, отложение фибрина в альвеолярных пространствах, множественные участки альвеолярного коллапса и дисателектазы. Появление ателектазов в легких при COVID-19 связано с прямым повреждением

SARS-CoV-2 альвеолоцитов II типа, продуцирующих эндогенный сурфактант. Данное повреждение может сохраняться достаточно долго и приводить к нарушениям газообмена. Предполагалось, что добавление ингаляционного сурфактанта в схемы лечения пациентов с постковидной дыхательной недостаточностью будет способствовать стабилизации альвеолярной поверхности.

Легочный сурфактант – липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия, необходимый для снижения поверхностного натяжения на границе воздух-вода и уменьшения усилия мышц грудной клетки, прилагаемого для осуществления вдоха [210].

Для оценки эффективности применения экзогенного сурфактанта было отобрано 14 пациентов в группу «Сурфактант», переболевших НКИ с двусторонним поражением легких и поступивших на санаторно-курортное лечение в отделение пульмонологии АНИИ им. И.М. Сеченова. 12 пациентов составили подгруппу сравнения 3, сопоставимую по полу, возрасту и тяжести течения НКИ.

Средний возраст в основной группе составил $56,0 \pm 10,4$ лет, в группе сравнения $60,0 \pm 7,2$ лет. Большая часть пациентов были женщины (в основной группе 9 человек – 64,3%, в группе сравнения 10 человек – 71,4%). Анамнестические данные свидетельствовали о том, что в основной группе 4 (35,7%) реконвалесцента перенесли пневмонию со степенью поражения КТ-4, в группе сравнения – 8 (57,1%); КТ-3 – в основной группе 3 (21,4%) человека, в группе сравнения – 4 (28,6%), КТ-2 – в основной группе 3 (21,4%) человека, в группе сравнения – 2 (14,3%), КТ-1 – в основной группе 3 (21,4%) человека, в группе сравнения с КТ-1 пациентов не было.

Большинство пациентов в обеих группах на госпитальном этапе нуждались в респираторной поддержке, все прошли курс антибиотикотерапии, у части пациентов схема лечения включала применение моноклональных антител.

При поступлении все пациенты группы жаловались на одышку различной степени выраженности, кашель, прочие жалобы включали чувство тяжести в

груди, снижение физической активности, повышенную утомляемость, потливость, чувство сердцебиения, тревогу, снижение памяти, нарушение сна.

Пациенты получили комплексное санаторно-курортное лечение, дополненное курсом ингаляций препарата «Сурфактант-БЛ». Для ингаляций использовался компрессионный небулайзер с величиной диспергируемых частиц 2-3 микрона и экономайзером. Непосредственно перед процедурой флакон (25 мг) разводился 2,5 мл теплого (37°C) 0,9%-го раствора натрия хлорида, затем дополнительно вводилось еще 2,5 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида до достижения объема 5 мл. Перед ингаляцией эмульсии сурфактанта проводилась ингаляция бронхолитического препарата, а также тщательная санация трахеобронхиального дерева (вибромассаж, постуральная терапия, дыхательная гимнастика). Полный курс составлял 8 ингаляций. Переносимость процедур была хорошей, побочных реакций не зарегистрировано.

В таблице 6.2 представлена частота встречаемости наиболее характерных для данного контингента жалоб и показателей объективного обследования.

Таблица 6.2 – Частота встречаемости жалоб и изменений аускультативных данных у реконвалесцентов COVID-19 с дополнительным включением ингаляций препарата «Сурфактант БЛ» в процессе санаторно-курортного лечения

Значение	Группа «Сурфактант» (n = 14)				Группа сравнения 3 (n = 12)			
	До		После		До		После	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Кашель	10	71,43	5	35,71	6	50	6	50
Выделение мокроты	7	50	5	35,71	2	16,67	2	16,67
Одышка	14	100	13	92,86	12	100	11	91,67
Утомляемость	7	50	5	35,71	10	83,33	7	58,33
Снижение физической активности	14	100	12	85,71	11	91,67	10	83,33
Тревожность	4	28,57	3	21,43	6	50	4	33,33
Измененный характер дыхания	11	78,57	7	50	3	25	4	33,33
Хрипы (сухие, влажные)	7	50	3	21,43	3	25	1	8,33

После курса СКЛ одышка, утомляемость, снижение физической активности, тревожность встречались реже в обеих группах. В группе «Сурфактант»

снизилась частота встречаемости кашля, выделения мокроты, измененного характера дыхания и хрипов при аускультации более выражено по сравнению с группой сравнения 3. Достоверных различий во встречаемости указанных признаков до и после лечения по критерию Макнемара выявлено не было, что вероятно связано с небольшой величиной выборки.

Отдельные функциональные показатели представлены в табл. 6.3.

Таблица 6.3 – Динамика ряда функциональных показателей и данных опросников одышки у реконвалесцентов COVID-19 с дополнительным включением препарата «Сурфактант БЛ» в процессе санаторно-курортного лечения и сравнение между группами исследования

Параметр	Группа «Сурфактант» (n = 14)		р до – после	Группа сравнения 3 (n = 12)		р до – после	Сравнение между группами р
	до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
Сатурация, %	95,50 (93,25; 96,75)	97,00 (95,25; 98,00)	<0,05	97,00 (95,00; 97,25)	97,00 (96,00; 98,00)	0,14	0,11
ПОСВ %	90,00 (68,00; 105,00)	98,00 (70,0; 116,50)	<0,05	93,50 (82,00; 100,00)	112,50 (107,75; 115,50)	0,14	0,47
6МШТ м	473,00 (438,00; 569,00)	550,00 (463,00; 588,00)	<0,01	445,00 (359,00; 519,25)	510,00 (409,50; 563,00)	<0,05	0,83
mMRC балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,31	2,00 (1,00; 2,75)	1,00 (1,00; 1,00)	0,07	0,43
OCD балл	70,00 (60,00; 90,00)	90,00 (70,00; 100,00)	<0,05	65,00 (47,50; 70,00)	75,00 (67,50; 90,00)	<0,05	0,67
BDI/TDI балл	6,00 (6,00; 7,00)	7,00 (6,00; 9,00)	<0,05	6,50 (6,00; 8,00)	7,50 (7,00; 9,00)	<0,05	0,68

Примечания: ПОСВ – пиковая объемная скорость выдоха, 6МШТ – 6-минутный шаговый тест, mMRC – шкала выраженности одышки (modified Medical Research Council), OCD – диаграмма цены кислорода (Oxygen Cost Diagram), BDI/TDI – шкала одышки (Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index). Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни.

В основной группе статистически значимо увеличилась сатурация в покое с 95,50 (93,25; 96,75) до 97,00 (95,25; 98,00) %, $p < 0,05$, уменьшились явления

десатурации при физической нагрузке. Выросли некоторые показатели ФВД: ПОС с 90,00 (68,00; 105,00) до 98,00 (70,0; 116,50) %, $p < 0,05$, в группе сравнения ПОС увеличилась, но не достоверно.

Улучшились результаты функциональных проб: длина дистанции, пройденной за 6 минут, статистически значимо увеличилась в обеих группах наблюдения, в основной группе на 77 метров, $p < 0,01$, в группе сравнения на 65 метров, $p < 0,05$, что подтверждено большей степенью достоверности в основной группе.

По опросникам одышки: mMRC в обеих группах выявлена тенденция к снижению одышки, но не достоверная; BDI/TDI в обеих группах одинаковая, положительная, достоверная динамика; по шкале OCD в основной группе увеличение показателя на 20,00 баллов, тогда как в группе сравнения на 10,00 баллов, достоверность достигнута в обеих группах.

Лабораторные показатели были в пределах нормы, статистически значимой динамики по большинству показателей за период наблюдения не отмечено (табл.6.4).

Таблица 6.4 – Динамика некоторых лабораторных показателей исследования реконвалесцентов COVID-19 с дополнительным включением препарата «Сурфактант БЛ» в процессе санаторно-курортного лечения и сравнение между группами исследования

Параметр	Группа «Сурфактант» (n=14)		р до - после	Группа сравнения 3 (n=12)		р до - после	Сравнение между группами р
	до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
1	2	3	4	5	6	7	8
Эритроциты*10 ¹² /л	4,61 (4,43; 4,89)	4,70 (4,54; 5,04)	0,06	4,54 (4,39; 4,84)	4,64 (4,43; 4,93)	<0,05	0,83
Гемоглобин, г/л	142,50 (133,25; 147,00)	140,00 (135,00; 150,25)	0,13	142,00 (134,50; 152,25)	139,00 (137,00; 152,50)	0,08	0,72

Продолжение таблицы 6.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Лейкоциты *10 ⁹ /л	6,95 (6,08; 7,60)	6,75 (5,48; 7,55)	0,71	6,80 (5,68; 7,70)	6,70 (5,80; 7,60)	0,82	0,89
Лимфоциты, %	25,50 (23,00; 31,75)	29,00 (23,25; 35,75)	0,46	32,50 (27,00; 35,75)	31,00 (27,50; 34,50)	0,89	0,87
Эозинофилы, кл/мкл	73,50 (64,50; 212,00)	181,50 (92,00; 270,00)	0,18	135,00 (106,50; 197,25)	152,00 (141,50; 549,50)	0,55	0,89
АЛТ, МЕ/л	20,00 (16,00; 29,00)	31,50 (18,25; 43,00)	0,11	23,10 (18,98; 33,60)	23,75 (19,68; 31,00)	0,24	0,42
АСТ, МЕ/л	25,00 (19,00; 29,00)	28,00 (20,75; 34,75)	0,31	23,60 (21,90; 27,08)	23,40 (21,15; 28,80)	0,66	0,64
Билирубин общий, мкмоль/л	18,45 (13,10; 21,12)	14,20 (13,20; 19,40)	0,37	12,30 (8,55; 18,50)	16,20 (10,50; 23,30)	0,07	0,05
СРБ, мг/л	3,00 (3,00; 4,00)	3,00 (3,00; 4,00)	0,40	3,00 (3,00; 3,25)	4,00 (3,50; 4,00)	0,07	0,34
Креатинин, мкмоль/л	72,00 (70,25; 83,75)	84,00 (79,00; 93,00)	<0,05	84,50 (79,75; 89,50)	88,00 (82,50; 96,00)	0,17	0,26

Примечания: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, СРБ – С-реактивный белок. Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни.

Данные опросников психологического состояния и качества жизни на фоне реабилитационных мероприятий представлены в табл. 6.5.

Таблица 6.5 – Динамика результатов психологического обследования реконвалесцентов COVID-19 с дополнительным включением препарата «Сурфактант БЛ» в процессе санаторно-курортного лечения и сравнение между группами исследования

Параметр	Группа «Сурфактант» (n=14)		р до – после	Группа сравнения 3 (n=12)		р до - после	Сравнение между группами, р
	до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		до Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)	после Ме (Q ₂₅ ; Q ₇₅)		
1	2	3	4	5	6	7	8
Шкала оценки усталости FAS, балл	24,00 (23,00; 28,00)	24,00 (22,00; 26,00)	0,72	24,50 (18,75; 25,00)	22,00 (20,00; 24,75)	0,83	0,80

Продолжение таблицы 6.5

1	2	3	4	5	6	7	8
Рейтинг состояния здоровья, балл	7,00 (6,00; 7,00)	6,00 (5,00; 8,00)	0,79	6,00 (5,00; 7,00)	7,00 (6,75; 7,25)	0,07	0,07
Шкала тревоги HADS, балл	6,00 (4,00; 8,00)	3,00 (2,00; 8,00)	<0,05	6,00 (3,25; 7,75)	6,00 (3,00; 7,00)	0,35	0,41
Шкала депрессии HADS, балл	4,00 (4,00; 10,00)	4,00 (2,00; 7,00)	0,06	5,00 (1,75; 8,75)	5,50 (3,25; 6,75)	0,74	0,10
SF-36, СБ, балл	51,00 (41,00; 84,00)	62,00 (51,00; 84,00)	0,45	41,00 (34,25; 68,25)	46,50 (41,00; 69,50)	0,83	0,71
SF-36, ЖС, балл	50,00 (45,00; 80,00)	70,00 (45,00; 75,00)	0,06	52,50 (50,00; 62,50)	52,50 (46,25; 63,75)	0,40	0,33
SF-36, ПЗ, балл	64,00 (48,00; 84,00)	72,00 (56,00; 92,00)	0,14	50,00 (44,00; 60,00)	56,00 (52,00; 69,00)	0,13	0,78
SF-36, ФА, балл	55,00 (35,00; 75,00)	60,00 (55,00; 80,00)	<0,05	42,50 (27,50; 57,50)	57,50 (30,00; 75,00)	<0,05	0,59
SF-36, РФП, балл	25,00 (0,00; 75,00)	75,00 (0,00; 100,00)	0,16	0,00 (0,00; 18,75)	0,00 (0,00; 62,50)	0,42	0,31
SF-36, СА, балл	75,00 (62,50; 75,00)	100,00 (75,00; 100,00)	0,05	56,25 (50,00; 75,00)	50,00 (40,63; 50,00)	0,14	<0,05
SF-36, ОЗ, балл	45,00 (35,00; 50,00)	47,00 (40,00; 57,00)	0,07	40,00 (40,00; 45,00)	53,50 (45,50; 76,50)	<0,05	0,07
SF-36, РЭП, балл	33,33 (0,00; 100,00)	66,67 (33,33; 100,00)	0,21	66,67 (0,00; 91,67)	33,33 (0,00; 58,34)	0,14	0,15
EQ-5D, боль и дискомфорт, балл	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	0,08	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (2,00; 2,00)	1	0,06
EQ-5D, тревога и депрессия, балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,11	2,00 (1,25; 2,00)	1,50 (1,00; 2,00)	0,18	0,90
EQ-5D, подвижность, балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,11	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	0,18	0,90
EQ-5D, самообслуживание, балл	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1	0,56
EQ-5D, бытовая активность, балл	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	0,11	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,25; 2,00)	1	0,45

Продолжение таблицы 6.5

1	2	3	4	5	6	7	8
EQ-5D, сравнение уровня здоровья, балл	2,00 (1,00; 3,00)	1,00 (1,00; 1,00)	<0,05	3,00 (2,25; 3,00)	2,00 (1,00; 2,75)	0,21	0,74

Примечания: FAS - шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale), HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale), SF-36 – опросник оценки качества жизни (Short Form-36), СБ – сила боли, ФА – физическая активность, РФП – роль физических проблем, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭП – роль эмоциональных проблем, ПЗ – психическое здоровье, ОЗ – общее здоровье, EQ-5D – опросник качества жизни (European Quality of Life Questionnaire). Различия показателей до и после лечения внутри групп анализировались с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки различий между группами использовался критерий Манна – Уитни.

Шкала тревоги опросника HADS выявила достоверную положительную динамику в основной группе ($p < 0,05$), что говорило о снижении тревожности пациентов на фоне проводимой терапии.

По опроснику качества жизни SF36 шкале «Физическая активность» достоверная положительная динамика наблюдалась в обеих группах ($p < 0,05$); шкалам «Социальная активность», «Роль эмоциональных проблем» и «Жизнеспособность» положительные изменения установлены только в основной группе ($p < 0,05$) и между группами статистически значимые различия в повышении социальной активности ($p < 0,05$). Опросник EQ-5D: по большинству шкал наметилась позитивная тенденция, и статистически значимо по сравнению текущего уровня здоровья с предыдущим уровнем в основной группе ($p < 0,05$).

