

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Быстров Александр Олегович

**Клинико-патогенетическая характеристика сердечно-сосудистой системы у перенесших
коронавирусную инфекцию COVID-19**

3.1.20. Кардиология

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Канорский Сергей Григорьевич

доктор медицинских наук, доцент

Мойсова Диана Леонидовна

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Повреждение сердечно-сосудистой системы в острый период коронавирусной инфекции COVID-19	12
1.1.1 Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы.....	12
1.1.2 Морфологические изменения	15
1.1.3 Частота поражения сердечно-сосудистой системы	16
1.1.4 Эпидемиология, клинические проявления, диагностическая и лечебная тактика при отдельных сердечно-сосудистых осложнениях	16
1.1.4.1 Кардиогенный шок.....	16
1.1.4.2 Сердечная недостаточность	18
1.1.4.3 Аритмии сердца.....	19
1.1.4.4 Миокардит.....	21
1.1.4.5 Перикардит	23
1.1.4.6 Острые коронарные синдромы	23
1.1.5 Исходы острого инфекционного процесса	25
1.2 Повреждение сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде.....	26
1.2.1 Патофизиология	26
1.2.2 Эпидемиология, клиника и диагностика.....	31
1.2.3 Возможности коррекции	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	39
2.1 Общий дизайн исследования	39
2.2 Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	42
2.2.1 Общеклиническое обследование	42
2.2.2 Лабораторное обследование.....	47
2.2.3 Инструментальное обследование	52
2.3 Методы статистической обработки данных	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	62
3.1 Характеристика исследуемых групп	62
3.2 Характеристика острой стадии коронавирусной инфекции COVID-19 у основной группы исследования.....	64

3.3 Клиническая характеристика изменений в разных системах у пациентов основной группы исследования	65
3.4 Лабораторная характеристика изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов основной группы исследования	77
3.5 Инструментальная характеристика изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов основной группы исследования, результаты сравнения с контрольной группой.....	82
3.6 Разделение пациентов основной группы по степени выраженности изменений в сердечно-сосудистой системе	97
3.7 Анализ взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы с состоянием других систем	102
ГЛАВА 4. ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	126
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции «COronaVIrusDisease» (COVID-19) продемонстрировала важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и терапии широкого спектра органных дисфункций, среди которых особого внимания заслуживает поражение сердечно-сосудистой системы, возникающее в остром периоде новой коронавирусной инфекции и продолжающееся в периоде реконвалесценции [3, 14, 16, 25, 114].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой частоте персистирующей сердечно-сосудистой симптоматики в постковидном периоде. Резко снижают качество жизни боли в груди, тахикардия в покое, постуральная тахикардия, отеки, артериальная гипертензия, одышка, слабость и другие симптомы, имеющие предположительную связь с патологией сердечно-сосудистой системы [63, 90, 93, 107, 112, 130, 137, 171]. Кроме того, перенесшие COVID-19 имеют более высокий риск развития сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, аритмий сердца, миокардита и перикардита, тромбоэмболических осложнений [50, 114, 129, 156]. Через 1 год после перенесенной инфекции COVID-19 вероятность неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода может оказаться в полтора раза выше [119]. Особую тревогу вызывают многочисленные данные о субклинических поражениях сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца до 73% выздоровевших имели признаки воспаления миокарда, независимо от тяжести перенесенной COVID-19 [18, 49, 50, 114, 124]. Эхокардиографические признаки: патологическое ремоделирование левого и правого желудочков, диастолическая и/или систолическая дисфункция одного или обоих желудочков, уменьшение глобальной продольной деформации левого или правого желудочка, перикардиальный выпот, повышение систолического легочного артериального давления регистрировались с разной частотой, вероятно связанной с качеством исследования [18, 48, 50, 52, 109, 114, 129, 140, 148].

