

На правах рукописи



Орлова Ольга Сергеевна

**Клиническая характеристика пациентов в период Long-COVID
и оптимизация лечения, основанная на использовании гипербарической оксигенации
и кислородно-гелиевых респираторных смесей**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Праскурничий Евгений Аркадьевич

Официальные оппоненты:

Филиппов Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, заведующий кафедрой

Зайцев Андрей Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Защита диссертации состоится «26» сентября 2023 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034 г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте организации (www.sechenov.ru).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г

Ученый секретарь диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

За годы борьбы с коронавирусной инфекцией произошел огромный скачок в разных сферах жизни человека, особенно в медицине. Если изначально все силы были направлены на борьбу с острой инфекцией, оказание помощи инфицированным, то в последующем на первый план вышли последствия коронавирусной инфекции, и во главу угла был поставлен вопрос о диагностике, лечении уже постковидных проявлений. У значительной части пациентов в период реконвалесценции, в отсутствие данных о репликации вируса, продолжают оставаться определенные симптомы болезни, или даже появляются новые клинические проявления [A. Nalbandian et al., 2021; S. Lopez-Leon et al., 2021; S. Staffolani et al., 2022].

До недавнего времени данные случаи в литературе обозначались термином «постковидный синдром». В настоящий момент можно встретить различную терминологию, обозначающую период и состояние после окончания острой инфекции: Long-COVID, затяжной COVID, постострый COVID, постковидное состояние, хронический COVID, длительный COVID, долгосрочные последствия COVID [Centers for Disease Control and Prevention, 2022].

Все чаще используется классификация постковидного периода, разделяющая период Long-COVID (долгого), длящегося от 4 до 12 недель, и постковидного синдрома, возникающего спустя 12 недель после подтвержденной коронавирусной инфекции. [Мартынов А.И. и др., 2022].

Актуальной проблемой является динамическое наблюдение и раннее выявление жалоб, симптомов и изменений органных функций, которые помогут улучшить прогноз и течение Long-COVID, предотвратить обострение или появления новых заболеваний. Проблематичность, слабая эффективность стандартных терапевтических стратегий у данной категории больных, диктует необходимость поиска новых методов лечения.

В этой связи актуальным представляется внедрение новых подходов и методов лечения клинических проявлений перенесенной ранее коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, в особенности тех терапевтических технологий, которые способны оказывать быстрое и эффективное влияние на сохраняющуюся симптоматику. Среди перспективных подходов в данном отношении может выступать использование в лечении в указанный период гипербарической оксигенации (ГБО) и кислородно-гелиевых респираторных смесей (КГС). Учитывая клиническую картину, наличие гипоксии, одышки, нарушение функциональных респираторных показателей, гиперкоагуляцию в периоде Long-COVID, данные методы, в особенности ГБО, способны оказать положительное терапевтическое действие [Малявин А.Г., 2022, Лахин Р.Е. и др. 2021]. Однако, эффекты, оказываемые при использовании данных методов, до конца не изучены.

Степень разработанности темы

В ходе исследования проведено клиническое обследование и наблюдение 130 пациентов в период Long-COVID. Выводы и практические рекомендации, приведенные в настоящей диссертации, основаны на достаточном количестве наблюдений. Протокол обследования и наблюдения за пациентами соответствовал целям и задачам исследования. Результаты исследования являются научно обоснованными.

Цель исследования

Определить предикторы неблагоприятного течения Long-COVID и возможного повышения эффективности лечения пациентов в данный период на основе применения гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности клинической симптоматики, имеющей место у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID и идентифицировать симптомы, отличающиеся наибольшей резистентностью к проведенной терапии.
2. Определить факторы, ассоциирующиеся с наибольшей выраженностью респираторных нарушений в период Long-COVID.
3. Оценить терапевтическую эффективность гипербарической оксигенации в отношении коррекции респираторных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID.
4. Изучить возможности клинического применения и особенности влияния на симптомы гипоксии у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID нормобарической оксигенации с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода.
5. Провести сравнительную характеристику эффективности коррекции респираторных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода.
6. Проанализировать целесообразность комбинированно-последовательного использования гипербарической оксигенации и ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси у пациентов в период Long-COVID в отношении коррекции респираторных нарушений, развившихся после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Научная новизна

Впервые в отечественной практике было проведено комплексное обследование включающее анкетирование, сбор жалоб, определения уровня гипоксии, лабораторную

диагностику, оценку функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы у пациентов в период Long-COVID, и получающих лечение, включающее курс гипербарической оксигенации и/или ингаляции подогреваемой кислородно-гелиевой смеси. Обозначены предикторы неблагоприятного течения периода Long-COVID и предикторы, снижающие эффективность лечения, включающее курс гипербарической оксигенации. Обозначены группы пациентов, которые нуждаются в применении гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых смесей в период Long-COVID.

Обоснована эффективность применения гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевой респираторной смеси у пациентов в период Long-COVID. Впервые проведено сравнение эффектов при применении гипербарической оксигенации и ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси и их сочетания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в настоящем исследовании статистические и практически обоснованные данные о предикторах неблагоприятного течения Long-COVID, критериях, которые должны учитываться при лечении. Обоснованы данные эффективности методов гипербарической оксигенации и ингаляций кислородно-гелиевой смеси, а также последовательной комбинации методов.

Результаты исследования позволяют дополнить данные об особенностях течения периода Long-COVID, подчеркивают важность комплексного обследования пациентов, выявление нарушений и их раннюю коррекцию. Исследование вносит свой вклад в доказательную базу применения гипербарической оксигенации, как метода оказывающий быстрый саногенный эффект у пациентов в периоде Long-COVID, и метода с использованием ингаляций подогревания кислородно- гелиевой смеси.

Описана схема благоприятного и эффективного применения гипербарической оксигенации у пациентов в период Long-COVID.

Методология и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное проспективное наблюдательное исследование с формированием параллельных групп.

В начале разработки исследования была изучена научная литература, посвященная вопросам острой коронавирусной инфекции, постковидному периоду, возможных методах лечения.

Далее был создан дизайн исследования, включающий три этапа. На первом этапе исследования был произведен отбор пациентов и проведено комплексное обследование. Обследование включало в себя анкетирование пациентов на предмет субъективных проявлений, тревоги и депрессии, физикальное обследование, инструментально-лабораторное, сбор

анамнестических данных. Была изучена клиническая симптоматология у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, а также определены факторы, ассоциирующиеся с наибольшей выраженностью проявлений Long-COVID.

На втором этапе исследования пациенты были разделены на три равные по количеству участников группы (n=20). Пациенты первой группы проходили лечение, включающие сеансы гипербарической оксигенации (ГБО), пациенты второй группы проходили лечение, включающее ингаляции кислородно-гелиевой смеси, третья группа являлась контрольной. В продолжение второго этапа исследования проводилась сравнительная характеристика эффективности последовательной комбинации методов. Для этого пациенты, получившие курс ГБО, в последующем получили лечение ингаляциями КГС, а пациенты, получившие курс ингаляций КГС – лечение ГБО. По завершению лечения было проведено обследование и сравнение эффективности комбинированного-последовательного применения данных методов, как с контрольной группой, так и с изолированным использованием каждого метода.