Показатель восстановительного потенциала в группе «Сурфактант» составлял $1,55 \pm 0,22$ балла до лечения и $1,03 \pm 0,29$ балла после лечения, динамика изменения показателей статистически значима ($p < 0,001$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,40 \pm 0,05$. В группе сравнения показатель восстановительного потенциала был сопоставим с таковым в основной группе и составил $1,85 \pm 0,66$ балла до лечения и $1,37 \pm 0,24$ балла после лечения, динамика изменения показателей не имела статистической значимости ($p = 0,59$). Интегральный индекс эффективности был равен $-0,20 \pm 0,38$.

Таким образом, включение в комплексное санаторно-курортное лечение курса ингаляций с препаратом «Сурфактант-БЛ» способствовало эффективному восстановлению пациентов после поражения легких, ассоциированного с НКИ.

6.3 Анализ отдаленных результатов лечения в санаторно-курортных условиях больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Наиболее объективную оценку проведенных лечебных мероприятий в санаторно-курортных условиях на климатическом курорте позволяет дать анализ отдаленных результатов. В нашем исследовании для сбора данных использовали опрос, который проводился путем рассылки писем пациентам через 6 месяцев после окончания курса СКЛ с перечнем вопросов об их состоянии, сохранении имеющихся симптомов, физической и социальной активности, а также рядом опросников для оценки одышки, усталости и качества жизни.

Из всех пациентов, находящихся в исследовании, ответы получены от 149 (40,27%) пациентов.

В результате проведенного анализа, следует отметить, что через 6 месяцев после выписки из санаторно-курортного учреждения у 84 человек (56,37%) состояние улучшилось, у 46 (30,87) осталось на прежнем уровне и у 19 (12,75%) ухудшилось. Одышка сохранялась у 97 (65,10%), кашель у 46 (30,87%) пациентов. Типичные для постковидного состояния симптомы: нарушение памяти сохранялось у 84 (56,37%), обоняния у 31 (20,81%) пациента, головокружение у 58 (38,93%). 92 пациента (61,74%) за анализируемый период не переносили ОРВИ, 120 (80,54%) продолжали выполнять дыхательную гимнастику и 104 человека (69,80%) чувствовали себя социально активными людьми.

Дополнительный анализ сохранения результата проведен по заполненным пациентами опросникам, для решения поставленной задачи сравнения проведены у данной группы больных (табл. 6.6).

Таблица 6.6 – Динамика показателей опросников реконвалесцентов COVID-19 до, после и через 6 месяцев после окончания санаторно-курортного лечения

Параметр	Подгруппа (n = 149)			p1 p2
	до лечения	непосредственно после лечения	через 6 месяцев после лечения	
Шкала одышки mMRC	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	p1 < 0,05 p2 < 0,05
Визуальная аналоговая шкала	5,00 (2,00;6,00)	3,00 (2,00; 5,00)	3,00 (2,00; 5,00)	p1 < 0,001 p2 = 0,688
Шкала оценки усталости FAS	24,00 (21,00; 29,00)	23,00 (20,00; 26,00)	23,00 (20,00; 28,00)	p1 < 0,001 p2 = 0,499
Рейтинг состояния здоровья	6,00 (5,00;7,00)	7,00 (5,00; 8,00)	6,00 (5,00; 8,00)	p1 < 0,01 p2 = 0,753
SF-36, СБ	51,00 (41,00; 74,00)	62,00 (41,00;74,00)	64,00 (41,00; 80,00)	p1 < 0,001 p2 = 0,880
SF-36, ЖС	52,50 (45,00; 65,00)	60,00 (50,00; 75,00)	60,00 (45,00; 70,00)	p1 < 0,001 p2 = 0,061
SF-36, ПЗ	60,00 (48,00; 76,00)	68,00 (52,00; 80,00)	64,00 (48,00; 80,00)	p1 < 0,001 p2 = 0,062
SF-36, ФА	55,00 (41,25; 70,00)	65,00 (40,00; 75,00)	60,00 (45,00; 80,00)	p1 < 0,05 p2 = 0,180
SF-36, РФП	0,00 (0,00; 50,00)	25,00 (0,00; 75,00)	25,00 (0,00; 75,00)	p1 = 0,121 p2 = 0,165
SF-36, СА	62,5 (50,00; 87,5)	75,00 (62,5; 87,5)	75,00 (62,5; 87,5)	p1 < 0,001 p2 = 0,486
SF-36, ОЗ	45,00 (40,00; 52,00)	50,00 (40,00; 62,00)	47,00 (40,00; 57,00)	p1 < 0,001 p2 < 0,01
SF-36, РЭП	33,33 (0,00; 100,00)	33,33 (0,00; 100,00)	50,00 (0,00; 100,00)	p1 = 0,925 p2 = 0,166
EQ-5D, боль и дискомфорт	2,00 (2,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	p1 < 0,01 p2 = 0,379
EQ-5D, тревога и депрессия	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	p1 < 0,01 p2 = 0,697
EQ-5D, подвижность	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	p1 < 0,05 p2 = 0,316
EQ-5D, самообслуживание	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	1,00 (1,00; 1,00)	p1 = 0,139 p2 = 0,660
EQ-5D, бытовая активность	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	p1 = 0,064 p2 = 1,000
EQ-5D, сравнение уровня здоровья	2,00 (2,00; 3,00)	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)	p1 < 0,001 p2 < 0,01

Примечание: в таблице представлены количественные признаки Me (Q1; Q3). Различия показателей до и после лечения (p1), непосредственно после лечения и через 6 месяцев (p2) анализировались с помощью критерия Уилкоксона. mMRC – Modified Medical Research Council, SF-36 – опросник оценки качества жизни (Short Form-36), СБ – сила боли, ФА – физическая активность, РФП – роль физических проблем, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, РЭП – роль эмоциональных проблем, ПЗ – психическое здоровье, ОЗ – общее здоровье, EQ-5D – опросник качества жизни (European Quality of Life Questionnaire).

Одышка по шкале mMRC статистически значимо снизилась за время санаторно-курортного лечения и продолжала снижаться после окончания, так же достоверно. Выраженность усталости по шкале FAS статистически значимо снизилась и сохранялась на протяжении 6 месяцев на том же уровне. Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ статистически значимо снизилась за срок восстановительного лечения и сохранялась на достигнутом уровне в течение полугода. Рейтинг состояния здоровья достоверно повысился в процессе лечения, после курса понизился к 6-му месяцу, но не достоверно.

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 выявила достоверное повышение уровня по большинству анализируемых шкал и сохранение, либо небольшое, не значимое снижение за полгода наблюдения. Симптом боли (SF-36) статистически значимо стал меньше беспокоить пациентов к окончанию курса восстановительного лечения и эффект сохранялся на протяжении полугода, что согласуется с показателями опросника ВАШ. Статистически значимо повысились и сохранялись жизнеспособность, физическая и социальная активность, психическое здоровье. Наибольшую значимость в снижении качества жизни для пациентов после НКИ имела роль физических проблем, к окончанию курса лечения наметилась тенденции к улучшению данного показателя, статистически не значимо, но достигнутый уровень сохранился в течение полугода, что может быть расценено как позитивный признак. Роль эмоциональных проблем в состоянии пациентов не изменилась за время санаторно-курортного лечения, после окончания повышалась, но не достоверно. Что касается такого показателя, как общее здоровье, то за время лечения он статистически значимо повысился ($p < 0,0001$), но через 6 месяцев снизился ($p < 0,01$).

По опроснику EQ-5D наблюдалась следующая динамика: показатель шкалы боль и дискомфорт статистически значимо снизился (положительный сдвиг) к окончанию курса и сохранялся на том же уровне через полгода. Данные изменения согласуются с результатами по шкале ВАШ и симптомом боли SF-36. Уровень тревоги и депрессии статистически значимо снизился к концу санаторно-

курортного лечения и такое же состояние было через полгода. Подвижность пациентов достоверно улучшилась за время лечения, после окончания – продолжала улучшаться, но уже не достоверно. В уровне самообслуживания достоверных изменений не выявлено. Бытовая активность пациентов несколько повысилась, но не достоверно. Высокая степень достоверности ($p < 0,001$) получена при сравнении уровня здоровья пациентов после курса лечения с исходным значением и через полгода. Пациенты считали, что их состояние здоровья улучшилось, по сравнению с предыдущей оценкой ($p < 0,01$).

Часть больных в течение 6 месяцев после курса санаторно-курортного лечения проходила контрольное обследование – КТ органов грудной клетки. Было выявлено сохранение у пациентов существенных остаточных изменений несклеротического характера (зоны «матового стекла», солидные узелки), обладающих потенциалом к полной резорбции. В количественном отношении доля необратимых фиброзных трансформаций, таких как субкортикальные ретикулярные участки, в легочной паренхиме была значительно меньше, чем доля нефиброзных изменений [211].

Таким образом, анализ отдаленных результатов показал, что восстановительное лечение, проведенное в условиях санаторно-курортного учреждения климатического курорта ЮБК, имело положительный эффект: сохранялась стойкость достигнутого уровня по большинству показателей и приверженность занятиям лечебной гимнастикой (с акцентом на дыхательные упражнения). Но так как большинство показателей далеко не соответствовали значениям нормы, то говорить о полном восстановлении пациентов преждевременно. Напротив, следует отметить, что у пациентов сохранялся симптомокомплекс ПКС. То же подтверждала и КТ органов грудной клетки. Поэтому данный контингент пациентов нуждается в наблюдении, а проведение повторных курсов санаторно-курортного лечения представляется целесообразным [212].

Клинический случай

Пациентка Е., 64 лет, жительница Симферопольского района Республики Крым, 08.11.2021 года по направлению поликлиники поступила на санаторно-курортное лечение в пульмонологическое отделение АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова с диагнозом «реконвалесцент двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, вызванной инфекцией COVID-19».

При поступлении жаловалась на одышку при подъеме на 1 этаж, общую слабость, повышенную утомляемость, чувство нехватки воздуха, потливость, выпадение волос, нестабильность артериального давления, ухудшение памяти.

Анамнез заболевания: заболела остро 26.07.2021 г., беспокоили слабость, малопродуктивный кашель и лихорадка до 39°C. Лечилась амбулаторно: были назначены фавипиравир, цефтриаксон, ривароксабан – без эффекта. На 9 день болезни в связи с ухудшением состояния госпитализирована. Было выполнено определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой рото- и носоглотки (результат положительный), КТ органов грудной клетки, где определялся объем патологически измененной легочной ткани более 75%. Состояние пациентки расценивалось как тяжелое: сатурация снижалась до 85%, уровень лейкоцитов доходил до $10,3 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – до 49 мм/ч, СРБ – до 171,6 мг/л, ферритин – до 689,3 нг/мл, Д-димер – до 5800 нг/мл, глюкоза крови – до 28,4 ммоль/л. На стационарном лечении находилась 30 дней, из которых 7 дней – в отделении интенсивной терапии на неинвазивной искусственной вентиляции легких. Получала фавипиравир по схеме, гепарин 5-7,5 тысяч ЕД 4 раза в день, дексаметазон 24 мг/сут с последующим снижением дозы, цефепим 4 г/сут, флуимуцил 3 мл/сут и терапию сопутствующих заболеваний, в том числе – инсулин. Контроль КТ при выписке показал наличие двусторонней полисегментарной пневмонии в стадии разрешения, КТ-3 стадии. С момента выписки до поступления на санаторно-курортное лечение КТ не повторяла.

Анамнез жизни: вредные привычки, работу во вредных условиях отрицает. Перенесла холецистэктомию в 2016 году. Страдает гипертонической болезнью,

сахарным диабетом 2 типа, ожирением II степени. Гипотензивную терапию получает нерегулярно, сахароснижающие препараты отменила самостоятельно.

Объективный статус на момент поступления на лечение в АНИИ им. И.М. Сеченова (спустя 3 месяца после заболевания): общее состояние удовлетворительное. Повышенного питания (ИМТ – 36,1 кг/м²). В легких дыхание диффузно ослаблено, хрипов не было, сатурация – 95%. АД – 140/90 мм рт.ст., пульс – 60 ударов в минуту. Лабораторные данные: повышение СОЭ до 20 мм/ч, глюкозы до 8,9 ммоль/л, печеночных трансаминаз – до двух норм. Спирометрические данные: ОФВ₁ – 89%, ФЖЕЛ – 82%, ОФВ₁/ФЖЕЛ – 90,9%. Выявлено снижение резервного объема выдоха до 14%.

Программа санаторно-курортного лечения включала в себя диетическое питание (диета №9), дыхательную гимнастику, дыхательный тренажер Coach 2, арома- и фитотерапию, ингаляции при помощи аппарата «Галонерб», тренировки диафрагмального дыхания, массаж, высокочастотную осцилляцию грудной клетки. После проведенного курса лечения пациентка отмечала улучшение самочувствия, уменьшение одышки, повышение переносимости физических нагрузок (прирост результата 6МШТ с 384 м до 417 м – 33 м), нормализовалась СОЭ, улучшились спирографические показатели (повысилась ОФВ₁ на 3%, ФЖЕЛ – на 11%, РОвыд – на 1%). Кроме стандартного комплексного обследования определялись уровни некоторых интерлейкинов и ростовых факторов до и после лечения. Динамика показателей свидетельствовала о восстановлении баланса про- и противовоспалительных цитокинов, включении компенсаторных и репаративных механизмов: отмечался рост лимфопоэтического фактора ИЛ-7, наметилась тенденция к снижению уровня эндотелина – важного фактора эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из звеньев патогенеза ПКС.

После выписки было проведено исследование диффузионной способности легких – показатель DLCO составил 62%. Спустя год, перед повторным курсом восстановительного лечения, показатель DLCO составил 66%, что свидетельствовало о продолжении процессов восстановления.

В ноябре 2022 г. пациентка поступила на повторный курс санаторно-курортного лечения в условиях АНИИ им. И.М. Сеченова. Первичное обследование продемонстрировало сохранение достигнутых после первого курса результатов, а по опросникам одышки, тревоги и депрессии HADS – отмечалась положительная динамика.

Пациентка прошла комплексное санаторно-курортное лечение, дополненное ингаляциями экзогенного сурфактанта. Отмечался прирост результата 6МШТ с 438 м до 448 м – 10 м, улучшились спирографические показатели (повысилась ОФВ₁ на 1%, РОВЫД – на 30%).

В ноябре 2023 г. пациентка прошла третий курс комплексного санаторно-курортного лечения, по результатам которого был зафиксирован прирост спирографических данных, по сравнению с предыдущим годом (ОФВ₁ – 101%, ФЖЕЛ – 100%).

В таблице 6.7 отражена динамика ряда показателей пациентки Е. в течение трех лет наблюдений.

Таблица 6.7 – Динамика показателей обследования пациентки Е. до и после санаторно-курортного лечения за 3 года

Показатели	2021		2022		2023	
	поступление	выписка	поступление	выписка	поступление	выписка
1	2	3	4	5	6	7
Масса тела, кг	90	90	102	102	92	92
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,1	5,3	4,7	4,8	6,3	6,2
СОЭ, мм/ч	20	15	3	8	9	2
СРБ, мг/л	3	3	3	2	3	3
Глюкоза, ммоль/л	8,9	6,5	8,6	7,6	6	5,6
ОФВ ₁ , %	89	92	92	93	103	101
ФЖЕЛ, %	82	93	89	89	104	100
Ровыд, %	14	15	27	57	93	н/о
6МШТ, м	384	417	438	448	408	408
BDI/TDI, баллы	7	7	6	7	7	6

Продолжение таблицы 6.7

1	2	3	4	5	6	7
Шкала тревоги HADS, балл	16	16	10	10	12	14
Шкала депрессии HADS, балл	14	13	10	10	6	10
ИЛ-7, нг/мл	4,9	8,5	н/о	н/о	н/о	н/о
Эндотелин, нг/мл	22,3	21,8	н/о	н/о	н/о	н/о

Примечания: СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, РОвыд – резервный объем выдоха, 6МШТ – 6-минутный шаговый тест, BDI/TDI – шкала одышки (Baseline Dyspnea Index/ Transition Dyspnea Index), ИЛ – интерлейкин, н/о – показатель не определялся.