Патологические изменения в сердечно-сосудистой системе могут сочетаться с нарушениями в других органах и системах. Существуют данные о сочетании жалоб пациентов по определенным группам, наличии мультисистемной патологии по результатам МРТ [44, 112]. Однако данные о стереотипной, четко установленной взаимосвязи патологических процессов в постковидном периоде между сердечно-сосудистой системой и другими органными комплексами все еще носят ограниченный характер. Также неясен вопрос об однородности степени поражения сердца у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19,

наличии либо отсутствии групп риска дальнейшего прогрессирования имеющейся сердечно-сосудистой патологии. Указанные аспекты нуждаются в более детальном изучении для обоснования мероприятий динамического наблюдения и лечения пациентов в постковидном периоде, что приобретает большое научное и практическое значение.

Степень разработанности темы исследования

Учитывая значимость проблемы коронавирусной инфекции COVID-19 множество исследователей по всему миру сосредоточились на изучении вируса Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) и вызываемого им заболевания. К декабрю 2025 года на медицинском ресурсе "PubMed" по запросу "covid-19" результатом поиска становятся около 500 тысяч статей, в научной электронной библиотеке "КиберЛенинка" – более 60 тысяч.

С целью изучения патологических процессов в сердечно-сосудистой системе в постковидном периоде проведено большое количество исследований как отечественных, так и зарубежных ученых. Предложено множество гипотез, объясняющих развитие кардиологической патологии: персистенция вируса, воспалительная реакция (вирус-специфическая, аутоиммунная, дисрегуляторная), эндотелиальная дисфункция и тромбовоспаление, дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [18, 112, 113, 129, 141, 159]. Реальная роль каждой из них не вполне ясна и требует дальнейшего изучения. Субъективная картина кардиального постковидного синдрома достаточно хорошо изучена, собраны обширные данные по данной тематике [18, 78, 90, 118, 171], но с другой стороны некоторые исследователи отмечают необходимость сбора информации в различных популяциях и в странах с разным уровнем финансирования здравоохранения (так как, в основном, такая работа проводилась в развитых странах Европы и в Северной Америке) [56, 116]. Данные физикального обследования состояния сердечно-сосудистой системы в мировой литературе представлены крайне скудно, обычно ограничиваются результатами ортостатической пробы. Во многих исследованиях обращали внимание на факторы риска развития постковидного синдрома [41, 56, 109, 116], но их универсальность для разных систем, в том числе сердечно-сосудистой, не проверялась. Также имеются многочисленные данные лабораторно-инструментальных методов исследования состояния сердечно-сосудистой системы, но их результаты крайне вариабельны и получены в разнородных популяциях. Множество работ в рамках изучения постковидного синдрома посвящено эхокардиографическому методу, их данные варьируют от отсутствия различий с контрольной группой до развития значимых кардиологических нарушений [48, 50, 52, 109, 114, 129, 134, 140, 141, 148, 167]. Не во всех представленных исследованиях были группы контроля, при

динамическом наблюдении разница между визитами не превышала 2-3 месяцев, при наличии диастолической дисфункции сердца не указывался ее тип. По-прежнему нет комплексной оценки взаимосвязи патологии сердечно-сосудистой системы с изменениями в других органных комплексах, имеющиеся данные отрывочны, описывают лишь отдельные стороны изучаемого вопроса [44, 112]. В Российской Федерации (РФ) существуют регламентирующие документы в отношении диспансерного наблюдения пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, в том числе направленные на оценку состояния сердечно-сосудистой системы [10, 11]. Тем не менее, не вполне ясно обоснование сроков, объёмов и показаний к проводимым методам исследования.

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований по проблеме постковидного синдрома, остаются значительные "пробелы в знаниях" и представляются актуальными дальнейшие разработки в недостаточно изученных направлениях.

Цель и задачи исследования

Изучить клинические, лабораторные и инструментальные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у перенесших COVID-19 для оптимизации мероприятий диспансерного наблюдения.