На третьем этапе исследования оценивалась эффективность ГБО, для этого группа, получающая лечение ГБО, была расширена (n=50) и детально проанализирована.

По завершению каждого этапа исследования проводился комплексный статистический анализ полученных данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение легочной ткани в период острой коронавирусной инфекции в объеме более 57% ассоциируется с выраженными изменениями респираторного статуса в период Long-COVID, в частности со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода ниже 80%, жизненной емкости легких – менее 80%, сатурации кислорода – ниже 98%, а также с повышением балла одышки по шкале mMRC более 1 и индекса легочного клиренса – более 120%. При этом клиническая симптоматика в период Long-COVID характеризуется широким разнообразием, а предикторами сохранения основного субъективного симптома респираторных нарушений – одышки – более 1 балла по шкале mMRC выступают значения сатурации кислорода в острый период заболевания менее 95,8%, а также индекс массы тела более 27,4 кг/м².

2. Гипербарическая оксигенация и нормобарическая оксигенация с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода характеризуются клинической эффективностью при использовании у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID в отношении коррекции сохраняющихся респираторных нарушений.

3. Гипербарическая оксигенация в сравнении с ингаляциями кислородно-гелиевой респираторной смеси при использовании в период Long-COVID обладает более высокой терапевтической эффективностью, определяя большую степень регресса респираторной

симптоматики, выраженности гипоксии, повышение толерантности к физической нагрузке, а также выраженность предъявляемых субъективных жалоб, улучшение показателей функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких. При этом комбинированно-последовательное применение данных методов не улучшает показатели лечения, достигнутые при применении только гипербарической оксигенации.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством пациентов, включенных в исследование, комплексным подходом обследования пациентов, включающих современные диагностические обследования, статистическим анализом, а также проверкой первичной документации.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на юбилейной всероссийской научно-практической конференции ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей (г. Москва), 2021 г., III Научно-практической конференции с международным участием Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов, посвященных 75-летию ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (г. Москва), 2021 г., на VI Съезд терапевтов СКФО (г. Ставрополь) 2022 г., на V Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Санкт-Петербург), 2022 г., на практической конференции Школа молодых ученых ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России «Ильинские чтения», 2022 г.

Апробация результатов данного исследования проходила 03.03.2023 в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении темы исследования, подбору соответствующей научной литературы. Автором самостоятельно проводился отбор пациентов, динамическое наблюдение, анкетирование, проведение методов исследования, при необходимости – коррекция проводимой терапии. Автору также принадлежит ведущая роль в статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Прделана работа по донесению результатов исследования до медицинского сообщества путем публикаций в научных изданиях и выступлениях на конференциях по теме диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую работу в поликлиники №2 ФГБУ Федерального клинического центра высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФКЦ ВМТ ФМБА России). Материалы, полученные в результате проведенного исследования, используются в качестве лекционного материала и при

проведении семинарских занятий с клиническими ординаторами и слушателями циклов дополнительного профессионального образования, обучающимися на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), области исследования 2,3,4,5.

Публикации

Результаты исследования были представлены в 9 научных работах соискателя, в том числе в 4 статьях периодических изданий, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 из которых – статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 3 – публикации по результатам исследования в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием; 2 статьи в журналах не входящих в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России. Получено 2 Патента государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации

Настоящая исследовательская работа написана на русском языке, изложена на 162 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 31 таблицей и 16 рисунками. Диссертация состоит из введения, четырех стандартных глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследования, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 189 источников: 50 отечественных публикации и 139 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ДПО «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (г. Москва). Первичный

скрининг, включение пациентов в исследование проводились на базе поликлиники №2 ФГБУ Федерального клинического центра высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФКЦ ВМТ ФМБА России) с сентября 2021 г. – сентябрь 2022 г.

Критериями включения в исследование являлись: 1) наличие перенесенной коронавирусной инфекции от 4 до 12 недель (подтверждением являлись положительный тест полимеразной цепной реакции SARS-Cov-2 во время болезни или наличие IgG в момент включения в исследование), с сохраняющимися симптомами; 2) возраст пациентов старше 18 и моложе 75 лет; 3) поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) на момент постановки диагноза от 15-75%.

Критериями исключения из исследования являлись: 1) индивидуальная непереносимость процедур ингаляций гелием; 2) последствия перенесенных деструктивных пневмоний и туберкулеза легких с наличием замкнутых полостей в легких; 3) эпилепсия; 4) судорожный синдром; 5) острые респираторные заболевания в настоящий момент, 6) непроходимость слуховых труб; 7) тяжелые формы гипертонической болезни, гипертонический криз; 8) боязнь замкнутого пространства (клаустрофобия); 9) угнетение дыхательного центра; 10) бронхиальная астма; 11) ХОБЛ (тяжелая и крайне тяжелая степени тяжести); 12) заболевания с высоким риском пневмоторакса; 13) острая стадия инфаркта миокарда; 14) нестабильная стенокардия; 15) тяжелые степени недостаточности кровообращения; 16) острое нарушение мозгового кровообращения, 17) состояния, сопровождающиеся выраженным угнетением центральной нервной системы (отравление алкоголем, снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, психотропными средствами).

Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. В ходе 1 этапа исследования были изучены симптоматология и клиническое течение периода Long-COVID, обозначены факторы, ассоциирующиеся с наибольшей выраженностью субъективных проявлений Long-COVID и снижением респираторных показателей. На 2 этапе исследования проводилось изучение терапевтической эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) и ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смесью (КГС), а также их сравнительная характеристика между собой и с контрольной группой, последовательное комбинированное применение. Для этого пациенты были разделены на три группы по 20 человек в зависимости от метода лечения.

Участники первой группы (группа ГБО) проходили курс гипербарической оксигенации, в количестве 15 сеансов. Сеансы гипербарической оксигенации проводились в специализированном отделении, при использовании одноместных барокамер БЛКС-307, в «мягком режиме», сатурация при 1,4 АТА, компрессия и декомпрессия осуществлялась в

медленном режиме со скоростью 0,06 АТИ в 1 минуту, время экспозиции 50-60 минут. Нарастивание максимального давления проходило постепенно за 3-4 сеанса, под контролем самочувствия пациента, от 0,15 избыточных атмосфер (АТИ) (первый сеанс) до 0,2 АТИ (второй-четвертый сеанс) и 0,3-0,4 АТИ (четвертый-пятнадцатый сеанс).