Исходя из данных, представленных в таблице 6.7, можно сделать заключение о положительном влиянии санаторно-курортного лечения на пациентку, перенесшую НКИ с поражением легких тяжелого течения (КТ-4). Не все целевые показатели были достигнуты: по опросникам качества жизни, тревоги и депрессии динамика показателей была недостаточно выражена, что может быть связано с отсутствием в программе лечения направления психологической поддержки и коррекции эмоциональных нарушений. Увеличение массы тела и нестабильный гликемический профиль обусловлены несоблюдением пациенткой рекомендаций по питанию и двигательному режиму, а также нерегулярным приемом сахароснижающих препаратов. Наличие ожирения II-III степени обуславливало длительное сохранение одышки и относительно медленную положительную динамику по данному показателю.

На рисунке 6.6 отражена динамика показателя восстановительного потенциала у пациентки до и после курсов санаторно-курортного лечения в течение трех лет. Отмечается снижение данного показателя в результате лечения, а также сохранение достигнутого результата на протяжении последующего года.

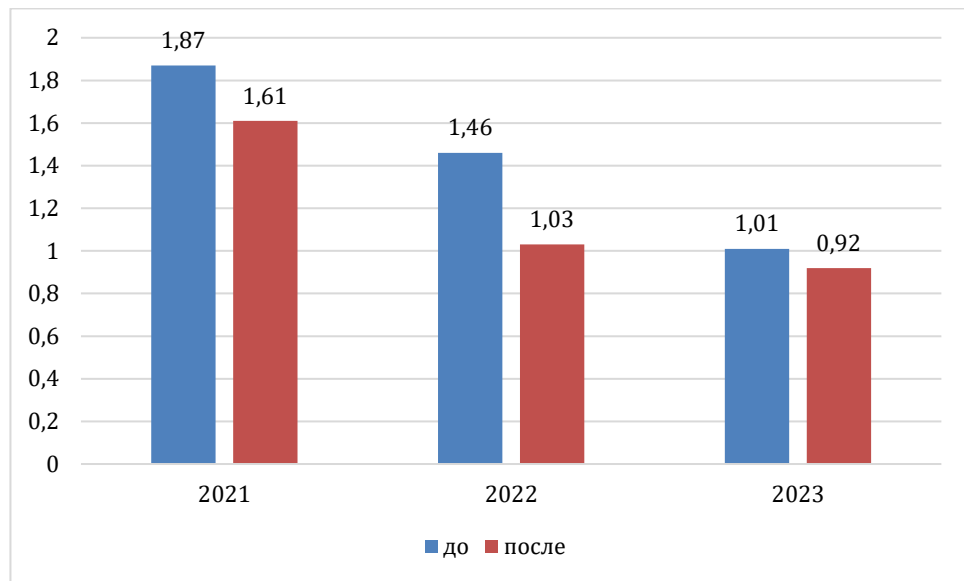


Рисунок 6.6 – Динамика показателя восстановительного потенциала до и после курсов санаторно-курортного лечения в течение трех лет

Таким образом, данный клинический пример продемонстрировал роль восстановительного лечения в санаторно-курортном учреждении климатического курорта ЮБК в нормализации лабораторных и функциональных показателей, повышении толерантности к физической нагрузке и возвращении пациента к социально активному образу жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезни органов дыхания по распространенности и смертности занимают ведущие позиции в мире и являются тяжелым социальным и экономическим бременем для многих стран. В современных условиях, когда мир столкнулся с новой проблемой, появлением и неконтролируемым распространением НКИ, интересы пульмонологии были затронуты напрямую. НКИ оказала колоссальное влияние на заболеваемость и смертность от бронхолегочных проблем [1, 2].

С течением времени оказалось, что НКИ сопровождаются длительными, тяжелыми, разнообразными последствиями. Данная проблема получила название «постковидный синдром» или «long-covid» и вошла отдельной рубрикой в МКБ-10 U 09.9 Состояние после COVID-19. Изучение ПКС представляет большой интерес для врачей и исследователей. О ПКС можно говорить тогда, когда у пациента появляются симптомы или их комбинация в течение 12 недель после выздоровления от COVID-19 и их наличие не может быть объяснено другими заболеваниями. Опубликованные обзоры по ПКС обращают внимание на разнообразие симптомов, среди которых наиболее частыми являются нарушение функции дыхания, кашель, утомляемость, боли различной локализации (боли в груди, боли в суставах), нарушение памяти, сна, anosmia, ageusia, выпадение волос, тревога, депрессия [213].

По мнению исследователей причинами длительного течения ПКС служат: сохраняющаяся внутриклеточная персистенция вируса, высокий уровень провоспалительных и профибротических цитокинов, низкоинтенсивное воспаление, эндотелиальная дисфункция, дефицит микронутриентов [214-216].

По мере изучения ПКС исследователями предлагались различные клинические формы этого синдрома – фенотипы: респираторный, кардиальный, гастроинтерстициальный, ренальный, неврологический, психопатологический, дерматологический, ревматический, эндокринный, иммунные нарушения и нутритивная недостаточность [217]. Наиболее распространенным фенотипом ПКС является респираторный, соответственно частоте встречаемости поражения органов дыхания при COVID-19. Патологический процесс в легких происходил в

дистальных отделах, в альвеолах и характеризовался как «вирусное поражение легких», «вирусный пневмонит» или «интерстициопатия» [218]. Патогенетическим механизмом поражения тканей было воздействие вируса на эндотелий сосудов, что приводило к периваскулярному воспалению и эндотелиальной дисфункции. Немаловажную роль сыграла и массивная иммунологическая реакция, «цитокиновый шторм», в ответ на вирусную инвазию с мощным выбросом иммунокомпетентными клетками цитокинов, с которой связывают повреждение эпителиоцитов и эндотелиоцитов, развитие отека тканей и высокий уровень летальности [215].

Длительное пребывание больных в условиях стационара, использование различных иммуносупрессивных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов и моноклональных антител, имеющих ряд побочных эффектов, сказалось на формировании ПКС [218].

Наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, с проявлениями ПКС требует систематизации знаний и выработки единого подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям. Существует несколько теорий, объясняющих причину развития ПКС, они не противоречат, а скорее дополняют друг друга. Каждая из них основана на теории прямого повреждения вирусом сосудистого эндотелия и, как следствие, тканей, органов и практически всех систем организма [219]. Этим и объясняется большое количество экстрапульмональных проявлений ПКС у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких и с сохраняющимся дыхательным дискомфортом.

Больные с ПКС требуют длительного и многостороннего контроля, проведения системной медицинской реабилитации. В связи с этим вопросы восстановления, медицинской реабилитации, санаторно-курортного лечения представляют особый интерес.

С учетом вышеизложенного, целью данного исследования было обосновать рациональную программу восстановительного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, в условиях санаторно-курортных учреждений климатического курорта.

Методы исследования соответствовали контингенту больных, включали изучение течения острой фазы COVID-19, клиническое, лабораторное (в том числе иммунологическое), функциональное обследование. Согласно Временным методическим рекомендациям по медицинской реабилитации больных после НКИ был использован ряд опросников для определения одышки, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, психоэмоционального состояния. Из 100 показателей обследования некоторые оказались менее информативными, другие – более информативными для данного контингента больных. Из наиболее значимых показателей обследования был разработан восстановительный потенциал, который позволял провести комплексную оценку состояния больных при поступлении на санаторно-курортное лечение. При разработке алгоритма оценки восстановительного потенциала использовались принципы, заключающиеся в присвоении категорий в зависимости от степени выраженности признака от 0 до 4. Для объективизации оценки эффективности СКЛ в исследовании использован интегральный индекс эффективности, отражающий динамику восстановительного потенциала.

Для выполнения поставленной цели в исследование было включено 370 больных, перенесших НКИ с поражением легких и прошедших курс СКЛ в отделении пульмонологии ГБУЗ РК «АНИИ им. И.М. Сеченова», г. Ялта. Преобладали пациенты женского пола (74,32%), средний возраст составил $59,84 \pm 9,74$ лет. У подавляющего большинства (77,03%) имелись сопутствующие заболевания, чаще сердечно-сосудистые (47,03%), при этом хронические заболевания органов дыхания наблюдались лишь у 23,78% от общего числа пациентов. Из них с бронхиальной астмой было 37 (10% от общего числа пациентов в группе), с хронической обструктивной болезнью легких – 7 (1,89%) и с хроническим бронхитом 44 (11,89%) человек. Был сделан вывод, что пациенты, страдающие такими сложными заболеваниями как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, находящиеся на базисной терапии, не представляли группу повышенного риска для инфицирования, тяжелого течения COVID-19 и ПКС [220, 221].

Анализ исходного состояния пациентов выявил разнообразные нарушения состояния здоровья пациентов, как со стороны органов дыхания, так и психосоматического характера. Состояние было обусловлено как перенесенным заболеванием, так и объемом терапии, примененной в периоде острого течения заболевания, большей частью во время госпитализации. Отдельного внимания заслуживает анализ фармакотерапии, которую получали пациенты, особенно в свете того, что тактика лечения НКИ претерпевала существенные изменения. Подтверждением этому служат 17 пересмотров Временных методических рекомендаций [15]. Показателен пример с противомаларийными препаратами: рекомендованные на ранних этапах, они впоследствии были исключены из протоколов. Более того, ряд исследователей связывает высокую смертность в начале пандемии именно с их использованием [222-224]. В исследуемой когорте данные средства получали 8,65% больных.

Наиболее обоснованным и распространенным стало применение системных глюкокортикостероидов (78,38%) и антитромботических средств (84,05%). Несмотря на предостережения ведущих пульмонологов о недопустимости нерациональной антибиотикотерапии при дебюте вирусной инфекции, лишь 12,7% пациентов избежали назначения антибактериальных препаратов. В подавляющем большинстве случаев (87,3%) использовались антибиотики различных групп (цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны), зачастую по 2–3 курса. Специфическая противовирусная терапия COVID-19 проводилась у 50,5% обследованных.

Аналогичные результаты представлены в различных исследованиях, в том числе в зарубежных источниках [225, 226]. Массивная антибактериальная терапия приводила к повреждению естественной микробиоты слизистых, в том числе респираторного тракта и кишечника, приводя к повышению проницаемости кишечной стенки, что способствовало пролонгированию ПКС.

Превалировали респираторные жалобы: малопродуктивный кашель, одышка, низкая толерантность к физической нагрузке. Обращал на себя внимание тот факт, что одышка не коррелировала с данными традиционного

исследования: аускультацией легких и результатами спирографии. По данным СПГ подавляющее большинство показателей были в пределах возрастных норм: медиана ОФВ1 составила 100% (87; 109), ФЖЕЛ – 102% (91; 114), МОС75 – 69% (53,50; 87), МОС50 – 79% (58; 98), МОС25 – 87% (70; 105). Было выявлено снижение РОвыд: Ме – 49% (29,25; 76,50). Проведенное у части больных накануне поступления в отделение исследование диффузионной способности легких, выявило выраженное снижение фактора переноса кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (DLCO). Медиана показателя DLCO составляла 47% (39,3; 67,5), альвеолярного объема – 64% (50,8; 87,8), общей емкости легких – 66% (52; 88,3). Это подтвердило особенность поражения легочной ткани и формирование дыхательной недостаточности за счет вентиляционно-перфузионных нарушений, и в гораздо меньшей степени за счет вентиляционных. Полученные данные согласуются с исследованием С. Huang et al., в котором было продемонстрировано, что через 6 месяцев от начала заболевания нарушение DLCO сохранялось у 22%, 29% и 56% пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 соответственно. Авторы предполагают, что это безусловно влияло на качество жизни пациентов и указывало на необходимость продолжительного наблюдения в динамике [107].

Учитывая то, что большинство больных не имели хронических заболеваний органов дыхания (76,22%), состояние, сопровождающееся выраженной одышкой и низкой переносимостью физических нагрузок, было для них не типичным и существенно влияло на восприятие своего состояния самими пациентами, т.е. на их качество жизни. Использованные различные шкалы одышки (mMRC, BDI/TDI, шкала Борга, диаграмма цены кислорода OCD), опросники качества жизни (SF-36, EQ-5D) и психологические тесты (шкалы оценки усталости FAS, шкала тревоги/депрессии HADS) выявили разносторонние нарушения у обследованной группы больных. Свое самочувствие пациенты оценивали в среднем на 6 из 10 баллов согласно рейтингу состояния здоровья. Опросники качества жизни продемонстрировали снижение всех показателей: по SF-36 физическая активность – 55 (35; 75) баллов, роль физических проблем – 0 (0; 50) баллов, сила боли – 51

(41; 78,50) балл, жизнеспособность – 50 (40; 63,75) баллов, социальная активность – 62,50 (50; 87,50) балла, роль эмоциональных факторов – 33,33 (0; 100) балла, психическое здоровье – 60 (45; 72) баллов, общий уровень здоровья – 45 (35,25; 52) баллов; по EQ-5D подвижность в 2 (1; 2) балла, самообслуживание – 1 (1; 1), бытовая активность – 1 (1; 2), боль/дискомфорт – 2 (2; 2), тревога/депрессия – 2 (1; 2), уровень здоровья – 23 (2; 3). Приведенные данные свидетельствовали о выраженном многогранном снижении качества жизни больных и необходимости проведения реабилитационных мероприятий.

Лабораторные показатели клинического и биохимического исследований в большинстве случаев были в пределах референсных значений, что говорило о завершении острой фазы воспалительного процесса. Однако, у части больных были выявлены лимфоцитоз (до 60%), моноцитоз (до 16%), эозинофилия (до 20%), повышение СОЭ (до 52 мм/ч), что могло быть связано с сохраняющимся низкоинтенсивным воспалением, последствиями дисрегуляции иммунной системы в острый период заболевания, а также наличием сопутствующей патологии в стадии неполной ремиссии.

Иммунологические исследования подтвердили сохраняющийся в период ПКС дисбаланс показателей. Соответствие показателей ИЛ-6 контрольной группе расценено как завершение острой фазы воспаления, при которой основная роль отводилась ИЛ-6 [42-44].

Лимфопоэтический фактор ИЛ-7 в основной группе и группе сравнения продемонстрировал соответствие показателям, выявленным в группе контроля. Повышение ИЛ-7 после лечения расценено как компенсаторная реакция на лимфопению, развивающуюся на фоне острой фазы НКИ, и может быть обусловлено неспецифическим стимулирующим эффектом СКЛ.

Важное значение имело определение повышенного уровня ростовых факторов, которые играют роль факторов регенерации тканей, но при повышенном уровне могут быть расценены как профибротические риски: TGF- β 1 и VEGF-A.

TGF- β 1 в основной группе был достоверно выше, чем в группе контроля. Препарат «Виферон» в основной группе проявил свой антифибротический эффект через ингибирование пролиферации и миграции фибробластов. Это действие прямо противоположно эффектам TGF- β , который является мощным стимулятором активации, пролиферации и синтетической функции фибробластов [48]. Исходно высокий уровень цитокина снизился, что можно расценивать как положительную динамику и снижение рисков развития фиброза, то есть переход от гиперактивации профибротических путей к реализации эффективной регенерации.