Задачи исследования:

1. Установить клинические (субъективные, физикальные) особенности состояния сердечно-сосудистой системы у перенесших COVID-19.
2. Установить лабораторные и инструментальные изменения в сердечно-сосудистой системе у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, определить их взаимосвязь с клиническими особенностями.
3. Определить факторы риска возникновения кардиологических проявлений постковидного синдрома.
4. Оценить взаимосвязь между состоянием сердечно-сосудистой системы и состоянием других систем у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, определить целесообразность сочетанного обследования других систем при наличии патологии сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде.
5. Разработать схему динамического (диспансерного) наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у перенесших COVID-19.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые:

1. Представлена подробная характеристика физикальных данных состояния сердечно-сосудистой системы, показана связь между клинической картиной кардиологических изменений постковидного периода с инструментальными данными.
2. Определены факторы риска "кардиологических" жалоб постковидного периода и факторы риска кардиологической патологии, выявленной инструментальными методами обследования.
3. Установлены наиболее характерные и значимые изменения в сердце по данным эхокардиографии через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 в сравнении с группой контроля с использованием подробного американского протокола, проведенного одним исследователем на одном аппарате экспертного класса.
4. Проведена стратификация пациентов по степени выраженности патологических изменений в сердце. Разработан алгоритм отнесения пациентов к определенной группе риска прогрессии патологии.
5. Выявлена связь между состоянием сердечно-сосудистой системы и состоянием других систем в постковидном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в формировании подробной клинической, лабораторной и инструментальной характеристики кардиологических проявлений постковидного синдрома в российской популяции перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, определении факторов риска их развития.

Практическая значимость работы заключается в обосновании необходимости диспансерного наблюдения, сроков, кратности и объема обследований, разработке способа дифференцированного подхода к формированию стратегии динамического наблюдения после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Методология и методы исследования

Методологическая основа данной работы спланирована в соответствии с поставленной целью исследования и его задачами. Дизайн исследования – проспективное, наблюдательное, по

типу "случай-контроль", одноцентровое, контролируемое. Методы исследования – анкетирование, клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Объектом исследования являлись две группы пациентов – основная и контрольная. Основная группа исследования включала 100 пациентов (44 пациента с тяжелой формой, 56 пациентов – со среднетяжелой формой острого периода COVID-19), которых обследовали через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Из основной группы случайным образом были отобраны 20 пациентов, обследованные еще через 6 месяцев (12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции) для динамического наблюдения. В группу контроля входили 30 пациентов, не болевших COVID-19.

Полученные в ходе исследования данные были обработаны статистически, на их основе сформулированы выводы и рекомендации по динамическому наблюдению.

Положения, выносимые на защиту

1. Широко распространенные "кардиологические" жалобы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, слабо связаны с невыраженными физикальными данными.

2. Типичными патологическими изменениями по данным эхокардиографии у пациентов постковидного периода являются: большая частота диастолической дисфункции левого и правого желудочков псевдонормального типа, выпота в перикарде, увеличенный диаметр легочной артерии и ее правой ветви, повышение давления в ней. Субъективные "кардиологические" проявления постковидного периода практически не связаны с его типичными патологическими изменениями по данным эхокардиографии.

3. Факторы риска появления субъективных проявлений кардиологического постковидного синдрома и формирования патологических изменений в сердце по данным эхокардиографии различны. Установленными факторами риска появления субъективных проявлений кардиологического постковидного синдрома являются: женский пол и наличие сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение). Факторами риска появления патологических эхокардиографических изменений являются тяжесть течения и более выраженные изменения в легких (более 50% поражения легочной ткани) в острую фазу COVID-19.

4. Значимые патологические изменения в сердце (по данным эхокардиографии) слабо коррелируют с состоянием других систем органов. Выраженные изменения в сердце наиболее значимо коррелируют с показателями иммунного статуса, системы свертывания крови, уровнями онкомаркеров.