Участники второй группы (группа КГС) проходили курс ингаляций, которые проводились на аппарате Ингалит-Б2-01, в количестве 7 сеансов, ежедневно, с двукратной экспозицией по 5 минут, с 3 минутным перерывом. Дыхательная среда состояла из газовой респираторной смеси, включающей 70% гелия и 30% кислорода, при нагревании до 80°C на выходе из теплообменника аппарата.

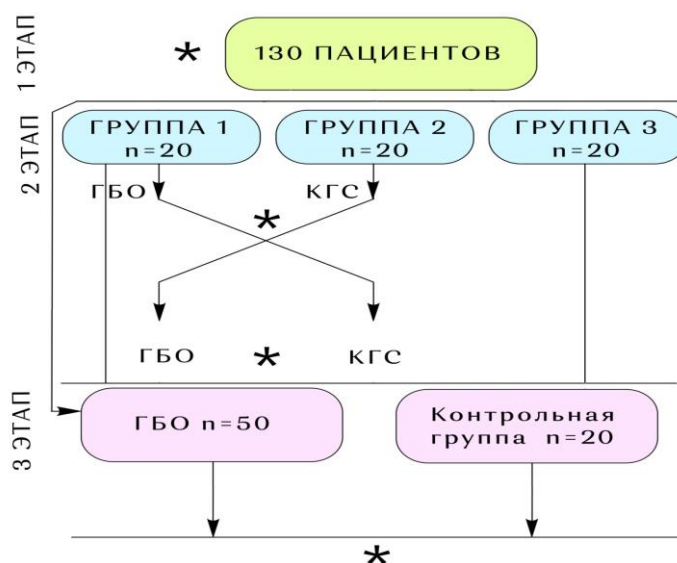


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание. * оценка результатов

Далее была проведена сравнительная характеристика комбинированного применения данных методов. Для этого после завершения лечения пациенты из группы ГБО в продолжении получили курс ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси. Пациенты из группы КГС после завершения лечения ингаляциями КГС, получили курс гипербарической оксигенации. Методика применения ГБО и ингаляций кислородно-гелиевой подогреваемой смеси не отличалась от проводимой ранее.

Участники третьей группы (контрольная группа) не получали данного лечения.

Всем пациентам, включенным в исследование, после перенесения острой коронавирусной инфекции, лечащим врачом была рекомендована ранняя домашняя реабилитация, включающая лечебную гимнастику, прогулки на свежем воздухе не менее 30 минут, активизация диафрагмального дыхания (активные дыхательные техники, 30% пациентов

применяли дыхательные упражнения Стрельниковой А.Н., среднее количество дней 12 ± 3), 52% пациентов были назначены ингаляции муколитиков в течение 7-12 дней после завершения острой инфекции. При включении пациентов в исследование ни один пациент не применял муколитических препаратов. В момент включения в исследование пациенты всех групп получали по показаниям антигипертензивные препараты, статины, антикоагулянты, назначенные ранее лечащим врачом, с коррекциями доз на протяжении исследования. Также всем пациентам было рекомендовано продолжать прогулки на свежем воздухе не менее 30 минут ежедневно, полноценное питание с количеством белка не менее 1.5 г/кг.

Группы второго этапа исследования (Группа1, Группа 2, Группа 3) и третьего этапа исследования (Группа ГБО и контрольная группа) были сопоставимы по полу, возрасту количеству суток от момента постановки диагноза коронавирусная инфекция, проценту поражения легочной ткани по данным КТ грудной клетки (% поражения легочной ткани)($p>0.05$). Группы были также сопоставимы по наличию сопутствующих заболеваний, среднему числу применяемых препаратов на момент начала исследования ($p>0.05$).

Лечение проходило под ежедневным контролем состояния пациентов, измерением АД, ЧСС, сатурации кислорода, как до сеансов, так и после каждого сеанса.

Пациентам в ходе исследования и на этапах оценки результата (рисунок 1) проведено комплексное обследование, включавшее изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторные анализы, холтеровское мониторирование ЭКГ в течение одних суток, эхокардиография (ЭХО-КГ) с доплерографией, спирометрическое исследование, определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом единичного вдоха, неравномерности легочной вентиляции методом множественного дыхания на респираторном анализаторе Easy one pro lab, измерение сатурации кислорода, анкетирование пациентов по шкале одышки mMRC, проба Штанге, сбор жалоб, заполнение Гиссенского опросника (Giessen Inventory), адаптированного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева, шкала тревоги и депрессии Гамильтона, тест 6-минутной ходьбы. Из анамнестических данных фиксировались сопутствующие заболевания, прием медикаментозных препаратов, немедикаментозного лечения, количество суток от момента возникновения первых симптомов коронавирусной инфекции, сатурация кислорода, процент поражения легочной ткани в момент острой инфекции по данным КТ по данным медицинских документов.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей

Statsmodels.api и Scipy. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты оценки клинической симптоматики, гипоксии и респираторных нарушений, имеющих место у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-Cov-2, в периоде Long-COVID. I этап исследования

Средний возраст пациентов составил 60,5 лет, медиана количества суток от момента постановки диагноза составила 65 [45.0;78.0], процент поражения легочной ткани на момент постановки диагноза по данным компьютерной томографии (КТ) равнялся в среднем $35 \pm 10\%$.

У 88% пациентов регистрировалась артериальная гипертензия, которая стала самым распространенным сопутствующим заболеванием. Из других коморбидных заболеваний ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 26 % пациентов, сахарный диабет у - 6 % пациентов, варикозная болезнь вен нижних конечностей у - 5 % пациентов.

Индекс массы тела составил в среднем 29.5 кг/м^2 . При этом у 100% пациентов с ИМТ более 25.0 кг/м^2 наблюдался абдоминальный тип ожирения (окружность талии у женщин более 80 см. у мужчин более 94см). Среди включенных в исследование 45% пациентов были госпитализированы во время острой инфекции в стационар. 75% пациентов были работающими, но с трудом возвращались к труду из-за сохраняющихся симптомов.

В субъективной картине Long-COVID доминировали жалобы на: слабость – 100%, утомляемость – 95%, нарушение переносимости физических нагрузок – 93 %, кашель – 47%, дыхательный дискомфорт – 58%, одышку - 63%. Кроме того, наблюдались потливость у 25%, ощущение перебоев в работе сердца у 20%, нарушения сна у 10%, боли в суставах у 8%, выпадение волос у 8%, при этом anosmia была выявлена лишь у 7% пациентов. У 77% пациентов были выявлены признаки легкой и средней степени депрессивного расстройства депрессии по шкале Гамильтона. Показатель ЖЕЛ% (жизненная ёмкость легких) менее 80% была выявлены у 21% пациентов, ОФВ1% ниже 80%– у 15% пациентов. При этом индекс Тиффно снижен у 6% пациентов. Снижение диффузионной способности легких(DLCO%) менее 80% наблюдалось у 53% пациентов, повышение индекс легочного клиренса (LCI%) более 120% - у 54% пациентов. Среднее значение сатурации кислорода при оценке методом

пульсоксиметрии (SpO₂) составила 96.0 [95.0; 97.0]. Сатурация кислорода ниже 98 % наблюдалась у 86% пациентов, ниже 95% - у 21 % пациентов.