В группе сравнения наблюдалась противоположная динамика: умеренное повышение уровня TGF- β . Этот результат требовал иного подхода к интерпретации, основанного на понимании комплексного и системного воздействия СКЛ. В этом специфическом терапевтическом контексте повышение уровня TGF- β является положительным признаком, свидетельствующим об активации физиологических восстановительных процессов. Совокупный эффект всех методов СКЛ носит выраженный системный и иммуномодулирующий характер [49], целью которого является создание среды, необходимой для завершения процессов низкоинтенсивного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Умеренный подъем уровня TGF- β следует интерпретировать как признак активации необходимого и контролируемого процесса репарации. При оценке динамики также следует помнить о положительных изменениях в клинической картине, спирографических данных, результатах опросников одышки, качества жизни и психологического состояния. Для подтверждения теории о благоприятных эффектах временного умеренного повышения уровня TGF- β после СКЛ требуются дальнейшие исследования (определение цитокина в динамике на протяжении более длительного периода наблюдения с оценкой отдаленных результатов).

Отношение к возможности формирования необратимых фиброзных изменений в легочной ткани на месте развернувшейся интерстициопатии при COVID-19 отличается среди разных авторов, ведущих специалистов-

пульмонологов и рентгенологов. Одни стоят на позиции возможного регресса постковидных изменений в легких со временем. Другие рассматривают остаточные изменения как легочный фиброз, который может прогрессировать со временем и допускают применение антифибротических средств [227]. Для окончательного решения данных дискуссионных вопросов необходимы дальнейшие наблюдения и изучения всех факторов, способствующих формированию необратимых изменений. Поэтому изучение профибротических факторов представляло определенный научный интерес.

В подтверждении вышесказанного следует отметить, что часть пациентов после проведенного санаторно-курортного лечения прошла КТ органов грудной клетки. Было установлено с одной стороны сохранение остаточных изменений в ткани легких, но с другой стороны, изменения большей частью носили нефибротический характер, при том, что фибротические изменения наблюдались, но значительно реже.

Корреляционный анализ выявил ряд взаимосвязей: связь уровня эндотелина с ФВД, степенью выраженности одышки и ИЛ-7 (слабая отрицательная корреляционная связь с РОвыд и уровнем одышки по шкале BDI, слабая положительная связь с ИЛ-7, то есть повышенный уровень эндотелина коррелировал со снижением значения РОвыд и BDI).

Эндотелиальная дисфункция, как один из патогенетических механизмов постковидного состояния, в нашем исследовании оценивалась по уровню эндотелина и фактора роста эндотелия сосудов, которые имели повышенный уровень при поступлении.

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, выявленный у обследованных пациентов, способствовал поддержанию нарушенной регуляции, выражающейся в многообразии симптомов, в том числе респираторного характера, функциональных расстройств, тенденции формирования необратимых фиброзных изменений.

Таким образом, состояние пациентов при поступлении на санаторно-курортное лечение расценивалось как постковидный синдром, респираторный

фенотип и обуславливало необходимость восстановительных мероприятий, а также требовало разработки нового подхода. Учитывая выявленные изменения в комплексе лечебной программы акцент необходимо было сделать на восстановлении респираторных функций.

Для определения прогноза санаторно-курортного лечения был определен восстановительный потенциал, который в целом по группе был равен $1,35 \pm 0,39$ баллов и включил наиболее важные для состояния данного контингента больных показатели – детерминанты эффективности: 32 показателя обследования (данные клинического и функционального обследования, результаты опросников FAS, SF-36, EQ-5D, ВАШ, данные шкал одышки mMRC и BDI/TDI, диаграммы цены кислорода). Исходный уровень восстановительного потенциала в группе был выше 0, что подтвердило целесообразность проведения восстановительных мероприятий. По показателю восстановительного потенциала группы оценки эффективности препарата «Виферон» и оценки эффективности респираторной терапии сопоставимы. В группе оценки эффективности препарата «Сурфактант БЛ» пациенты обладали более высоким восстановительным потенциалом, поскольку в данную группу отбирались пациенты после тяжелого поражения легких и с более выраженными симптомами ПКС.

Традиционный комплекс лечебных мероприятий в условиях санаторно-курортного учреждения на климатическом курорте включал климатотерапию соответственно сезону года, респираторную терапию, лечебную физкультуру, медикаментозную терапию по показаниям, аэро-, фитотерапию. К методам респираторной терапии относятся ингаляции лекарственных препаратов (бронхолитических, муколитических, противовоспалительных), галотерапия, тренировки диафрагмального дыхания, высокочастотная осцилляция грудной клетки, нормобарические гипоксически-гиперкапнические тренировки и использование индивидуальных дыхательных тренажеров с сопротивлением на вдохе или выдохе.

Результатом восстановительного лечения пациентов после НКИ, проведенного в санаторно-курортных условиях климатического курорта ЮБК

явилось улучшение общего состояния, уменьшение выраженности клинических проявлений, повышение показателей ФВД, нормализация лабораторных данных, увеличение толерантности к физической нагрузке по данным 6МШТ. На этом фоне улучшилось психоэмоциональное состояние, уменьшилась тревожность, снизился уровень депрессии, снизился уровень хронической усталости и повысился уровень качества жизни. Положительная динамика отдельных показателей исследования подтверждалась статистически значимой динамикой изменения уровня восстановительного потенциала – интегральным индексом эффективности: в общей группе ($n = 370$) восстановительный потенциал снизился с $1,35 \pm 0,39$ до $1,03 \pm 0,36$, $p < 0,05$, интегральный индекс эффективности составил $0,32 \pm 0,24$.

В задачи исследования входило изучение влияния на результат санаторно-курортного лечения дополнительного использования дыхательных инспираторных тренажеров, гипоксически-гиперкапнических тренировок, ингаляций экзогенного сурфактанта и применение иммуномодулирующего препарата «Виферон».

В восстановительном периоде больных, перенесших НКИ с поражением легких рекомендуется применять дыхательные тренажеры с инспираторной нагрузкой во избежание травмирования поврежденных легочных структур. Занятия с дыхательными тренажерами характеризовались высокой приверженностью и хорошей переносимостью. Использование тренажеров способствовало усилению коллатеральной вентиляции, мобилизации секрета, снижению альвеолярных коллапсов, увеличению времени постоянства «альвеолярной открытости», устранению возможных воздушных ловушек и ателектазов. Индивидуальные дыхательные тренажеры использовались пациентами самостоятельно 3 раза в день по 15-20 вдохов. Части больным ($n = 47$) дополнительно назначались НГГТ курсом из 10 процедур с индивидуально подобранным режимом тренировок в зависимости от функциональных резервов пациента.

Патогенетическим обоснованием использования НГГТ в восстановительном периоде у больных, перенесших НКИ с поражением легких, являлись следующие ожидаемые терапевтические эффекты: повышение толерантности к физическим нагрузкам и гипоксии через улучшение доставки и утилизации кислорода, оптимизация митохондриального дыхания и продукции энергии, увеличение адаптационно-компенсаторных возможностей организма, улучшение качества жизни пациентов [228].

Использование НГГТ в лечении больных после НКИ продемонстрировано в ряде опубликованных работ, где показано, что использование НГГТ привело к улучшению состояния дыхательной системы, повышению толерантности к гипоксии и гиперкапнии, по пробам Штанге и Генчи, снижением тяжести одышки и ее выраженности; снижением уровня тревоги и депрессии, существенным улучшением КЖ [229].

Методика НГГТ заключалась во вдыхании воздуха с заданной концентрацией CO_2 . По сути воздействия такие тренировки близки к состоянию во время физических нагрузок. Так как пациенты после НКИ с трудом переносят физическую нагрузку, метод НГГТ позволял достигнуть тренированности дыхательного аппарата и уменьшить выраженность дыхательной недостаточности. Данная процедура рефлекторно повышает дыхательный объем, нормализует частоту сердечных сокращений, повышает минутный объем кровообращения, приводит к выбросу из депо эритроцитов и интенсификации эритропоэза.

Сочетанное использование дыхательных тренажеров и гипоксически-гиперкапнических тренировок привело к развитию дополнительных положительных эффектов в виде повышения функциональных показателей, улучшения физической работоспособности (прирост результатов 6МШТ на 31 метр), снижение значения СОЭ , как признака сохраняющегося воспалительного процесса, уменьшения выраженности одышки по данным специализированных опросников и улучшения качества жизни по отдельным шкалам опросников SF-36 и EQ-5D.

Дополнительно проведенный кластерный анализ позволил подчеркнуть эффективность проведенной терапии с акцентом на респираторные техники. При описании результатов кластерного анализа значение имеет не столько уровень отклонения того или иного показателя от нормы, а взаимосвязь между показателями и формирование синдромов, благодаря качественному взаимоотношению показателей. После курса комплексного санаторно-курортного лечения наиболее гармоничное состояние сложилось в группе сочетанного использования инспираторных дыхательных тренажеров Coach 2 и НГГТ. Достигнутое состояние описывалось тремя кластерами-синдромами. Один кластер объединил показатели функции внешнего дыхания, индекс одышки (TDI), уровень физической активности и роль физических проблем в формировании общего самочувствия. Следовательно, улучшение показателей ФВД коррелировало со снижением одышки и повышением толерантности к нагрузкам. Другой крупный кластер-синдром включал маркеры системного воспаления, а также риски развития кардиоваскулярных событий, которые являются главной мишенью постковидных осложнений. Психоземональные нарушения сохраняли свою важность как один из аспектов общего состояния пациентов данной группы и требовали особого внимания в структуре восстановительного лечения в постковидный период.

Часть обследованных больных характеризовалась выраженной дыхательной недостаточностью, низкой сатурацией, явлениями десатурации после незначительной физической нагрузки. У таких пациентов в анамнезе отмечалась наиболее высокая степень поражения легочной ткани по данным КТ (более 50%) в период острой фазы заболевания. Патогенетически обоснованным было включение ингаляций экзогенного сурфактанта с целью восстановления содержания фосфолипидов на поверхности альвеолярного эпителия, вовлечения в дыхание дополнительных участков легочной паренхимы и удаления инфекционных возбудителей из альвеолярного пространства. Кроме того, экзогенный сурфактант способствует повышению активности альвеолярных макрофагов, улучшает мукоцилиарный клиренс и восстанавливает функции

местного врожденного и приобретенного иммунитетов. Рекомендации использовать ингаляции экзогенного сурфактанта появилось на этапе очередного пересмотра Временных методических рекомендаций в 2021 году при развитии ОРДС у пациентов с тяжелым течением НКИ. В опубликованном ретроспективном анализе, проведенном Аверьяновым А.В. с соавт. назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких способно сдерживать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость [230].

Нами предложено было включать ингаляции экзогенного сурфактанта в комплексное санаторно-курортное лечение на фоне проводимой респираторной терапии. Предложенная методика применения ингаляций сурфактанта состояла в последовательном проведении ингаляции бронхолитического препарата, дренажной дыхательной гимнастики и введения препарата «Сурфактант-БЛ» в дозе 25 мг на ингаляцию, 8 процедур на курс.

Переносимость ингаляций была хорошей, отрицательных реакций не отмечалось. На фоне дополнительного включения ингаляций сурфактанта в лечебный комплекс у пациентов увеличилась сатурация в покое, уменьшились явления десатурации при физической нагрузке, выросли показатели ФВД, улучшились результаты функциональных проб: длина дистанции, пройденной за 6 минут (с 473 м до 550 м). Следовательно, дополнительное включение в комплексную лечебную программу курса ингаляций с препаратом «Сурфактант-БЛ» способствовало более эффективному восстановлению пациентов после поражения легких, ассоциированного с НКИ, и может быть рекомендовано для программы медицинской реабилитации и восстановительного лечения, проводимого в том числе и в условиях санаторно-курортных учреждений, для пациентов с наиболее выраженной дыхательной недостаточностью после COVID-19, вызванной большим объемом поражения легочной ткани и медленным восстановлением ее структуры и функции.

Проведенное исследование позволяет утверждать, что для пациентов, перенесших НКИ, с респираторным фенотипом постковидного синдрома,

восстановительное лечение рационально проводить в условиях климатического пульмонологического курорта. Основные акценты в лечебной программе должны быть сделаны на методики, направленные на восстановление респираторной функции, то есть на респираторную терапию, а именно: лечебную дыхательную гимнастику, тренировки диафрагмального дыхания, дополнительное использование дыхательных тренажеров с сопротивлением на вдохе, гипоксически-гиперкапнические тренировки. Доказано, что сочетанное использование различных респираторных техник усиливает эффект друг друга и позволяет в короткие сроки санаторно-курортного пребывания добиться повышения функциональных возможностей и качества жизни пациентов. Для больных с наиболее выраженными признаками сохраняющейся дыхательной недостаточности возможно включение в комплексную программу ингаляций экзогенного сурфактанта.

Выявленная нарушенная иммунологическая реактивность при поступлении послужила основанием для включения в лечебную программу иммуномодулирующего препарата. Нами был использован препарат «Виферон», обладающий противовирусными, иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами.

Основанием для включения препарата «Виферон» в программу явились результаты опубликованных работ по применению «Виферона» при НКИ как для профилактики, так и для лечения острого периода заболевания [231, 232]. Использование препарата «Виферон» в ПКС обусловлено тем, что одним из звеньев нарушенной иммунологической реактивности является нарушение регуляции системы интерферонов, создающая условия для длительной персистенции вируса SARS-CoV-2. Снижение абсолютного количества IFN I (α и β), III типов (λ) на ранней стадии COVID-19 отражено во многих работах [233-238]. В постковидный период отмечается постепенное восстановление интерфероновой активности, однако, этот процесс протекает крайне медленно [239, 240]. По нашим данным у подавляющего большинства пациентов отмечалась повышенная восприимчивость к вирусным инфекциям, а у пациентов

с хроническими бронхолегочными заболеваниями, приводящая к обострению процесса.

Переносимость препарата в сочетанной методике (свечи + мазь) была хорошей, побочных эффектов (общих либо местных) на протяжении курса приема препарата не отмечалось. Лабораторные исследования не зарегистрировали ни одного случая возникновения нежелательного явления, показатели печеночной и почечной функции оставались в пределах нормальных значений, т.е. токсического действия препарата не зарегистрировано. За время наблюдения в основной группе не зарегистрировано возникновения респираторных инфекций.

После проведения курса иммунокоррекции с включением препарата «Виферон» сформировалось сбалансированное состояние про- и противовоспалительных звеньев иммунитета и факторов регуляции восстановления тканей, способствующих завершению постковидного состояния. Статистически значимо снизился уровень основного профибротического фактора TGF- β 1 ($p < 0,05$), достоверно повысилась толерантность к физической нагрузке (по шкалам BDI/TDI и OCD), уменьшилась выраженность одышки (по шкале mMRC) повысилась физическая работоспособность (по 6МШТ), уменьшилась выраженность хронической усталости (по шкале FAS $p < 0,01$), значительно повысилось качество жизни больных (по шкалам EQ-5D: боль и дискомфорт, тревога и депрессия и сравнение достигнутого уровня здоровья с предыдущим уровнем). Проведенное исследование подтвердило эффективность и безопасность использования препарата «Виферон» в постковидном периоде.

Включение в программу восстановительного лечения больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, дифференцированных назначений респираторной терапии привело к восстановлению функциональных резервов дыхательной системы, при этом не оказывая агрессивного влияния на интерстициальные структуры и сосудистый эндотелий. Улучшение функции дыхательной системы способствовало повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению психоэмоционального состояния реконвалесцентов

COVID-19. При выраженной дыхательной недостаточности в лечебный комплекс целесообразно включать ингаляции экзогенного сурфактанта.