5. Пациентов в постковидном периоде целесообразно стратифицировать по выраженности изменений в сердце по данным эхокардиографии. Подобное разделение позволяет применять дифференцированное динамическое наблюдение с повышенным вниманием к группе риска прогрессирования кардиологической патологии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Полученные результаты соответствуют п. 4 "Заболевания миокарда, перикарда и эндокарда", п. 5 "Заболевания (патология) артериального и венозного русла. Артериальная гипертензия", п. 7 "Нарушение ритма и проводимости. Электрофизиология миокарда", п. 8 "Легочная гипертензия" паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология.

Полученные результаты соответствуют п. 2 "Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов" и п. 7 "Диспансерное динамическое наблюдение и экспертная оценка состояния здоровья после перенесенного острого инфекционного или на фоне хронического инфекционного заболевания" паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основывается на репрезентативности выборок пациентов, кратности и объёме обследований, качестве статистической обработки полученных результатов. Практические рекомендации основываются на полученных в исследовании данных, действующих клинических рекомендациях по ведению пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы исследования были доложены и обсуждены на VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием "Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания" (Сочи, 26-29 октября 2021), XV Научно-практической конференции "Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России" (Краснодар, 19-20 мая 2022), XVI Научно-практической конференции "Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России" (Краснодар, 18-19 мая 2023), XV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 27-29 марта 2023), XVIII Научно-практической конференции "Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России" (Краснодар, 22-23 мая 2025).

Внедрение результатов работы в практику

Основные рекомендации диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая инфекционная больница» министерства здравоохранения Краснодарского края и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Акты № 1, 2 от 30 апреля 2025 г. Основные научные выводы, положения и рекомендации диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии и кафедры терапии №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Акты № 1, 2 от 30 апреля 2025 г.

Личный вклад автора

Автор создал дизайн исследования, разработал критерии включения и исключения пациентов с последующим отбором, разработал анкеты и проводил анкетирование, клиническое обследование пациентов, участвовал в проведении эхокардиографии и расшифровке электрокардиограмм (ЭКГ). Также автор составлял базы данных основной и контрольной групп с последующей статистической обработкой полученных результатов. Самостоятельно разработал схему диспансерного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19 с обоснованием сроков и объема исследований. По результатам исследования сформулировал выводы и практические рекомендации. Совместно с соавторами подготовил и опубликовал 11 научных печатных работ.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 иные научные статьи по теме диссертационного исследования; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин, 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Объем диссертационной работы составляет 146 страниц машинописного текста. Структура диссертации представлена введением, обзором литературы, характеристикой материалов и методов исследования, главами, содержащими результаты собственных исследований и тактику диспансерного наблюдения, заключением, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком использованных сокращений, списком использованной литературы. В библиографическом указателе 24 источника на русском и 155 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 27 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Повреждение сердечно-сосудистой системы в острый период коронавирусной инфекции COVID-19

1.1.1 Механизмы повреждения сердечно-сосудистой системы

Рецептором хозяина, через который вирус, вызывающий COVID-19, SARS-CoV-2 проникает в клетки для запуска инфекционного процесса, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). АПФ2 – это многофункциональный белок. Его основная физиологическая роль заключается в ферментативном превращении ангиотензина (Анг) II в Анг (1-7) и Анг I в Анг (1-9), которые являются защитными пептидами при сердечно-сосудистых заболеваниях. Однако в контексте COVID-19 АПФ2 играет негативную роль, являясь рецептором коронавируса. Связывание спайкового белка (S-белка) SARS-CoV-2 с АПФ2 способствует проникновению вируса в клетки альвеолярного эпителия легких, где его экспрессия особенно велика. Также с процессом проникновения в клетку связаны трансмембранная сериновая протеаза 2 и, возможно, мембранный белок Cluster of Differentiation (CD) 209. В цитоплазме клетки-хозяина вирусная геномная рибонуклеиновая кислота (РНК) высвобождается и реплицируется, приводя к образованию новых геномных РНК, которые переходят в вирионсодержащие везикулы. Затем, отпочковываясь, вирус покидает клетку [81]. В результате SARS-CoV-2 способен нарушать работу РААС, что, вероятно, играет негативную роль в тяжелом повреждении легких и развитии дыхательной недостаточности при COVID-19. Кроме легких, АПФ2 имеет высокий уровень экспрессии в сердце, сосудах и желудочно-кишечном тракте [81].