В ходе анализа ROC-AUC мы определили факторы, ассоциирующиеся со снижением сатурации кислорода, с жалобами на одышку, снижением диффузионной способности легких в периоде Long-COVID.

Процент поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции > 57 служит предиктором наличия: DLCO%<80%, mMRC>1, SpO₂<98, VC%<80%, LCI%>120% в периоде Long-COVID. Отношение шансов возрастает в 34.0 раза [2.08; 554.75]*, p<0.001. Точность -92.3% [84.6; 97.4]%, чувствительность -66.7% [0.0; 100.0]%, специфичность-94.4% [88.2; 100.0]%. (рисунок 2).

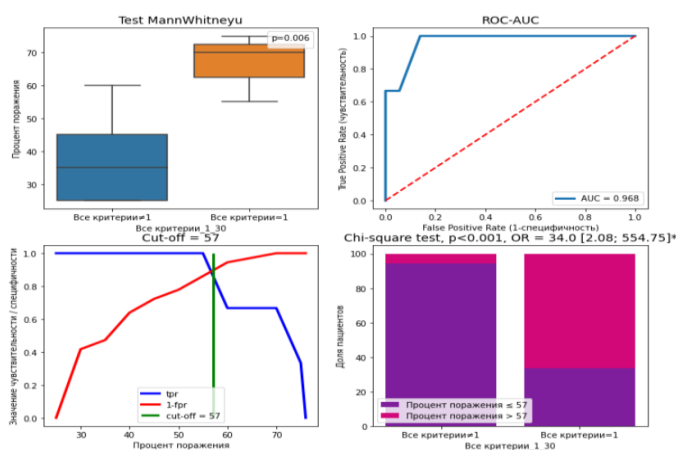


Рисунок 2 – Процент поражение легочной ткани, как количественная переменная, ассоциирующаяся в совокупности с DLCO%<80%, mMRC>1, SpO₂<98, VC%<80%, LCI%>120%

Процент поражения легочной ткани более 37 ассоциирован со снижением диффузионной способности легких ниже 80%. Отношение шансов = 5.88 [1.98; 17.42]*, p<0.001. Точность данного показателя - 68.1% [58.3; 76.4]%, чувствительность -59.5% [46.7; 71.4]%, специфичность - 80.0% [66.7; 90.6]%.

Индекс массы тела более 27,4 кг/м² ассоциирован с жалобами на одышку по шкале mMRC>1. Шанс возрастает в 4.95 [1.56; 15.69]*, p=0.005. Точность - 69.2% [58.5; 78.5]%, чувствительность -69.6% [58.0; 80.6]%, специфичность -68.4% [50.0; 84.6]%.

Сатурация кислорода в острый период инфекции менее 95,8% ассоциирована с жалобами на одышку по шкале mMRC>1. Отношение шансов = 3.67 [0.97; 13.91], p=0.049.

Возраст старше 47 лет ассоциирован со снижением сатурации кислорода менее 98%. Отношение шансов = 43.24 [5.0; 373.84]*. Причем точность такого предсказания составляет 86.2% [80.8; 90.8]%, чувствительность -86.1% [80.5; 91.1]%, специфичность-87.5%.

При ИМТ более 26,6 кг/м² шанс попасть в группу с сатурацией кислорода менее 98% возрастает в 13.3 [1.58; 111.92]*, $p=0.003$. Точность - 66.9% [59.7; 74.2]%, Чувствительность - 65.5% [58.6; 72.8]%, Специфичность -87.5% [66.7; 100.0]%

При госпитальной сатурации кислорода менее 95% шанс снижения сатурации кислорода менее 96% в период Long-COVID возрастает в 54.35 [3.11; 949.78], $p<0.001$.

Изучение терапевтической эффективности ГБО и ингаляций КГС.

II этап исследования

Динамика выраженности субъективных симптомов на протяжении исследования на фоне применения ГБО и КГС в группах пациентов представлена в таблице 1. Из таблицы 1 следует, что по завершению исследования в Группе 1 по завершению исследования, в Группе 1 на промежуточном этапе и Группе 2 по завершению исследования произошло статистически достоверное снижение балла жалоб на слабость, как в динамике, так и при сравнении с контрольной группой ($p<0.001$). Так в Группе 1 на промежуточном этапе произошло снижение балла на 42%, в Группе 1 по завершению исследования - на 45%, в Группе 2 по завершению исследования - на 43%. При анализе процентного отношения пациентов, не предъявляющих жалобы на слабость в момент включения в исследование, выявлено снижение в Группе 1 на 25%, в Группе 1 на промежуточном этапе на 25%, в Группе 2 на 25%.

При анализе жалоб на снижение переносимости физических нагрузок и дыхательный дискомфорт в Группе 1 по завершению исследования, в Группе 1 на промежуточном этапе, в Группе 2 по завершению исследования и на промежуточном этапе произошли статистически достоверные снижения баллов, как в динамике, так и при сравнении с контрольной группой, с преобладанием в Группе 1 на промежуточном этапе, в Группе 1 и Группе 2 по завершению исследования ($p<0,05$). Так в Группе 1 на промежуточном этапе исследования произошло снижение балла на 42%, в Группе 2 на промежуточном этапе исследования – на 36%, в Группе 1 по завершению исследования – на 42%, в Группе 2 по завершению исследования – на 41%. При анализе процентного отношения пациентов, предъявляющих жалобы на дыхательный дискомфорт в момент включения в исследование, выявлено снижение в Группе 1 на 35%, в Группе 1 на промежуточном этапе на 35%, в Группе 2 на 35%, в Группе 2 на промежуточном этапе на 22%, в Группе 3 на 5%.