Учитывая иммунологический дисбаланс у пациентов, сложившийся после сложного острого гипериммунного процесса и массивной иммуносупрессивной терапии, включение средств иммунокоррекции (препарата «Виферон») привело к формированию сбалансированного состояния про- и противовоспалительных звеньев иммунитета и факторов регуляции восстановления тканей, способствующих завершению постковидного состояния и снижению факторов риска формирования необратимых фиброзных изменений. Проведенное исследование подтвердило эффективность и безопасность использования препарата «Виферон» в постковидном периоде.

Наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19 с проявлениями ПКС, требует систематизации знаний и выработки единого подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям [241]. На сегодняшний день нет крупномасштабных клинических испытаний и общепринятого лечения ПКС, текущие рекомендации по ведению таких пациентов основаны на патофизиологических механизмах COVID-19 и ПКС. Использование лечебных технологий с акцентом на респираторную терапию доказало свою эффективность. Однако, недостаточно длительный период времени наблюдения за такими пациентами не позволял оценивать отдаленный результат лечебных мероприятий. Для решения данной задачи в исследовании был проведен анализ отдаленных результатов через полгода после завершения курса санаторно-курортного лечения с помощью рассылки опросников.

Анализ отдаленных результатов показал, что лечение в условиях санаторно-курортного учреждения климатического курорта Южного берега Крыма имело положительный эффект: сохранялся достигнутый уровень по большинству показателей и приверженность занятиям лечебной гимнастикой (с акцентом на дыхательные упражнения). Половина из опрошенных пациентов (56,37%) указала на улучшение своего состояния. Тем не менее, у 65,1% сохранялась одышка. Безусловно, важным результатом восстановительного лечения можно считать тот

факт, что 80,5% пациентов за анализируемый период не переносили ОРВИ, несмотря на повышение восприимчивости к вирусным инфекциям после COVID-19.

Несмотря на достоверный положительный результат санаторно-курортного лечения, большинство значений опросников качества жизни далеко не соответствовали значениям нормы, поэтому говорить о полном восстановлении пациентов преждевременно. Качество жизни пациентов, отражающее внутреннюю картину болезни, показало, что максимальные значения достигнуты были по шкале «Социальная активность» – 75%. Все остальные шкалы опросника качества жизни имели более низкие значения: «Симптом боли», «Жизнеспособность», «Психическое здоровье», «Физическая активность» – были на уровне 60-64%. Еще ниже – шкалы «Роль эмоциональных проблем» и «Общее здоровье», 50% и 47% соответственно. И самый низкий показатель, без достоверной динамики за весь период наблюдения, но с некоторой положительной тенденцией, был показатель «Роль физических проблем» – 25%.

Полученные данные подтверждают гипотезу, что патологические процессы в легочной ткани, вызванные COVID-19 и общие патогенетические механизмы, в основе которых лежат низкоинтенсивное воспаление и эндотелиальная дисфункция, восстанавливаются длительный период времени, что влечет за собой ряд других психосоматических проблем. Проведенное исследование демонстрирует, что данный контингент пациентов нуждается в продолжительном наблюдении и проведении повторных курсов санаторно-курортного лечения для возвращения прежнего уровня здоровья, физической и социальной активности.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный алгоритм исходной оценки и динамики состояния пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, состоящий из двух расчетных величин (показателя восстановительного потенциала и интегрального индекса эффективности), учитывающих 32 детерминанты, позволяет объективно оценить эффективность санаторно-курортного лечения.

2. Больные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19 с поражением легких, имеют длительный постковидный синдром с преобладанием респираторных симптомов, сниженной толерантностью к физическим нагрузкам, дисбалансом иммунологических показателей и наличием маркеров эндотелиальной дисфункции, сниженным качеством жизни. У пациентов сохраняется риск формирования фиброзных изменений в легочной ткани.

3. У пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких, при поступлении на санаторно-курортное лечение выявлялся цитокиновый дисбаланс: повышение профибротических ростовых факторов и эндотелина при нормальном уровне интерлейкина-6 и интерлейкина-7. Выявленные изменения явились основанием для дополнительного включения иммуномодулирующего препарата «Виферон» в комплексную программу лечения на санаторно-курортном этапе, что способствовало восстановлению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, снижению риска формирования фиброзных изменений легочной ткани (статистически значимо снизился уровень основного профибротического фактора TGF- β 1 $p < 0,05$).

4. Санаторно-курортное лечение способствует улучшению самочувствия, уменьшению выраженности респираторных симптомов, повышению толерантности к физическим нагрузкам, уменьшению синдрома патологической усталости, снижению уровня тревоги, повышению качества жизни. Дополнительное включение методов респираторной терапии (инспираторных дыхательных тренажеров и гипоксически-гиперкапнических тренировок) способствует более выраженному восстановительному эффекту. При выраженной

дыхательной недостаточности включение в лечебный комплекс ингаляций экзогенного сурфактанта позволило добиться дополнительных эффектов: статистически значимого увеличения сатурации в покое, уменьшения десатурации при физической нагрузке, увеличения показателей функции внешнего дыхания – пиковой объемной скорости выдоха ($p < 0,01$), резервного объема выдоха ($p < 0,01$).

5. Разработанный комплекс лечебных мероприятий для больных, перенесших COVID-19 с поражением легких, основанный на включении методик респираторной терапии (респираторных тренажеров, гипоксически-гиперкапнических тренировок, ингаляций экзогенного сурфактанта) и иммуномодулирующей терапии, позволяет повысить эффективность санаторно-курортного лечения. Анализ отдаленных результатов показал, что эффект лечения в условиях санаторно-курортного учреждения климатического курорта дает стойкий положительный результат.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки эффективности санаторно-курортного лечения больных, перенесших COVID-19 с поражением легких целесообразно использовать предложенный алгоритм, включающий расчет показателя восстановительного потенциала и интегрального индекса эффективности.

2. Пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких целесообразно направлять на восстановительное лечение в санаторно-курортные учреждения, расположенные в условиях климатических курортов.

3. Санаторно-курортное лечение больных, перенесших COVID-19 с поражением легких должно быть ориентировано на респираторные методики. При наличии выраженной дыхательной недостаточности лечебный комплекс может быть дополнен ингаляционным введением сурфактанта.

4. С целью завершения воспалительного процесса, вызванного возможной персистенцией вирусной инфекции, рекомендуется использование препарата «Виферон» в сочетанной методике.

5. Пациентам, перенесшим COVID-19 с поражением легких, с остаточными проявлениями постковидного синдрома необходимо длительное наблюдение и повторные курсы восстановительного лечения с использованием ресурсов санаторно-курортных учреждений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжить изучение ПКС у пациентов с заболеваниями органов дыхания, изучив влияние бронхолегочной патологии на выраженность ПКС в большей выборке больных и возможное влияние COVID-19 на дебют заболеваний органов дыхания.

Изучить стойкость симптомов ПКС в зависимости от сроков, прошедших после острой фазы COVID-19 до поступления в санаторно-курортное учреждение.

Изучить вариабельность проявлений ПКС и способность реагировать на санаторно-курортные факторы воздействия в зависимости от генетического полиморфизма у больных, жителей Крыма.

Изучить возможность использования в восстановительном лечении больных, перенесших COVID-19 с поражением легких современных технологий физической реабилитации, функциональных продуктов питания и натуральных препаратов, созданных на основе сырья из крымских растений.

Изучить микроэлементный статус у больных с ПКС, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

At	Антитело
BDI	Baseline Dyspnea Index; исходный индекс одышки
COVID-19	Coronavirus Disease 2019; коронавирусная болезнь 2019
DAMP	Damage-Associated Molecular Patterns; паттерны, связанные с повреждением
DLCO	Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide; диффузионная способность легких по монооксиду углерода
EQ-5D	EuroQo1 5-Dimension, Европейский опросник качества жизни по 5 измерениям
FAS	Fatigue Assessment Scale; шкала оценки усталости
FGF	Fibroblast Growth Factor; фактор роста фибробластов
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale; госпитальная шкала тревоги и депрессии
Hb	Hemoglobin, гемоглобин
Ig	Immunoglobulin; иммуноглобулин
IFN	Interferon; интерферон
IGF	Insulin-like Growth Factor; инсулиноподобный фактор роста
Me	Median, медиана
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale, модифицированная шкала одышки Медицинского исследовательского совета
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Национальный институт здоровья и совершенствования медицинской помощи
NGF	Nerve Growth Factor; фактор роста нервов
OCD	Oxygen Cost Diagram, диаграмма цены кислорода
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, коронавирус

	тяжелого острого респираторного синдрома
SF-36	Short Form (36) Health Survey, опросник качества жизни
SpO ₂	Сатурация, насыщение крови кислородом
TDI	Transition Dyspnea Index; транзиторный индекс одышки
TGF	Transforming Growth Factor; трансформирующий фактор роста
TLC	Total lung capacity; общая емкость легких
TNF	Tumor Necrosis Factor; фактор некроза опухоли
VA	Alveolar volume; альвеолярный объем
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor; фактор роста эндотелия сосудов
6МШТ	Шестиминутный шаговый тест
АД	Артериальное давление
АЗ	Аллергические заболевания
АНИИ	Академический научно-исследовательский институт
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
БОД	Болезни органов дыхания
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ РК	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым
ГГТ	Гамма-глутамилтрансфераза
ГИБП	Генно-инженерные биологические препараты
ГКС	Глюкокортикостероиды
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЕВ	Емкость вдоха
ЖЕЛ	Жизненная емкость легких
ЖС	Жизнеспособность
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких

ИЛ	Интерлейкин
ИМТ	Индекс массы тела
КМС	Костно-мышечная система
КТ	Компьютерная томография
КФК	Креатинфосфокиназа
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ЛПНП	Лipoproteины низкой плотности
МЕ	Международная единица
МЗ	Министерство здравоохранения
МиРНК	Микрорибонуклеиновая кислота
МКБ	Международная классификация болезней
МНО	Международное нормализованное отношение
МОС	Максимальная объемная скорость
НГГТ	Нормобарические гипоксически-гиперкапнические тренировки
НКИ	Новая коронавирусная инфекция
НМГ	Низкомолекулярный гепарин
НС	Нервная система
НПВП	Нестероидные противовоспалительные препараты
ОГК	Органы грудной клетки
ОЕЛ	Общая емкость легких
ОЗ	Общее здоровье
ООО	Общество с ограниченной ответственностью
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ ₁	Объем форсированного выдоха за первую секунду
ПАД	Пульсовое артериальное давление
ПеМП	Переменное магнитное поле
ПКС	Постковидный синдром
ПОС	Пиковая объемная скорость

ПС	Пищеварительная система
ПТИ	Протромбиновый индекс
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ПЗ	Психическое здоровье
РФП	Роль физических проблем
РОВыд	Резервный объем выдоха
РУ	Регистрационное удостоверение
РЭП	Роль эмоциональных проблем
СА	Социальная активность
САД	Систолическое артериальное давление
СГКС	Системные глюкокортикостероиды
СКЛ	Санаторно-курортное лечение
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СПГ	Спирография
СРБ	С-реактивный белок
ССС	Сердечно-сосудистая система
ФВД	Функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	Форсированная жизненная емкость легких
ХНЗЛ	Хронические неспецифические заболевания легких
ЧД	Частота дыхания
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЩФ	Щелочная фосфатаза
ЭС	Эндокринная система
ЭЭТ	Эквивалентная эффективная температура
ЮБК	Южный берег Крыма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быстрицкая, Е. В. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019) / Е. В. Быстрицкая, Т. Н. Биличенко. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, N 5. – С. 551–561.
2. Заболевания органов дыхания у детей / Е. В. Красилова, О. А. Башкина, Д. В. Мацакова, М. А. Самотруева. – Текст: непосредственный // Астраханский медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, N 3. – С. 13–22.
3. Здравоохранение в России. 2023 : статистический сборник / Росстат. – Москва, 2023. – 179 с. – Текст: непосредственный.
4. Минакир, П. А. Экономика пандемии: российский путь / П. А. Минакир. – Текст: непосредственный // Пространственная экономика. – 2020. – Т.16, N2. – С. 7–22.
5. Черкашин, А. К. Национальные особенности изменения опасности развития пандемии коронавируса COVID-19: математическое моделирование и статистический анализ / А. К. Черкашин. – Текст: непосредственный // Народонаселение. – 2020. – Т. 23, N 3. – С. 83–95.
6. Current smoking is not associated with COVID-19 / M. Rossato, L. Russo, S. Mazzocut [et al.]. – Текст: электронный // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, N 6. – Режим доступа : Article number: 2001290. doi: 10.1183/13993003.01290-2020
7. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]. – Текст: непосредственный // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46(5). – P. 846–848.
8. Поражение легких при COVID-19 и внебольничной пневмонии у детей: сравнительный клинико-лабораторный анализ / И. В. Лещенко, С. А. Царькова, М. А. Лапшин [и др.]. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, N 3. – С. 296–303.
9. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19 / И. И. Лутфарахманов, Е. Ю. Сырчин, П. И.

Миронов [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т.15, N 3(87). – С. 22–27.

10. Коронавирусная инфекция с точки зрения междисциплинарного подхода. Круглый стол / М. Н. Мамедов, Ю. В. Родионова, И. С. Явелов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, N 3. – С.73–86.

11. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection / J. Frija-Masson, M.-P. Debray, M. Gilbert [et al.]. – Текст: электронный // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 56, N 2. – Режим доступа :Article number: 2001754. doi: 10.1183/13993003.01754-2020

12. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022). – Текст: электронный. – Режим доступа :oms66.ru.

13. Руководство по пульмонологии / под ред. Н. В. Путова, Г. Б. Федосеева. – Ленинград, 1984. – 504 с. – Текст: непосредственный.

14. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.]. – Текст: непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т.10, N 2. – С. 87–93.

15. Временные методические рекомендации МЗ РФ. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). – Текст: электронный. – Режим доступа : oms66.ru.

16. Динамика заболеваемости населения болезнями органов дыхания в пандемический по COVID-19 период на территории Дальневосточного федерального округа / В. П. Колосов, Л. Г. Манаков, Е. В. Полянская, Ю. М. Перельман. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Вып. 81. – С. 8–18.

17. World Health Organization. A coordinated Global Research Roadmap. 2019 novel coronavirus. Global research and innovation forum: towards a research roadmap. – Текст: электронный. – Режим доступа : Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/a-coordinated-global-research-roadmap>.

//www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Roadmap-version-FINAL-for-
WEB.pdf?ua=1 (date of address 01.12.2022).

18. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении / В. И. Стародубов, Ф. Н. Кадыров, О. В. Обухова [и др.]. – Текст: непосредственный // Менеджер здравоохранения. – 2020. – N 4. – С. 58–71.

19. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang. – Текст: электронный // The Lancet. – 2020. – Режим доступа : www.thelancet.com. Published online January 24, 2020. Doi.org/10.1016/S0140-6736 (20): 30183 – 30185

20. Иммунологические особенности пациентов с covid-19 в зависимости от степени тяжести заболевания / Е. В. Фролова, Л. В. Филиппова, А. В. Учеваткина [и др.]. – Текст: непосредственный // Проблемы медицинской микологии. – 2021. – Т. 23, N 1. – С. 3–13.

21. Kobak, D. Excess mortality reveals Covid's true toll in Russia / D. Kobak. – Текст: непосредственный // Signif. (Oxf). – 2021. – Vol. 18(1). – P. 16–19.

22. Камдина, Л. В. Оценка влияния пандемии COVID-19 на качество жизни населения / Л. В. Камдина. – Текст: непосредственный // Вестник Челябинского государственного университета. – 2020. – N 11(445). Экономические науки. – Вып. 71. – С. 224–230.

23. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu , S. Zhao, B. Yu [et al.]. – Текст: непосредственный // Nature. – 2020. – Vol. 579 (7798). – P. 265–269.

24. Молекулярные основы патогенеза COVID-19 / Ф. Н. Новиков, В. С. Стройлов, И. В. Свитанько, В. Е. Небольсин. – Текст: непосредственный // Успехи химии. – 2020. – Т. 89, N 8. – С. 858–878.

25. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, А. Ю. Миронов [и др.]. – Москва, 2020. – 48 с. – Текст: непосредственный.

26. COVID-19: только научные факты / К. В. Жмеренецкий, Е. Н. Сазонова, Н. В. Воронина [и др.]. – Текст: непосредственный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – N 1. – С. 5–22.
27. Coronavirus infections and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92. – P. 424–432.
28. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Channappanavar, S. Perlman. – Текст: непосредственный // Semin. Immunopathol. – 2017. – Vol. 39. – P. 529–539.
29. SCIMP is a spatiotemporal transmembrane scaffold for Erk1/2 to direct pro-inflammatory signaling in TLR-activated macrophages / R. M. Lucas, L. Liu, J. E. V. Curson [et al.]. – Текст: электронный // Cell. Rep. – 2021. – Vol. 36 (10). – Режим доступа : 109662. DOI: 10.1016/j. celrep.2021.109662.0
30. Провоспалительные цитокины VEGFA, IL-6, IL-8 как маркеры гепатотоксичности после COVID-19 / М. А. Уревский, Л. В. Ильмухина, Я. Е. Саранская [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинская иммунология. – 2023. – Т. 25, N 4. – С. 803–808.
31. Биобанк COVID-19: особенности цитокинового профиля / Н. Н. Сушенцева, О. С. Попов, С. В. Апалько [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, N 6. – С. 27–29.
32. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] – Текст: непосредственный // Nature Rev. Immunol. – 2020. – Vol. 20, N6. – P. 363–374.
33. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia / S. De Biasi, M. Meschiari, L. Gibellini [et al.]. – Текст: непосредственный // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11(1). – P. 1–17.
34. Цитокины в диагностике воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (обзор литературы) / И. В. Стагниева, Н. В. Бойко, Е. Л. Гукасян, А. С. Бачурина. – Текст: непосредственный // Российская ринология. – 2017. – Т. 25, N 4. – С.43–47.

35. Смирнов, В. С. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции / В. С. Смирнов, А. А. Тотолян. – Текст: непосредственный // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, N 2. – С. 259–268.
36. Стагниева, И. В. Значение цитокинового профиля в проявлении болевого симптома при риносинусите / И. В. Стагниева, А. С. Симбирцев. – Текст: непосредственный // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, N4. – С. 29–34.
37. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far / Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah [et al.]. – Текст: электронный // Front Immunol. – 2020. – Vol.11. – Режим доступа : 1446.10.3389/ fimmu.2020.01446.
38. Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19 / C. Zhong-yong, Y. Wei-bin, W. Qiang [et al.]. – Текст: непосредственный // Drugs Clin. – 2020. – Vol. 35. – P. 417–420.
39. Value of various inflammatory markers combined with lymphocyte subsets on clinical diagnosis of different clinical types of COVID-19 / L. Guohua, L. Ling, H. Min [et al.]. – Текст: электронный // J Chong Med Univ. – 2020. – Режим доступа :10.13406/j.cnki. suxb.002465.
40. Вахненко, Ю. В. Повреждение миокарда при новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) / Ю. В. Вахненко, А. В. Коротких, Е. А. Багдасарян. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – Вып. 82. – С.129–145.
41. Гольшко, В. С. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с COVID-19. Часть 2 / В. С. Гольшко, В. А. Снежицкий, Н. В. Матиевская. – Текст: непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т.19. N 1. – С. 5–9.
42. Tanaka, T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto. – Текст: непосредственный // Immunotherapy. – 2016. – Vol. 8(8). – P. 959–970.

43. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / Huan Han, Qingfeng Ma, Cong Li [et al.]. – Текст: непосредственный // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9 (1). – P.1123–1130.
44. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19 / А. А. Гришаева, Ж. Б. Понежева, М. Д. Чанышев [и др.]. – Текст: непосредственный // *Лечащий Врач.* – 2021. – N 6(24). – С. 48–51.
45. Симбирцев, А. С. Цитокины и воспаление / А. С. Симбирцев. – Текст: непосредственный // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1, N 1. – С. 9–16.
46. Анциферова, М. А. О системе цитокинов / М. А. Анциферова, А. А. Казаков, Г. А. Александров. – Текст: непосредственный // *Цитокины и воспаление.* – 2002. – Т. 1, N 2. – С. 65.
47. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова. – Текст: непосредственный // *Педиатрия.* – 2007. – Т. 86, N 3. – С. 124–128.
48. IFN- α -2b Inhibits the Proliferation and Migration of Fibroblasts via the TGF β /Smad Signaling Pathway to Reduce Postoperative Epidural Fibrosis / Z. Liu, H. Chen, Z. Fan [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Interferon Cytokine Res.* – 2021. – Vol. 41(8). – P. 271-282.
49. Health Resort Treatment Mitigates Neuropsychiatric Symptoms in Long COVID Patients: A Retrospective Study / G. Onik, K. Knapik, D. Górká, K. Sieroń. – Текст: непосредственный // *Healthcare.* – 2025. – Vol. 13(2). – P. 196.
50. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes / R. Channappanavar, A. R. Fehr, J. Zheng [et al.]. – Текст: непосредственный // *J. Clin. Investigation.* – 2019. – Vol.130. – P. 3625– 3639.
51. Canna, S.W. Highways to hell: Mechanism-based management of cytokine storm syndromes / S. W. Canna, R. Q. Cron. – Текст: непосредственный // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146(5). – P. 949–959.
52. Clark, I. A. The meteorology of cytokine storms, and the clinical usefulness of this knowledge / I. A. Clark, B. Vissel. – Текст: непосредственный // *Sem. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39, N 5. – P. 505–516.

53. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao. – Текст: непосредственный // *J Infect.* – 2020. – Vol. 80(6). – P. 607–613.
54. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia / 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. – Текст: непосредственный // *Chinese J. Tuberculosis Respirat. Dis.* – 2020. – Vol.43, N 3. – P. 185–188.
55. Цитокиновый шторм при COVID-19 / С. А. Костюк, В. В. Смирский, Ю. Л. Горбич [и др.]. – Текст: непосредственный // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* – 2021. – N 1. – С. 41–51.
56. Гистопатологическая характеристика мультиорганных поражений у пациентов с COVID-19 / А. А. Одилов, Н. С. Цимбалист, А. В. Волков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Медицинская наука и образование Урала.* – 2021. – N 1. – С. 53–60.
57. Pedersen, S. F. SARS-CoV-2: a storm is raging / S. F. Pedersen, Y. C. Ho. – Текст: непосредственный // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130(5). – P. 2202–2205.
58. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan. – Текст: непосредственный // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323 (13). – P. 1239–1242.
59. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province / K. Liu, Y. Y. Fang, Y. Deng [et al.]. – Текст: непосредственный // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2020. – Vol. 133(9). – P. 1025–1031.
60. Lindsley, A. W. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination / A. W. Lindsley, J. T. Schwartz, M. E. Rothenberg. – Текст: непосредственный // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146(1). – P. 1–7.
61. Ходус, С. В. Способ оценки выраженности симптомов синдрома эндогенной интоксикации и ассоциированных дыхательных расстройств у

больных колоректальным раком. – Текст: непосредственный / С. В. Ходус, К. В. Пустовит, С. В. Аникин // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – Вып. 69. – С. 82–87.

62. Кучер, А. В. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 / А. В. Кучер, С. В. Ходус, О. Б. Приходько. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 84. – С. 63–69.

63. Василенко, И. А. Эффективная реабилитация после COVID-19. Интервальная гипо-гиперкапническая тренировка / И. А. Василенко, Г. И. Григорьев. – Текст: непосредственный // Главный врач. – 2021. – N 2(77). – С. 27.

64. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19 / М. В. Самсонова, А. С. Конторщиков, А. Л. Черняев [и др.]. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, N 5. – С. 571–579.

65. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е. А. Коган, Ю. С. Березовский, Д. Д. Проценко [и др.]. – Текст: непосредственный // Судебная медицина. – 2020. – Т.6, N 2. – С. 8–30.

66. Антошкин, О. Н. Анализ осложнений от коронавирусной инфекции COVID-19 по данным патологоанатомических исследований / О. Н. Антошкин, Т. В. Воротникова. – Текст: непосредственный // Вестник ВолгГМУ. – 2021. – N 2(78). – С. 156–159.

67. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.]. – Текст: непосредственный // Lancet. – 2020. – Vol. 395, N 10234. – P.1417–1418.

68. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review / V. Deshmukh, R. Motwani, A. Kumar [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Clin. Pathol. – 2021. – Vol.74, N 2. – P.76–83.

69. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019 / W. O. Vasquez-Bonilla, R. Orozco, V. Argueta [et al.]. – Текст: непосредственный // Hum. Pathol. – 2020. – Vol.105. – P. 74–83.

70. Endothelial cell infection and dysfunction, immune activation in severe COVID-19 / Z. Qin, F. Liu, R. Blair [et al.]. – Текст: непосредственный // *Theranostics*. – 2021. – Vol. 11(16). – P. 8076–8091.

71. Клиническое течение и последствия перенесенной коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией / И. А. Обухова, И. В. Демко, М. М. Петрова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2023. – Вып. 88. – С.147–158.

72. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.]. – Текст: непосредственный // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383 (2). – P. 120–128.

73. Лейкоцитарно-тромбоцитарные коагрегаты в патогенезе дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 с различной степенью кислородной поддержки / Т. О. Бурдиенко, Е. В. Фефелова, К. Г. Шаповалов [и др.]. – Текст: непосредственный // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. – 2024. – Вып. 92. – С. 47–53.

74. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 / А. Д. Макацария, Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе [и др.]. – Текст: непосредственный // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2021. – Т.15, N 5. – С. 499–514.

75. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: A narrative review / Y. Sakr, M. Giovini, M. Leone [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ann. Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10. – P. 124.

76. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19 / О. И. Савушкина, А. В. Черняк, Е. В. Крюков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Медицинский алфавит*. – 2020. – N 25. – С. 7–12.

77. Александрова, Н. П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) / Н. П. Александрова. – Текст: непосредственный // *Интегративная физиология*. – 2020. – Т.1, N 4. – С. 285–293.

78. Defective antifungal immunity in patients with COVID-19 / C. O. Morton, J. S. Griffiths, J. Loeffler J. [et al.]. – Текст: электронный // *Front. Immunol.* – 2022. – Vol.13. – Режим доступа : 1080822. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1080822.

79. Респираторная поддержка у пациентов с пневмониями в условиях пандемии COVID-19 (обзорная статья) / В. К. Исраилова, М. М. Мирсалиев, Г. К. Айткожин, А. А. Ермекбай. – Текст: непосредственный // *Вестник Казахского национального медицинского университета.* – 2020. – N 4. – С. 40–44.

80. Эффективность и безопасность оригинального препарата на основе сукцината гексапептида в комплексной терапии COVID-19 у взрослых госпитализированных пациентов / Л. А. Балыкова, О. А. Радаева, К. Я. Заславская [и др.]. – Текст: непосредственный // *Фармация и фармакология.* – 2022. –Т. 10, N 6. – С. 573–588.

81. Wise, J. Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation / J. Wise. – Текст: непосредственный // *BMJ.* – 2021. – Vol. 372. – P. n405.

82. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 // NICE Guideline No.188. London: National Institute for Health and Care Excellence. – 2020. – Текст: электронный. – Режим доступа : Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.

83. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation / R. M. Barker-Davies, O. Sulloran, K. P. P. Seneratne [et al.]. – Текст: непосредственный // *British Journal of Sports Medicine.* – 2020. – Vol. 54(16). – P. 949–959.

84. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive children aged 0–14 years and matched controls in Denmark (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study / S. Kikkenborg Berg, P. Palm, U. Nygaard [et al.]. – Текст: непосредственный // *The Lancet Child & Adolescent Health.* – 2022. – Vol. 6(9). – P. 614–623.

85. S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. S1 Guideline Post-COVID/Long-COVID / A. R. Koszulla, T. Ankermann, U. Behrends [et al.]. – Текст: непосредственный // *Pneumologie*. – 2021. – Vol.75. – P. 869–900.

86. Постковидный синдром: частота, клинический спектр и проблемы для амбулаторной службы / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, Ж. А. Муркамилова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Практическая медицина*. – 2021. – Т. 19, N 5. – С. 15–20.

87. Реабилитация взрослых пациентов с пульмонологическими проявлениями постковидного синдрома: обзорная статья / И. А. Гришечкина, М. А. Ансокова, Л. А. Марченкова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Вестник восстановительной медицины*. – 2023. – Т. 22, N 3. – С. 90–101.

88. Михайлова, А. С. Постковидный синдром: патогенетические механизмы развития одышки и пути их коррекции / А. С. Михайлова, А. С. Белевский. – Текст: непосредственный // *Практическая пульмонология*. – 2021. – N 3. – С. 3–10.

89. Carfi, A. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi, – Текст: непосредственный // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324, N 6. – P.603–605.

90. WHO: Clinical case definition post-COVID-19 by Delphi consensus. 06.10.2021. – Текст: электронный. – Режим доступа : Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoVPost-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf> (accessed 29.05.2022). (In Russ.)

91. The risk of death or unplanned readmission after discharge from a COVID-19 hospitalization in Alberta and Ontario / F. A. McAlister, Y. Dong, A. Chu [et al.]. – Текст: электронный // *CMAJ*. – 2022. – Vol. 194(19). – Режим доступа :<https://doi.org/10.1503/cmaj.220272>

92. Symptoms persisting after hospitalization for COVID-19: 12 months' interim results of the CO-FLOW study / L. M. Bek, J. C. Berentschot, M. H.

Heijenbrok-Kal [et al.]. – Текст: электронный // ERJ Open Research. – 2022. – Vol. 8(4). – Режим доступа :<https://doi.org/10.1183/23120541.00355-2022>

93. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study / O. Moreno-Perez, E. Merino, J. M. Leon-Ramirez [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Infect. – 2021. – Vol. 82 (3). – P. 373–378.

94. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y. M. Zhao, Y. M. Shang, W. B. Song [et al.]. – Текст: непосредственный // EClinicalMedicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 100463.

95. Persistent clotting protein pathology in long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin / E. Pretorius, M. Vlok, C. Venter [et al.]. – Текст: непосредственный // Cardiovasc. Diabetol. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 172.

96. Применение энтеросорбентов в иммунореабилитации больных, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е. П. Тихонова, А. А. Савченко, Т. Ю. Кузьмина [и др.]. – Текст: непосредственный // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, N 4. – С. 29–37.

97. Characterising long-term Covid-19: a rapid living systematic review / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir [et al.]. – Текст: непосредственный // BMJ Glob Health – 2021. – Vol. 6(9). – P.e005427.

98. COVID-19: профилактика и реабилитация. – 2-е изд. / Под ред. акад. В. И. Стародубцева. – Москва : Наука, 2021. – 160 с. – Текст: непосредственный.

99. Савушкина, О. И. Методы диагностики дисфункции мелких дыхательных путей и равномерности вентиляции лёгких: их применение после перенесенной новой коронавирусной инфекции / О. И. Савушкина, А. В Черняк. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 84. – С. 137–143.

100. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge / X. Mo, W. Jian, Z. Su [et al.]. – Текст: электронный // Eur. Respir. J. –

2020. – Vol. 55, N 6. – Режим доступа :Article number: 2001217.
doi.10.1183/13993003.01217-2020

101. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase / Y. Huang, C. Tan, J. Wu [et al.]. – Текст: электронный // *Respir. Res.* – 2020. – Vol. 21, N 1. – Режим доступа :Article number: 163. doi:10.1186/s12931-020-01429-6

102. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castilloa, X. Alsina-Restoy [et al.]. – Текст: непосредственный // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27(4). – P. 328–327.

103. Респираторные нарушения при постковидном синдроме / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова, Т. В. Глушкова, С. Н. Скорняков. – Текст: непосредственный // *Терапевтический архив.* – 2023. – Т. 95, N 3. – С. 203–209.

104. Лещенко, И. В. Постковидный бронхообструктивный синдром в практике врача-терапевта и пульмонолога: широкомасштабное исследование / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова. – Текст: непосредственный // *Пульмонология.* – 2022. – Т. 32, N 4. – С. 539–547.

105. Отдаленные последствия функционального состояния респираторной системы после SARS-CoV-2 – ассоциированного поражения легких / О. И. Савушкина, И. Ц. Кулагина, М. М. Малашенко [и др.]. – Текст: непосредственный // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2024. – Вып. 93. – С. 48–59.

106. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease: An observational study of corticosteroid treatment / K. J. Myall, B. Mukherjee, A. M. Castanheira [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2021. – Vol. 18(5). – P. 799–806.

107. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.]. – Текст: непосредственный // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397(10270). – P. 220–232.

108. Ali, R. M. M. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequelae in surviving patients / R. M. M. Ali, M. B. I, Ghonimy. – Текст: непосредственный // Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. – 2021. – Vol. 52. – P. 101.

109. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А / H1N1 / С. Н. Авдеев, Н. А. Карчевская, Г. Е. Баймаканова [и др.]. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2011. – N 4. – P. 58–66.

110. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19 / Н. А. Карчевская, И. М. Скоробогач, А. В. Черняк [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, N 3. – С. 378–388.

111. Исследование функции внешнего дыхания у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в отдаленный период выздоровления / А. В. Черняк, М. Х. Мустафина, Е. Н. Калманова, К. А. Зыков. – Текст: непосредственный // Практическая пульмонология. – 2023. – N 2. – С. 33–40.

112. Осложнения COVID-19-ассоциированной пневмонии: тромбоз ветвей легочных артерий (клинический случай) / Т. И. Каленчиц, С. Л. Кабак, Н. С. Диденко [и др.]. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, N 4. – С. 537–541.

113. Hendren, N. S. Unique Patterns of Cardiovascular Involvement in Coronavirus Disease-2019 / N. S. Hendren, J. L. Grodin, M. H. Drazner. – Текст: непосредственный // J. Card. Fail. – 2020. – Vol. 26, N 6. – P. 466–469.

114. Nagamani, R. A study of cardiovascular involvement in Covid – 19 patients / R. Nagamani, N. S. Rao, G. D. Marulashresta. – Текст: непосредственный // International Journal of Medical and Health Research. – 2020. – Vol. 6, N 12. – P.112–117.

115. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study / J. P. Gangneux, E. Dannaoui, A. Fekkar [et al.]. – Текст: непосредственный // Lancet Respir. Med. – 2022. – Vol. 10(2). – P. 180–190.

116. Pathogenesis of respiratory viral and fungal coinfections / F. Salazar, E. Bignell, G. D. Brown [et al.]. – Текст: электронный // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2022. – Vol. 35(1). – Режим доступа : e0009421. DOI: 10.1128/CMR.00094-21.
117. Post-Covid syndrome in individuals admitted to hospital with Covid-19: retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.]. – Текст: непосредственный // *BMJ.* – 2021. – Vol. 372. – P. n693.
118. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.]. – Текст: непосредственный // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol.75, N 18. – P. 2352–2371.
119. Corrado, D. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / D. Corrado, M. S. Link, H. Calkins. – Текст: непосредственный // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376(1). – P. 61–72.
120. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review / C. Bavishi, R. O. Bonow, V. Trivedi [et al.]. – Текст: непосредственный // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 63, N 5. – P. 682–689.
121. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review / M. S. Ramadan, L. Bertolino, R. Zampino, E. Durante-Mangoni. – Текст: непосредственный // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. – Vol. 27, N 9. – P. 1250–1261.
122. Шульга, А. С. Закономерности развития сердечно-сосудистых нарушений у больных COVID-19 (краткий обзор литературы) / А. С. Шульга. – Текст: непосредственный // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2022. – Вып. 84. – С.127–136.
123. COVID-19 and Cardiovascular Disease / M. K. Chung, D. A. Zidar, M. R. Bristow [et al.]. – Текст: непосредственный // *Circ. Res.* – 2021. – Vol.128, N 8. – P. 1214–1236.
124. Анализ клинического течения COVID-19 среди вакцинированных против SARS-CoV-2 лиц в Хабаровском крае / Е. А. Базыкина, О. Е. Троценко, Т. А. Зайцева, Т. Н. Каравянская. – Текст: непосредственный // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2022. – Вып. 85. – С. 19–25.

125. Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога / А. Н. Евдокименко, П. Л. Ануфриев, А. А. Каниболоцкий, Е. И. Келли. – Текст: непосредственный // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. – 2022. – N 2. – С. 49–55.

126. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables / K. W. Miskowiak, S. Johnsen, S. M. Sattler [et al.]. – Текст: непосредственный // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2021. – Vol. 46. – P. 39–48.

127. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W. R. de Assis Soares [et al.]. – Текст: непосредственный // Viruses. – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 700.

128. Lymphopenia in COVID-19: a single center retrospective study of 589 cases / E. A. Ghizlane, M. Manal, E. K. Abderrahim [et al.]. – Текст: электронный // Ann. Med. Surg. (Lond.). – 2021. – Vol. 69. – Режим доступа : 102816. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102816.

129. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach [et al.]. – Текст: электронный // Front. Immunol. – 2020. – Vol.11. – Режим доступа : 1648. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01648.

130. Lee, J. H. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. H. Lee, J. J. Yim, J. Park. – Текст: электронный // Respir. Res. – 2022. – Vol. 23, N 1. – Режим доступа : <https://doi.org/1186/s12931-022-02163-x>

131. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / A. Watanabe, M. So, M. Iwagami [et al.]. – Текст: непосредственный // Respiriology. – 2022. – Vol. 27, N 8. – P. 605–616.

132. Лещенко, И. В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию / И. В. Лещенко, Т. В. Глушкова. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, N 5. – P. 653–662.

133. Оценка отдаленных клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжелое COVID-19-ассоциированное поражение легких / Г. Б. Абдуллаева, С. Н. Авдеев, Е. В. Фоминых [и др.]. – Текст: непосредственный // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, N 4. – С. 461–471.

134. Слободян, Е. И. Динамика показателей трансформирующего и эпидермального факторов роста у детей, больных хроническим пиелонефритом, под воздействием пелоидотерапии. – Текст: непосредственный / Е. И. Слободян, Н. Н. Каладзе, А. Л. Говдалюк. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, N 2. – С. 113–118.

135. Kim, K. K. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis / K. K. Kim, D. Sheppard, H. A. Chapman. – Текст: непосредственный // Cold Spring Harb Perspect Biol. – 2018. – Vol.10(4). –P. a022293.

136. TGF- β R2 signaling coordinates pulmonary vascular repair after viral injury in mice and human tissue / G. Zhao, L. Xue, A. I. Weiner [et al.]. – Текст: электронный // Sci Transl Med. – 2024. – Vol.16 (732). – Режим доступа : eadg6229. doi: 10.1126/scitranslmed.adg6229. Epub 2024 Jan 31.

137. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS / P. Schousboe, A. Ronit, H. B. Nielsen [et al.]. – Текст: непосредственный // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12(1). – P. 4040.

138. Винокуров, А. С. Необратимые изменения лёгких в исходе повреждения при COVID-19 –размышления на тему и примеры лучевых изображений / А. С. Винокуров, А. Л. Юдин. – Текст: непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т.12, N 5(67). – С. 370–379.

139. Lung function during and after acute respiratory infection in COVID-19 positive and negative outpatients / P. Tamminen, D. Kerimov, H. Viskari [et al.]. –

Текст: электронный // Eur. Respir. J. – 2022. – Vol.59, N 3. – Режим доступа :<https://doi.org/10.1183/13993003.02837-2021>

140. Возможности физической реабилитации при пневмонии / Р. А. Бодрова, В. Р. Кирьянова, М. Б. Цыкунов [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 3 (97). – С. 31–39.

141. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России / А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева, Е. В. Мельникова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97, N 3. – С. 14–21.

142. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации / Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев, А. К. Аушева [и др.]. – Текст: непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т.18, N 2. – С. 118–126.

143. Костычева Т. В. Отдаленные последствия вирусного поражения легких на фоне COVID-19 у военнослужащих / Т. В. Костычева, Т. Н. Першукова, А. В. Бикейкин. – Текст: непосредственный // Военно-медицинский журнал. – 2024. – N 2. – С. 44–49.

144. Влияние комплексной медицинской реабилитации на функциональные показатели системы дыхания и качество жизни у больных, перенесших COVID-19 / Е. В. Крюков, О. И. Савушкина, М. М. Малашенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. – Вып. 78. – С. 84–91.

145. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н “Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых”. – Текст: электронный. – Режим доступа : <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688> (дата обращения 20.05.2021)

146. Применение международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья при медицинской реабилитации больных после COVID-19 / Л. Ш. Дудченко, В. И. Мизин, П. Е. Григорьев, Е. А. Соловьева. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 85. – С. 78–83.

147. Пономаренко, Г. Н. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство / Г. Н. Пономаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 688 с. – Текст: непосредственный.

148. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation / L. Nici, C. Donner, E. Wouters [et al.]. – Текст: непосредственный // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173(12). – P. 1390–1413.

149. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population / S. J. Singh, A. C. Barradell, N. J. Greening [et al.]. – Текст: непосредственный // *BMJ Open.* – 2020. – Vol. 10(12). – P.e040213.

150. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы / А. М. Щикота, И. В. Погонченкова, Е. А. Турова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30, N 5. – С. 599–608.

151. Мещерякова, Н. Н. Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры) / Н. Н. Мещерякова, А. С. Белевский, А. В. Кулешов. – Текст: непосредственный // *Пульмонология.* – 2020. – Т. 30, N 5. – С. 715–722.

152. Взаимосвязь одышки с показателями функции дыхания после коронавирусной пневмонии / А. В. Мелехов, В. И. Светлаков, С. А. Бедрицкий, И. Г. Никитин. – Текст: непосредственный // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* – 2024. – Вып. 92. – С. 29–39.

153. Медицинская реабилитация на курорте больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (2019-nCoV) / Н. В. Ефименко, А. С. Кайсинова, Г. Н. Тер-Акопов [и др.]. – Текст: непосредственный // *Курортная медицина.* – 2020. – N 2. – С. 4–13.

154. Центральная инспираторная активность и сила дыхательных мышц после перенесенного COVID-19 / О. И. Савушкина, А. А. Зайцев, Е. В. Крюков [и др.]. – Текст: непосредственный // *Пульмонология.* – 2023. – Т.33, N 1. – С. 27–35.

155. Клячкин, Л. М. Медицинская реабилитация в пульмонологии / Л. М. Клячкин // *Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация.* – 2003. – N 1. – С. 42–46.

156. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper / E. Clini, M. Vitacca, M. Carone [et al.]. – Текст: непосредственный // Practice Guideline Respiration. – 2020. – Vol. 99(6). – P. 493–499.

157. Эффективность комплексной реабилитации пациентов с нарушением силы дыхательных мышц после перенесенной коронавирусной пневмонии / А. Ф. Беляев, Б. И. Гельцер, Т. С. Харьковская [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – Вып. 91. – С. 41–49.

158. Малявин, А. Г. Респираторная реабилитация пост-COVID-19 пациентов / А. Г. Малявин, С. Л. Бабак, М. В. Горбунова. – Текст: непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – №11(1). – С. 22–33.

159. Rehabilitation experience in patients with post-COVID syndrome / L. Sh. Dudchenko, V. A. Beloglazov, I. A. Yatskov [et al.]. – Текст: непосредственный // New Armenian Medical Journal. – 2025. – Vol. 19, N 2. – P. 82–90.

160. Санаторно-курортное лечение при заболеваниях органов дыхания на курортах Крыма: история и современное состояние / Н. Н. Каладзе, В. М. Савченко, Л. Ш. Дудченко, Л. П. Шубина. – Текст: непосредственный // Курортные ведомости. – 2015. – N 2. – С. 18–22.

161. Маньшина, Н. В. Санаторно-курортное лечение больных бронхиальной астмой / Н. В. Маньшина. – Текст: непосредственный // Медицинский совет. – 2008. – N 5–6. – С. 66–71.

162. Дудченко, Л. Ш. Возможности реабилитации пациентов после COVID-19 с поражением легких (обзор литературы) / Л. Ш. Дудченко, Е. А. Соловьева. – Текст: непосредственный // Курортная медицина. – 2023. – N 2. – С. 32–43.

163. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22 ноября 2004 г. № 212 “Об утверждении стандарта санаторно-курортной помощи больным с болезнями органов дыхания”. – Текст: электронный. – Режим доступа : normative.kontur.ru.

164. Федеральный закон "О внесении изменений в Федеральный закон "О природных лечебных ресурсах, лечебно-оздоровительных местностях и курортах", отдельные законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу отдельных положений законодательных актов Российской Федерации" от 04.08.2023 N 469-ФЗ. – Текст: электронный. – Режим доступа : normative.kontur.ru.

165. Савченко, В. М. Унифицированная стандартизация значений показателей исследования в клинической пульмонологии / В. М. Савченко. – Текст: непосредственный // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – N 3. – С. 22–26.

166. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos. – Текст: непосредственный // Eur Respir J. – 2005. – Vol. 26, N 2. – P. 319–338.

167. Enright, P. L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults / P. L. Enright, D. L. Sherrill. – Текст: непосредственный // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol.158. – P. 1384–1387.

168. ATS Statement: Guidelines for the Six- Minute Walk Test. – Текст: непосредственный // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 111–117.

169. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity / Nena Milačić, Bojan Milačić, Olivera Dunjic [et al.]. – Текст: непосредственный // Acta Medica Medianae. – 2015. – Vol. 54(1). – P. 66–70.

170. The measurement of dyspnea: Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes / D. A. Mahler, D. H. Weinberg, C. K. Wells, A. R. Feinstein. – Текст: непосредственный // Chest. – 1984. – Vol. 85(6). – P. 751–758.

171. Chuang, M. L. Using the Oxygen-Cost Diagram in Ramp-slope Selection for Dyspneic Patients / M. L. Chuang, C. H. Lee, I. F. Lin. – Текст: непосредственный // Internal Medicine. – 2010. – Vol. 49(14). – P. 1325–1332.

172. Чикина, С. Ю. Принципы оценки одышки в практике пульмонолога / С. Ю. Чикина. – Текст: непосредственный // Пульмонология и аллергология. –

2006. – N 2. – С. 24–30.

173. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith. – Текст: непосредственный // Acta Psychiatr Scand. – 1983. – Vol. 67(6). – P. 361–70.

174. Fatigue in a general population: translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the Fatigue Severity Scale / A. Lerdal, A. Wahl, T. Rustoen [et al.]. – Текст: непосредственный // Scand J Public Health. – 2005. – Vol. 33. – P. 123–130.

175. Michielsen, Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale (FAS) / H. J. Michielsen, J. De Vries, G. L. Van Heck. – Текст: непосредственный // J Psychosom Res. – 2003. – Vol. 54. – P. 345–52.