Механизм повреждения миокарда при COVID-19 до конца не изучен. В литературе представлены различные гипотезы о вероятных механизмах повреждения миокарда: 1) прямое влияние вируса на миокард; 2) гипервоспалительная реакция и цитокиновый шторм, опосредованный патологическими Т-клетками и моноцитами, вызывающими миокардит; 3) дыхательная недостаточность и гипоксемия; 4) снижение регуляции экспрессии АПФ2 и последующих защитных сигнальных путей в кардиомиоцитах; 5) гиперкоагуляция и развитие коронарного микрососудистого тромбоза; 6) диффузное повреждение эндотелия и эндотелит нескольких органов, включая сердце, что является прямым следствием SARS-CoV-2 вирусной инфекции и/или результатом воспалительной реакции; 7) воспаление и/или повреждение коронарной бляшки или её разрыв, что ведет к несоответствию коронарного кровотока потребностям миокарда, ишемии/инфаркту миокарда [54, 55, 65, 131, 163].

Первая гипотеза имела несколько предпосылок. Во-первых, на кардиомиоцитах есть те рецепторы (АПФ2), с помощью которых вирус проникает в клетки [131]. Во-вторых, при изучении вспышки, вызванной SARS-CoV, было обнаружено, что 1) взаимодействие между SARS-CoV и АПФ2 в сердце может способствовать опосредованному SARS-CoV воспалению миокарда и повреждению; 2) вирусная РНК SARS-CoV обнаруживалась при вскрытии в образцах сердца человека, что свидетельствует о прямой инвазии кардиомиоцитов вирусом; 3) отмечалось заметное снижение регуляции АПФ2 и уменьшение содержания белка АПФ2 в образцах сердца [135].

Эта гипотеза нашла подтверждение в работе A.L. Bailey и соавт. (2021). При исследовании образцов миокарда, полученных при аутопсии и эндомиокардиальной биопсии, эти авторы обнаружили нуклеокапсидную РНК SARS-CoV-2 в цитоплазме и перинуклеарном пространстве кардиомиоцитов. Данное наблюдение показывает, что SARS-CoV-2 может инфицировать человеческое сердце, способствовать гибели кардиомиоцитов и воспалению миокарда. Также исследовано воздействие вируса на клеточную модель миокарда. Было показано, что SARS-CoV-2 непосредственно инфицирует кардиомиоциты, не поражая сердечные макрофаги, фибробласты или эндотелиальные клетки. При этом проявляется цитопатическое действие вируса, снижается сократительная способность сердца вследствие распада саркомеров, нарушения экспрессии метаболических генов и гибели кардиомиоцитов [157].

Далеко не все авторы согласны с прямым повреждением сердца коронавирусом. Т. Mokhtari и соавт. (2020) на основании большого количества исследований пришли к заключению о противоречивости данных в пользу этой гипотезы [69]. AD. J. Kurz и соавт. (2020) скорее не согласны с этой гипотезой [104]. Аргументами "против" являются – наличие генетического материала вируса в интерстициальном пространстве, а не в кардиомиоцитах при большей части аутопсий, описания случаев отсутствия воспаления при обнаружении РНК в кардиомиоцитах, низкая частота развития миокардита по данным эндомиокардиальной биопсии.

Все другие гипотезы относятся ко вторичным, опосредованным механизмам повреждения миокарда [104].

Гипотеза о роли гипервоспаления и цитокинового шторма также имеет несколько предпосылок для существования. Во-первых, по данным Т. Guo и соавт. (2020) имеется корреляция между повреждением миокарда и более высокими уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин) [55]. Во-вторых, D.J. Kurz и F.R. Eberli (2020), обобщая данные нескольких исследований, отмечали, что цитокиновый шторм может являться причиной глубокой гипотензии и полиорганной недостаточности, и, что вследствие

экстравазации лейкоцитов и белков, могут происходить отек тканей и нарушение механической функции сердца [104].