Таблица 1 – Динамика выраженности субъективных симптомов на протяжении исследования

Субъективные симптомы	Выраженность симптомов на этапе включения в исследование, балл			Выраженность симптомов на промежуточном этапе исследования, балл			Выраженность симптомов на этапе завершения исследования, балл		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общая слабость	3 [2;4]	2,75 [1.95;3.75]	2,75 [1,95;4,1]	1.75 [1.25;2.75] ⁺ *++	2,3 [1.85;3.6] ⁺		1.65 [1.45;2.65] ++**	1.7 [1.5;2.75] ⁺⁺ ***	2.7 [1.9;4]
Снижение переносимости физической нагрузки	3.6 [2.1;4.4]	3.55 [2.15;4]	3.5 [2;4.15]	2.1 [1.3;2.7] ⁺ * ++	2,7 [1.8;3.5] ⁺ * ++		2.1 [1.3;2.65] ++**	2.1 [1.55;2.55] ++***	3.2 [1.9;4]
Дыхательный дискомфорт	1.95 [1.2;2.8]	2.05 [1.35;2.95]	1.9 [1.3;2.8]	1.25 [1;1.9] ⁺ * ++	1.6 [1.1;2.2] ⁺ * ++		1.2 [1;1.85] ⁺⁺ **	1.2 [1;1.8] ⁺⁺ ** *	1.8 [1.25;2.8]
Одышка по шкале mMRC	2.0 [1.5; 2.75]	2.0 [2.0; 3.0]	2.0 [2.0; 3.0]	1.0 [1.0; 1.0] ⁺ * ++	2.0 [1.0; 2.0] ⁺ * ++		1.0 [1.0; 2.0] ⁺⁺ **	1.0 [1.0; 2.0] ⁺⁺ ***	2.0 [2.0; 2.0]

Примечание. + - различия между группой 1 и 2 на одном этапе исследования достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$; ++ - различия с группой 3 (на этапе завершения) достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$; * - различия в сравнении с данными, полученными на предыдущем этапе достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$; ** - различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W- критерий Уилкоксона при $p < 0,05$

При анализе процентного отношения пациентов, предъявляющих жалобы на одышку менее 1 балла по шкале mMRC в момент включения в исследование, выявлено снижение Группе 1 на 50%, в Группе 1 на промежуточном этапе на 50%, в Группе 2 на 50%, в Группе 2 на промежуточном этапе на 5%. При анализе сатурации кислорода после лечения (таблица 2) отмечен достоверный рост SpO₂ в Группе 1 и Группе 2 по завершению исследования и в этих группах на промежуточном при сравнении с контрольной группой ($p < 0.001$), с достоверным преобладанием результата в Группе 1 по завершению исследования и на промежуточном этапе и в Группе 2 по завершению исследования ($p < 0,05$).

В момент включения в исследования сатурация кислорода ниже 98 было выявлена в группе 1 у 80% пациентов, в группе 2 – у 80 % пациентов, в группе 3 – у 85% пациентов. По завершению исследования в Группе 1 на промежуточном этапе, Группе 1 и Группе 2 по завершению исследования снижение сатурации кислорода ниже 98 выявлено у -10 % пациентов, в Группе 2 на промежуточном этапе у – 60%.

Таблица 2 - Результаты оценки сатурации кислорода в обследуемых группах на протяжении исследования

	Сатурация кислорода (SpO₂) в момент включения в исследование	Сатурация кислорода (SpO₂) на промежуточном этапе исследования	Сатурация кислорода (SpO₂) в момент завершения исследования
Группа 1	96.0 [95.0; 97.5]	98.0[98.0;98.5]+* ++	98.0[98.0; 99.0]++ **
Группа 2	96.0 [95.0; 97.0]	97.0[96.5; 98.0]+* ++	98.0[98.0; 98.0]* ++ **
Группа 3	96.0 [94.0; 97.0]		96.0[95.0; 97.0]

Примечание. + - различия между группой 1 и 2 на одном этапе исследования достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$; ++ - различия с группой 3 (на этапе завершения) достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$; * - различия в сравнении с данными, полученными на предыдущем этапе достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$; ** - различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$

Оценивая результаты жизненной емкости легких (таблица 3) в процентах от должного (ЖЕЛ%), отмечен достоверный рост показателя ЖЕЛ% в Группе 1 и 2 по завершению исследования и на промежуточном этапе (W-критерий Уилкоксона, $p < 0.05$), без разницы между этими группами. Уже в Группе 1 и Группе 2 на промежуточном этапе выявлен рост дельты ЖЕЛ% по сравнению с контрольной группой ($p = 0.0152$, $p = 0.0132$, соответственно). Выявлено увеличение ЖЕЛ% выше 80% у 15% пациентов в группе 1 на промежуточном этапе исследования и у 15% пациентов в группе 2 на промежуточном этапе. Увеличение ЖЕЛ% в группе 2 на промежуточном этапе отмечено у 75% пациентов, в среднем на 6%.

Таблица 3 – Результаты анализа респираторных функций в обследуемых группах

Показатели	Результаты на этапе включения в исследование			Результаты на промежуточном этапе исследования		Результаты на этапе завершения исследования		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Проба Штанге, с	34.0 [30.0; 43.0]	31.0 [28.0; 35.0]	32.0 [28.0; 40.0]	38.5 [34.0; 51] + * ++	33.0 [30.0; 37.0] *	39.0 [35.0; 53.5] ** ++	38 [31.75; 47] * ++ **	32.0 [29.0; 41.0]
ЖЕЛ%	88.0 [75.0; 100.5]	91.5 [78.25; 95.25]	90.0 [79.0; 98.5]	94.5 [86; 105.0] *	94.5 [87.0; 103.25] *	93.0 [87.75; 102.5] *8	97.0 [90.5; 103.5]**	89.0 [78.5; 100.5]
▲ ЖЕЛ % ●				6.5 [2.0; 10.5] ++	6.0 [2.25; 13.5] ++	6.0 [-2.0; 11.0] ++	8.0 [-0.5; 12.0] ++	0.0 [-0.5; 2.0]
ОФВ₁%	94.0 [85.0; 100.0]	92.0 [87.0; 97.0]	92.0 [91.0; 96.0]	98.0 [87.0; 105.0]*	97.0 [86.0; 101.0]*	98.0 [88; 103.0]**	97.0 [91.0; 99.0]**	93.0 [90.0; 97.0]
DLCO%	77.0 [65.0; 88.0]	70.7 [62.0; 77.0]	74.0 [66.0; 85.75]	83.5 [68.0; 94.0]* + ++	68.0 [61.0; 84.0] +	76.0 [66.5; 86.0]	74.0 [66.5; 86.0]	74.5 [67.25; 85.2 5]
▲ DLCO% ●				4.5 [1.0; 10.0] ++ +	0.0 [-6.0; 5.0]	0.0 [-3.0; 6.5]	2.0 [-2.5; 5.5]	0.0 [-3.0; 1.0]
LCI %	120.0 [109.0; 131.75]	120.0 [117.0; 133.5],	114.0 [105.25; 125.25]	108.0 [102.75; 120.0] +	123.0 [110.0; 136.5] +	117.5 [106.5; 133.25]	127.0 [113.0; 153.0]	118.5 [105.0; 136.25],
▲ LCI % ●				-4.0 [-16.25; 6.0]	-1.0 [-12.0; 15.0]	-4.0 [-16.25; 6.0],	-1.0 [-12.0; 15.0],	1.0 [-6.75; 10.25]

Примечание. + - различия между группой 1 и 2 на одном этапе исследования достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$; ++ - различия с группой 3 (на этапе завершения) достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$; * - различия в сравнении с данными, полученными на предыдущем этапе достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$; ** - различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$; ● - сравнение значений с показателями в момент включения в исследования

Оценивая результаты диффузионной способности легких (таблица 3) в процентах от должного (DLCO%) по завершению лечения выявлен достоверный рост DLCO% только в Группе 1 на промежуточном этапе исследования с 77.0 [65.0; 88.0] до 83.5[68.0;94.0] (W-критерий Уилкоксона, $p=0.0082^*$), как в динамике, так и со всеми обследуемыми группами ($p<0,05$).