176. Ware, J. E. SF-36. Physical and mental health summary scales: A user's manual / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller. – Текст: непосредственный. – Boston : The Health Institute, New England Medical Center, 1994. – P. 23–38.

177. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, 2018. – Текст: электронный. – Режим доступа :<https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l/about/valuation>.

178. Амирджанова, В. Н. Валидация русской версии общего опросника EUROQOL – 5D (EQ-5D) / В. Н. Амирджанова, Ш. Ф. Эрдес. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2007. – Т. 45, N 3. – С. 69–76.

179. Begum, M. R. Validity and reliability of visual analogue scale (VAS) for pain measurement / M. R. Begum, M. Begum, M. Hossain. – Текст: непосредственный // Journal of Medical Case Reports and Reviews. – 2019. – Vol. 2(11). – P. 394–402.

180. Климатотерапия: сущность и эффективность использования аэротерапии / А. Т. Быков, Т. Н. Маляренко, Г. М. Романова [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинский журнал. – 2009. – N 3(29). – С. 105–110.

181. Baklanov, P. Методика аэротерапии и её применение в лечении респираторных заболеваний / P. Baklanov, S. Kuznetsov. – Текст:

непосредственный // Российский журнал респираторной медицины. – 2021. – Т. 15, N 3. – С. 215–229.

182. Захаров, А. А. Дозирование климатотерапии при санаторно-курортном лечении / А. А. Захаров, Г. Ю. Ивлев. – Текст: непосредственный // Вестник курортологии и физиотерапии. – 2020. – Т. 4(2). – С. 123–130.

183. Is thalassotherapy simply a type of climatotherapy? / F. Maraver, A. Michán, C. Morer, L. Aguilera. – Текст: непосредственный // International Journal of Biometeorology. – 2011. – Vol. 55. – P. 107–108.

184. Ежов, В. В. Совершенствование круглогодичной талассотерапии в лечебно-оздоровительных программах на приморских курортах Крыма / В. В. Ежов, В. И. Мизин, Ю. И. Андрияшек. – Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2015. – N 2. – С. 121–122.

185. The effects of lavender, rosemary and orange essential oils on memory problems and medication adherence among patients undergoing hemodialysis: A parallel randomized controlled trial / N. Dehghan, M. Azizzadeh, Forouzi, A. Etminan [et al.]. – Текст: непосредственный // Explore (NY). – 2022. – Vol. 18(5). – P. 559–566.

186. Appropriate use of essential oils and their components in the management of upper respiratory tract symptoms in patients with COVID-19 / M. Valussi, M. Antonelli, D. Donelli, F. Firenzuoli. – Текст: электронный // J Herb Med. – 2021. – Vol. 28. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100451>.

187. Костанова, А. В. Терапевтический потенциал ароматерапии / А. В. Костанова, Д. С. Дергачев, М. А. Суботялов. – Текст: непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т.17, N 18. – С. 50–55.

188. Говорун, М. И. Эфирные масла как иммуностимуляторы и адаптогены / М. И. Говорун, А. А. Тихомиров, А. Е. Еременко. – Текст: непосредственный // Аромакоррекция психофизического состояния человека: материалы 4-й Международной научно-практической конференции. – Ялта, 2014. – С. 34–43.

189. Аэрофитотерапия парами эфирных масел пациентов с постковидным синдромом на этапе санаторно-курортной реабилитации на климатическом

пульмонологическом курорте Южный берег Крыма / Л. Ш. Дудченко, С. Н. Беляева, Г. Г. Масликова [и др.]. – Текст: непосредственный // Курортная медицина. – 2024. – N 1. – С. 51–62.

190. Постковидный синдром. Санаторно-курортный этап реабилитации с применением аэрофитотерапии / Л. Ш. Дудченко, В. В. Ежов, С. Н. Беляева [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2022. – Т. 28, N 2. – С. 4–10.

191. Фитокомпозиции крымских растений в реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию / Л. Ш. Дудченко, Ф. М. Меликов, Г. Г. Масликова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2024. – Т. 30, N 2. – С. 21–28.

192. Опыт реабилитации пациентки с тяжелой формой COVID-19 на пульмонологическом климатическом курорте Южного берега Крыма / Л. Ш. Дудченко, С. Н. Беляева, Е. А. Соловьева [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – Вып. 87. – С. 108–114.

193. Червинская, А. В. Актуальные аспекты применения галотерапии в реабилитационной медицине / А. В. Червинская. – Текст: непосредственный // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. – 2013. – N 3. – С. 47–49.

194. Smethankin, A. B. High-frequency chest oscillation and diaphragmatic breathing training methodology / A. B. Smethankin, V. P. Ivanov. – Текст: непосредственный // Journal of Respiratory Therapy. – 2017. – Vol. 5(2). – P. 123–134.

195. Zatman, J. Normobaric Hypoxic-Hypercapnic Training: Methodology and Clinical Applications / J. Zatman, A. Bronstein. – Текст: непосредственный // European Journal of Applied Physiology. – 2023. – Vol. 128(5). – P. 789–804.

196. Бралюк, М. А. Применение нормобарической интервальной гипоксигипероксической тренировки у пациентов на стационарном этапе постковидной реабилитации / М. А. Бралюк, Е. Г. Акинина, О. А. Воронова. – Текст : непосредственный // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2022. –

№ 2. – С. 96–102.

197. Реабилитация больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией SARS-COV-2 в условиях крымских здравниц : методические рекомендации / Н. Н. Каладзе, Л. Ш. Дудченко, В. В. Ежов [и др.]. – Симферополь ; Ялта, 2022. – 35 с. – Текст: непосредственный.

198. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 379 с. – Текст: непосредственный.

199. Унгурияну, Т. Н. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях / Т. Н. Унгурияну, А. М. Гржибовский. – Текст: непосредственный // Экология человека. – 2011. – N 5. – С. 55–60.

200. Griffiths, F. Cluster analysis and its applications in health research: A practical guide / F. Griffiths, F. A. Rudd. – Текст: непосредственный // BMC Health Services Research. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 204–215.

201. Current concepts on correlation analysis in medical research / E. Roldán-Valadez, S. Y. Salazar-Ruiz, R. Ibarra-Contreras, C. Rios. – Текст: непосредственный // Irish Journal of Medical Science. – 2019. – Vol. 188(3). – P. 939–51.

202. Sawilowsky, S. S. New effect size rules of thumb / S. S. Sawilowsky. – Текст: непосредственный // Journal of Modern Applied Statistical Methods. – 2009. – Vol. 8, N 2. – P. 597–599.

203. Briggs, S. R. The role of factor analysis in the development and evaluation of personality scales / S. R. Briggs, J. M. Cheek. – Текст: непосредственный // Journal of Personality. – 1986. – Vol. 54, N 1. – P. 106–148.

204. Hosmer, D. W. Applied Logistic Regression. – 2nd ed./ D. W. Hosmer, S. Lemeshow. – New York : John Wiley & Sons, 2000. – 392 p. – Текст: непосредственный.

205. Дудченко, Л. Ш. Реабилитационный потенциал коморбидных пациентов с постковидным синдромом / Л. Ш. Дудченко, Г. Н. Андреева, Е. А.

Соловьева. – Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29, N 2. – С. 13–16.

206. Синдром дыхательной недостаточности после новой коронавирусной инфекции, осложненной поражением легких / Л. Ш. Дудченко, Е. Н. Кожемяченко, Е. А. Соловьева [и др.]. – Текст: непосредственный // Реабилитация - XXI век: традиции и инновации : материалы V Национального конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 12–13 сентября 2022 г. / главный редактор Г. Н. Пономаренко, редколлегия: В.Г. Помников [и др.]. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "ЦИАЦАН", 2022. – С. 177–182.

207. Влияние санаторно-курортного лечения на уровень системного воспаления у пациентов, перенёвших новую коронавирусную инфекцию / В. А. Белоглазов, Л. Ш. Дудченко, И. А. Яцков [и др.]. – Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2023. – Т. 8, N 3. – С. 63–69.

208. Реабилитация больных, перенесших COVID-19 с поражением легких, с включением препарата Виферон / Н. Н. Каладзе, Л. Ш. Дудченко, Е. А. Соловьева, И. В. Шуляк. – Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29, N 4. – С. 45–53.

209. Реабилитация больных после новой коронавирусной инфекции с акцентом на респираторную терапию / Л. Ш. Дудченко, П. Е. Григорьев, Е. А. Соловьева, Г. Н. Андреева. – Текст: непосредственный // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13, N 2. – С. 14–19.

210. Препарат легочного сурфактанта в реабилитации больных, перенесших COVID-ассоциированную пневмонию / Л. Ш. Дудченко, С. Н. Беляева, Е. А. Соловьева, Е. Н. Кожемяченко. – Текст: непосредственный // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2023. – Т. 29, N 2. – С. 10–12.

211. Опыт реабилитации пациентки с тяжелой формой COVID-19 на пульмонологическом климатическом курорте Южного берега Крыма / Л. Ш.

Дудченко, С. Н. Беляева, Е. А. Соловьева [и др.]. – Текст: непосредственный // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – Вып. 87. – С. 108–114.

212. Отдаленные результаты реабилитации больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, на Южном берегу Крыма / Л. Ш. Дудченко, Е. А. Соловьева, С. Н. Беляева [и др.]. – Текст: непосредственный // Физическая и реабилитационная медицина. – 2025. – Т. 7, N 3. – С. 62–69.

213. Troyer, E. A. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms / E. A. Troyer, J. N. Kohn, S. Hong. – Текст: непосредственный // Brain, Behavior, and Immunity. – 2020. – Vol. 87. – P. 34–39.

214. Raghu, G. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors / G. Raghu, K. C. Wilson. – Текст: непосредственный // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8(9). – P. 839–842.

215. Afrin, L. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome / L. Afrin, L. Weinstock, G. Molderings. – Текст: непосредственный // Int J Infect Dis. – 2020. – Vol. 100. – P. 327–332.

216. Роль дисбаланса эндотоксинреализующих систем и вазоконстрикторных маркеров в развитии низкоинтенсивного системного воспаления у пациентов с постковидным синдромом / В. А. Белоглазов, Л. Ш. Дудченко, Р. Х. Усеинова [и др.]. – Текст: непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9, N 4. – С. 83–90.

217. Клинические фенотипы и особенности течения постковидного синдрома / А. В. Исаева, М. В. Ветлужская, А. Н. Коробейникова, А. В. Власова. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, N 9. – С. 66–73.

218. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией covid-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) / А. А. Зайцев, С. А. Чернов, Е. В. Крюков [и др.]. – Текст: непосредственный // Лечащий врач. – 2020. – N 6. – С. 74–78.

219. Кокаева, И. О. Эндотелиальная дисфункция у больных COVID-19 – ключевой механизм развития осложнений / И. О. Кокаева, Ю. В. Жернакова, Н. В. Блинова. – Текст: непосредственный // Системные гипертензии. – 2022. – Т. 19, N 4. – С. 37–44.

220. Передельская, М. Ю. Бронхиальная астма и COVID-19: что известно о сочетании двух диагнозов у одного больного? / М. Ю. Передельская, Н. М. Ненашева. – Текст: непосредственный // Астма и аллергия. – 2021. – N 2. – С. 3–8.

221. Особенности течения COVID -19 у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями / К. В. Самойлов, Е. Б. Букреева, В. В. Боярко, Е. А. Геренг. – Текст: непосредственный // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, N 4. – С. 63–69.

222. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / К. Н. Витт, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш [и др.]. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 2. – С. 35–43.

223. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials / C. Axfors, A. M. Schmitt, P. Janiaud [et al.]. – Текст: электронный // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12. – Режим доступа : <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>

224. Mehra, M. R. Patel RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis / M. R. Mehra, S. S. Desai, F. Ruschitzka. – Текст: электронный // Lancet. – 2020. – Vol. 22. – Режим доступа : S0140–6736(20)31180–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6

225. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T. M. Rawson, L. S. P. Moore, N. Zhu [et al.]. – Текст: непосредственный // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71(9). – P. 2459–2468.

226. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.]. – Текст: непосредственный // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26(12). – P. 1622–1629.

227. Титова О. Н. Пневмофиброз после COVID-19: накопленные знания и сохраняющиеся вопросы / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, А. Г. Козырев. – Текст: непосредственный // *РМЖ.* – 2024. – N 1. – С. 25–29.

228. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets / Z. O. Serebrovska, E. Y. Chong, T. V. Serebrovska [et al.]. – Текст: непосредственный // *Acta Pharmacol Sin.* – 2020. – Vol. 41(12). – P. 1539–46.

229. Карелова, Н. Ю. Эффективность индивидуально дозированной нормобарической интервальной гипоксии-гиперокситерапии в комплексной реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной пневмонии / Н. Ю. Карелова, Д. В. Поддубный, А. В. Ларина. – Текст: непосредственный // *Бюллетень медицинской науки.* – 2024. – N 2(34). – С. 91–96.

230. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа / А. В. Аверьянов, Т. В. Клыпа, О. И. Балионис [и др.]. – Текст: непосредственный // *Медицинский совет.* – 2020. – N 17. – С. 75–80.

231. Противовирусная активность препарата Виферон® в форме суппозиторий ректальных *in vitro* в отношении SARS-COV-2 / И. Н. Исакова-Сивак, Е. А. Степанова, Л. Г. Руденко [и др.]. – Текст: непосредственный // *Инфекция и иммунитет.* – 2022. – N 1. – С. 142–148.

232. Мазанкова Л. Н. Значение интерферонотерапии при COVID-19 у детей / Л. Н. Мазанкова, С. Г. Горбунов, Э. Р. Самитова. – Текст: электронный // *Детские инфекции.* – 2021. – N 1. – Режим доступа :URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-interferonoterapii-pri-covid-19-u-detey> (дата обращения: 22.05.2025).

233. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного периода у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, получавших терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6 / Л. П. Сизякина, Н. А. Скрипкина, Е. А. Антонова, Д. В. Сизякин. – Текст: непосредственный // Иммунология. – 2022. – Т. 43, N 5. – С. 606–614.
234. Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2 / M. Thoms, R. Buschauer, M. Ameismeier [et al.]. – Текст: непосредственный // Science. – 2020. – Vol. 369(6508). – P. 1249–55.
235. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 / I. Thevarajan, T. H. O. Nguyen, M. Koutsakos [et al.]. – Текст: непосредственный // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26(4). – P. 453–5.
236. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2 / X. Lei, X. Dong, R. Ma [et al.]. – Текст: электронный // Nat. Commun. – 2020. – Vol.11(1). – Режим доступа : <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>
237. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison / I. E. Galani, N. Rovina, V. Lampropoulou [et al.]. – Текст: непосредственный // Nat. Immunol. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 32–40.
238. Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons / U. Felgenhauer, A. Schoen, H. H. Gad [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Biol. Chem. – 2020. – Vol. 295(41). – P. 13958–64.
239. Antiviral activity of type I, II, and III interferons counterbalances ACE2 inducibility and restricts SARS-CoV-2 / I. Busnadiego, S. Fernbach, M. O. Pohl [et al.] – Текст: электронный // mBio. – 2020. – Vol.11(5). – Режим доступа : <https://doi.org/10.1128/mBio.01928-20>
240. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Т. П. Оспельникова, Д. С. Левицкая, Л. В. Колодяжная [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67, N 2. – С. 142–152.
241. COVID-19: профилактика и реабилитация. – 2-е изд. / под ред. акад. В. И. Стародубцева. – Москва : Наука, 2021. – 160 с. – Текст: непосредственный.