По завершению исследования в Группе 1 на промежуточном этапе и по завершению исследования и в Группе 2 по завершению исследования обращает на себя внимание, улучшение пробы Штанге в сравнении с контрольной группой, которое проявляется уже на промежуточном этапе в Группе 1, чего не происходит в Группе 2 на промежуточном этапе.

Комплексная характеристика эффектов применения ГБО у пациентов с Long-COVID. III этап исследования

Анализируя результаты выраженности субъективных симптомов (рисунок 3) отмечено, что в группе ГБО происходит статистически достоверное снижение жалоб на слабость, утомляемость, нарушение толерантности к физической нагрузке, дыхательный дискомфорт по сравнению с контрольной группой ($p<0.05$). В группе ГБО произошло снижение баллов на слабость на 47%, на дыхательный дискомфорт на 37 %. В группе ГБО достоверно снижается балл одышки по шкале mMRC по сравнению с контрольной группой ($p<0.05$).

Проводя корреляционный анализ, было выявлено, что дельта снижения балла одышки по шкале mMRC имеет обратную корреляцию с процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции ($R_s = -0.3835$ $p=0.0065$).

Анализируя результаты баллов шкалы Гамильтона, мы наблюдаем переход из подгрупп с большим количеством баллов в подгруппы с меньшими значениями в Группе ГБО. Статистически достоверное по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$) в группе ГБО произошло снижение общего балла по шкале Гамильтона с 10[6;13] до 8[4;10], в среднем на 20%.

При анализе результатов теста 6-минутной ходьбы десатурация (разница сатурации кислорода до и после завершения теста) в группе ГБО по завершению исследования достоверно ниже, чем в контрольной группе (попарный критерий Манна-Уитни $p= 0,002$). Изменение ЧСС, а именно увеличение после теста 6-минутной ходьбы достоверно ниже в группе ГБО по сравнению с контрольной группой (попарный критерий Манна-Уитни $p <0.001$). В группе ГБО по завершению исследования при попарном сравнении с контрольной группой также достоверно увеличилась дистанция за время проведения теста (попарный критерий Манна-Уитни $p=0.001^*$), в среднем на 6%.

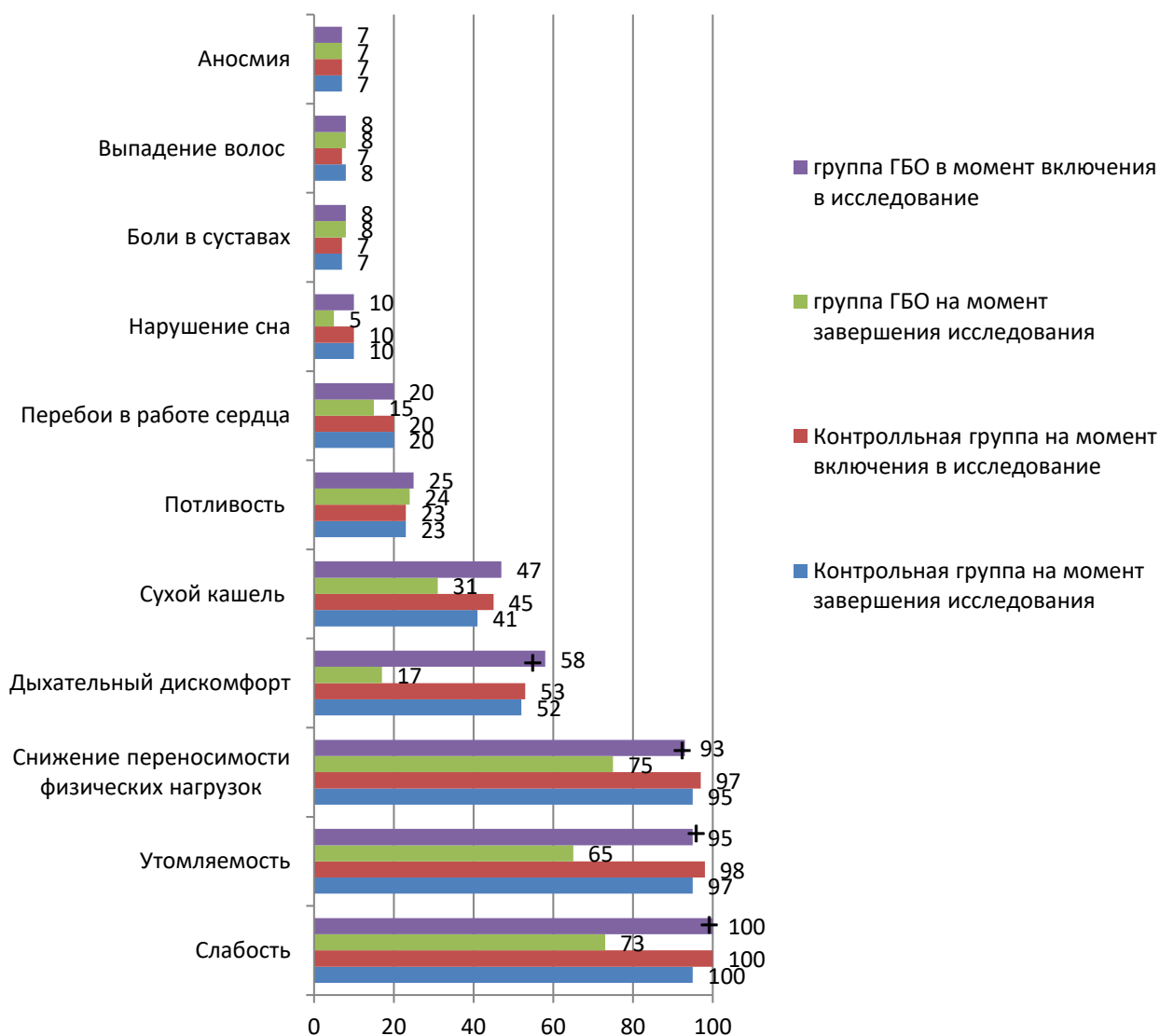


Рисунок 3 – Распространенность и динамика жалоб в процентах в обследуемых группах

Примечание. + - различия с контрольной группой достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$

Анализируя результаты сатурации кислорода по завершению исследования, отмечено достоверное увеличение данных показателей в группе ГБО с 96.0 [95.0; 97.0] до 98.0 [98.0; 99.0] и по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) При сравнении результатов контрольной группы по завершению исследования и изменением сатурации кислорода после 5 сеанса достоверного отличия между группами выявлено не было ($p = 0.2492$). Однако прирост сатурации кислорода был достоверно выше у группы ГБО, чем в контрольной группе 1.0 [1.0; 1.0] и 0.0 [0.0; 1.0], соответственно. При сравнении результатов контрольной группы по завершению исследования и группы ГБО после 10 сеанса, выявлено достоверное отличие между группами ($p < 0.001$). Дельта изменения сатурации кислорода в группе ГБО после 10 сеанса и по завершению исследования достоверно выше по сравнению с контрольной группой

($p < 0.001^*$). В группе ГБО по завершению исследования у 90% пациентов наблюдалось повышение сатурации кислорода более 97%.

Была установлена обратная корреляционная связь повышения сатурации кислорода после 5, 10 и 15 сеансов ГБО с возрастом ($R_s = -0.221$, $p = 0.005$; $R_s = -0.305$, $p = 0.002$; $R_s = -0.253$, $p = 0.019^*$, соответственно), ИМТ ($R_s = -0.39$, $p = 0.0018^*$, $R_s = -0.27$, $p = 0.03^*$, $R_s = -0.37$, $p = 0.005$, соответственно), процентом поражения легочной ткани ($R_s = -0.53$, $p = 0.0^*$; $R_s = -0.46$, $p = 0.0^*$; $R_s = -0.48$, $p = 0.0$, соответственно). Установлена прямая корреляционная связь с ЖЕЛ% ($R_s = 0.25$, $p = 0.04$), DLCO% ($R_s = 0.37$, $p = 0.01$).

По завершению исследования выявлен достоверный рост результатов пробы Штанге в группы ГБО с 35.0 [30.0; 44.0] до 38.0 [35.0; 50.5] в динамике и по сравнению с контрольной группой (Попарный критерий Манна-Уитни $p < 0.001$), таблица 3.

В группе ГБО произошло достоверное увеличение показателя ЖЕЛ % при сравнении с контрольной группой (Попарный критерий Манна-Уитни $p < 0.001$) (таблица 3). В группе ГБО так же отмечено повышение процентного отношения пациентов после завершения исследования, где ЖЕЛ более 80% по сравнению с моментом включения в исследование. ЖЕЛ выросла у 80% пациентов, в среднем на 6%. ОФВ₁ % достоверно увеличилась в группе ГБО на момент завершения исследования, без достоверного отличия с контрольной группой при попарном сравнении.

На выходе из исследования внутри групп выявлено достоверное увеличение диффузионной способности легких (DLCO%) в группе ГБО. При попарном сравнении прироста DLCO% выявлено отличие между группами ($p = 0.0078$). В группе ГБО снижение DLCO ниже 80% наблюдалось у 42% пациентов в момент включения в исследование. При завершении исследования снижение DLCO% наблюдалось 27% пациентов из группы ГБО. При этом увеличение DLCO% в группе ГБО по завершению исследования наблюдалось у всех пациентов: до 10% у 92.0% и до 20% у 8% пациентов.

При оценки динамики неравномерности легочной вентиляции (LCI%) отмечено, что в группе ГБО у 70% пациентов на момент включение в исследование данный показатель был выше 120%. На момент завершения исследования LCI % был повышен у 50% пациентов. В группе ГБО отмечается тенденция к снижению LCI%, так у 88% пациентов произошло снижение LCI% до 10% от исходного, у 12% пациентов- до 20% от исходного.

При корреляционном анализе отмечено, что прирост DLCO%, имеют обратную корреляцию с количеством суток от момента возникновения первых симптомов ($R_s = -0.3295$ $p = 0.0464$). Прирост DLCO% обладает обратной корреляционной связью с ИМТ ($R_s = -0.31$, $p = 0.045$), с процентом поражения легочной ткани на момент острой инфекции ($R_s = -0.32$, $p = 0.048$).

Стоит отметить, что при анализе результатов ЭХО-КГ существенных изменений по завершению исследований выявлено не было. По завершению исследования отмечено достоверное снижение среднедневной и ночной ЧСС в группе ГБО (W-критерий Уилкоксона $p < 0.05$) с 77.0 [72.0; 82.0] до 72.0 [68.0; 75.0]. Анализируя результаты циркадного индекса, отмечена тенденция к восстановлению циркадного индекса (более 1,24) после курса ГБО у 50% пациентов с исходно низкими показателями. В контрольной группе циркадный индекс вернулся к нормальным значениям у 2 пациентов.

При оценке артериального давления в обследуемых группах отмечено снижение систолического артериального давления (САД) в группе ГБО с 143 [134.5; 156.2] до 133 [123; 140] (W-критерий Уилкоксона $p = 0.034$). В контрольной группе также зафиксировано снижение САД 145 [135.5; 158] до 136.5 [128; 145]. В ходе исследования у всех пациентов производилась коррекция терапии, в том числе дозировка и количество антигипертензивных препаратов.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование ГБО у пациентов в периоде Long-COVID является, по меньшей мере, оправданным. Под влиянием данного метода лечения происходит снижение частоты жалоб на слабость, тревоги, депрессии, степени дыхательного дискомфорта, выраженности гипоксии, увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей спирометрии в виде роста жизненной емкости легких, увеличение диффузионной способности легких. При применении ГБО в «мягких режимах» не было выявлено отрицательных моментов со стороны самочувствия пациентов и измеряемых лабораторных и инструментальных показателей, не отмечено признаков токсического действия кислорода в ходе проведения исследования. Сеансы гипербарической оксигенации у данных пациентов проходили комфортно. Основываясь на результатах данного исследования, рекомендовано проведение курса ГБО не менее 10 сеансов, в кратчайший возможный период после острой инфекции в период Long-COVID.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая симптоматика, имеющая место у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID, наряду с широким разнообразием субъективных проявлений, характеризуется устойчивой тенденцией к сохранению общей слабости (у 100% обследованных), снижения переносимости физических нагрузок (у 95% пациентов), наличием признаков легкой и умеренной депрессии (у 77% пациентов), одышки (у 63% пациентов), дыхательного дискомфорта (у 58% пациентов), сухого кашля (у 47% пациентов) на фоне снижения сатурации кислорода ниже 98% (у 86% пациентов), жизненной ёмкости легких ниже 80% (у 21% пациентов), диффузионной способности легких ниже 80% (у 53% пациентов).

2. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода ниже 80%, жизненной емкости легких – менее 80%, сатурации кислорода – ниже 98%, повышение балла одышки по шкале mMRC более 1, а индекса легочного клиренса – более 120% ассоциированы с объемом поражения легочной ткани более 57% в момент острой коронавирусной инфекции. Кроме того, предикторами сохранения одышки по шкале mMRC более 1 балла в период Long-COVID выступают значения сатурации кислорода в острый период заболевания менее 95,8%, а также индекс массы тела более 27,4 кг/м².

3. Использование при Long-COVID в качестве терапевтического метода гипербарической оксигенации сопровождалось значительным улучшением параметров респираторного статуса: выраженность общей слабости уменьшилась на 47%, и у 27% после курса лечения отсутствовали указанные жалобы, выраженность дыхательного дискомфорта снизилась на 37%, а явлений депрессии – на 20%; повысились толерантность к физической нагрузке на 6%, сатурация кислорода – на 2% (с достижением значений сатурации кислорода 98-99% у 90% пациентов); показатели жизненной ёмкости легких возросли у 80% пациентов (в среднем на 6%) и диффузионной способности легких по монооксиду углерода более 80% от должных величин – у 15% пациентов (в среднем на 4,5%).

4. Применение кислородно-гелиевой респираторной смеси в период Long-COVID также сопровождается уменьшением выраженности жалоб на снижение переносимости физической нагрузки на 36% и степени дыхательного дискомфорта – на 22% на фоне роста сатурации кислорода более 97% у 25% пациентов и показателей жизненной ёмкости легких у 75% пациентов, в среднем – на 6% (во всех случаях $p < 0,001$).

5. Гипербарическая оксигенация в сравнении с ингаляцией кислородно-гелиевой респираторной смеси при использовании в качестве лечебной технологии в период Long-COVID обладает более высокой терапевтической эффективностью: на фоне применения гипербарической оксигенации на 45% чаще наблюдается снижение выраженности одышки ниже 1 балла по mMRC, на 50% чаще достижение уровня сатурации кислорода 98% и более, на 15% реже отмечаются явления дыхательного дискомфорта, чем при использовании ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси (во всех случаях $p < 0,001$).

6. Комбинированно-последовательное применение гипербарической оксигенации и ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси у пациентов в период Long-COVID в отношении влияния на показатели функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, а также выраженности субъективной симптоматики дыхательной недостаточности не имеет преимуществ перед использованием в подобной ситуации гипербарической оксигенации без сочетания ее с ингаляцией кислородно-гелиевой респираторной смеси.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Объем поражения легочной ткани более 57% в момент острой коронавирусной инфекции, увеличение индекса массы тела более 27,4 кг/м², сатурация кислорода в острый период заболевания менее 95,8% выступают в качестве предикторов сохранения респираторных нарушений в период Long-COVID и служат основаниями для возможно раннего назначения реабилитационных мероприятий в данный период заболевания.

2. В качестве метода терапевтической реабилитации у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID при сохраняющейся одышке, снижении сатурации кислорода, показателей жизненной ёмкости легких и диффузионной способности легких может применяться гипербарическая оксигенация в «мягком режиме» (при сатурации 1,4 АТА) при количестве сеансов не менее 10.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В дальнейшем перспективным представляется проведение комплексного обследования пациентов в более поздние сроки (более 12 недель) от момента возникновения острых симптомов, т.е. у пациентов уже с постковидным синдромом. Помимо оценки динамики субъективной симптоматики, предлагается проанализировать процесс восстановления диффузионной способности легких.

Важно также на большей выборке оценить эффекты применения ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси у пациентов с обструктивным синдромом в острый период заболевания и в периоде Long-COVID. Интересной может также явиться оценка эффектов применения повторных курсов гипербарической оксигенации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Орлова, О. С.** Гипербарическая оксигенация как метод реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. / О. С. Орлова, Е. А. Праскурничий // ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России : 75 лет на страже здоровья людей. – 2021. – С. 210-211.

2. **Орлова, О. С.** Оценка клинической эффективности гипербарической оксигенации в комплексной реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 / О. С. Орлова, Е. А. Праскурничий // Сборник статей III Научно-практической конференции с международным участием Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и аспирантов, посвященных 75-летию ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – 2021. – С. 117-120.

3. Возможности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов в период Long-COVID / Е. А. Праскурничий, **О. С. Орлова**, Н. Б. Павлов, С. И. Зенкова // **Практическая медицина**. – 2022. – № 7. – С. 140-145.

4. Клинические проявления реконвалесценции у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в зависимости от длительности постковидного периода и степени поражения легких / Е. А. Праскурничий, С. И. Зенкова, И. В. Триголовосова, **О. С. Орлова**, Л. И. Елезова, Н. А. Шмаков // **Вестник современной клинической медицины**. – 2022. – № 15(6). – С. 78-84 [Scopus].

5. Лечение пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, на постгоспитальном этапе с применением гипербарической оксигенации / Е. А. Праскурничий, К. В. Агапов, Н. Б. Павлов, **О. С. Орлова**, Т. Е. Кузнецова, В. А. Громаков, А. А. Шутов // **Вестник современной клинической медицины**. – 2022. – № 15(3). – С. 54-59 [Scopus].

6. **Орлова, О. С.** «Портрет» пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию / Е. А. Праскурничий, О. С. Орлова // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. – 2022. – № 2. – С. 5-11.

7. **Орлова, О. С.** Лечение постковидного синдрома с применением ГБО / О. С. Орлова, Е. А. Праскурничий // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Санкт-Петербург). – 2022. – С. 81-82.

8. **Орлова, О. С.** Предикторы неблагоприятного течения постковидного периода / О. С. Орлова, Е. А. Праскурничий // Сборник тезисов VI Съезд терапевтов СКФО (г. Ставрополь). – 2022. – С. 47-48.

9. **Орлова, О. С.** Применение гипербарической оксигенации в лечении терапевтической патологии. / О. С. Орлова, Е. А. Праскурничий // **Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна**. – 2022. – № 2 – С. 40-44.

10. **Патент о государственной регистрации базы данных** – «Клинические результаты лечения постковидного синдрома с использованием гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых респираторных смесей». Свидетельство о государственной регистрации базы данных №20022622348 от 16.09.2022. / правообладатель О. С. Орлова.

11. **Патент о государственной регистрации базы данных** – «Методы и дизайн исследований эффективности лечения пациентов, перенесших COVID-19, с использованием гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых респираторных смесей». Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023620309 от 20.01.2023. / правообладатель О. С. Орлова, соавтор Е. А. Праскурничий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГБО - гипербарическая оксигенация

ЖЕЛ% - жизненная емкость легких в процентах от должных величин

ИМТ – индекс массы тела, кг/м²

КГС – кислородно-гелиевая респираторная смесь

КТ – компьютерная томография

ОФВ1%- объем форсированного выдоха за 1 секунду в процентах от должных величин

САД – систолическое артериальное давление, мм.рт.ст

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭхоКГ – Эхокардиографическое исследование

DLCO %– диффузионная способность легких по монооксиду углерода в процентах от должных величин

mMRC - Modified Medical Research Council, шкала одышки

LCI% – индекс легочного клиренса в процентах от должных величин

SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий коронавирусную инфекцию (Severe Acute Respiratory Syndrome)

SpO₂ – сатурация кислорода, %