Подтверждение гипотезы о роли гипоксемии и дыхательной недостаточности в повреждении миокарда можно найти в современной концепции о типах инфаркта миокарда (ИМ). Одной из причин ИМ II типа является острая дыхательная недостаточность с тяжелой гипоксемией (при этом не только снижается доставка кислорода к сердцу, но и увеличивается потребление ввиду необходимости увеличения сердечного выброса) [154]. Также существуют механизмы, связанные с гипоксией, вызывающие появление аритмий вследствие нарушения электрической активности в миокарде. В частности, гипоксия может активировать анаэробный гликолиз, снижая внутриклеточный водородный показатель (pH) и, таким образом, повышая уровень цитозольного кальция. Это, в свою очередь, может способствовать ранней и поздней постдеполяризации, а также вызывать и временные изменения в продолжительности потенциала действия. Гипоксия также вызывает повышение внеклеточного уровня калия, что снижает порог деполяризации, ускоряя электрическую проводимость. Кроме того, гипоксемия может вызывать снижение электрической связи и анизотропии тканей из-за дефосфорилирования коннексина в щелевых соединениях [36].

Гипотеза о роли АПФ2. Еще во время вспышки SARS-CoV (который имел тот же клеточный рецептор – АПФ2) при исследовании миокарда у умерших пациентов обнаруживали снижение экспрессии АПФ2, что сопровождалось повышенным фиброзом миокарда, воспалением, наличием двустороннего плеврального выпота, более агрессивным течением заболевания, связанным с ранней смертностью [34]. M. Gheblawi и соавт. (2020) отмечали, что АПФ2 оказывает защитное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое теряется ввиду эндоцитоза АПФ2. Из-за снижения роли АПФ2/Анг (1-7) пути возрастает роль активности ангиотензиновых рецепторов I типа, что ведет к фиброзу, гипертрофии, увеличению активных форм кислорода (АФК), сужению сосудов [34].

Последние несколько гипотез следует рассматривать совместно, так как они объединяют нарушения различных звеньев гемостаза и связаны с тромботическими осложнениями. Так, F. Violin и соавт. (2020) указывают на комплексные изменения показателей системы гемостаза: повышение уровня Д-димера у 14-46%, снижение количества тромбоцитов (до 100 000 в мкл, а в некоторых случаях и ниже) у 5-18%, удлинение протромбинового времени у 2-11%, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени у 6-26% обследованных. При этом, чем тяжелее протекало заболевание, тем чаще выявлялись и оказывались выраженные перечисленные нарушения [95]. Среди факторов, способствующих гиперкоагуляции, упоминались лихорадка и воспаление, высокий уровень интерлейкина-6, повышенная выработка прокоагулянтных факторов печенью [101], повышенные уровни протромбина и

фибриногена [37]. С другой стороны, в эндотелии, богатом рецепторами АПФ2, с помощью морфологических методов удавалось непосредственно наблюдать вирусные частицы в эндотелиальных клетках умерших пациентов вместе с инфильтрацией сосудов иммунными клетками, что явно указывало на возможность развития эндотелиита [73, 79]. Эндотелиит, гиперкоагуляция, длительная иммобилизация тяжелобольных пациентов с COVID-19 составляли полную триаду Вирхова [37, 72]. Между тем образование тромбов, состоящих из фибрина, моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, – это адаптивный механизм, первоначально служащий защитной цели, способствующий распознаванию патогенов и созданию стерильного барьера против дальнейшей их инвазии. Однако, как и любая защитная реакция, при определенных условиях она может превращаться в дезадаптивную и вредную, нарушающую перфузию тканей и органов [73].

Ещё один оригинальный механизм повреждения миокарда обсуждали D.J. Kurz и F.R. Eberli (2020). Они связывали повышенные уровни тропонина в крови с дисфункцией правого желудочка. Согласно их гипотезе, повышение тропонина – это результат острой перегрузки правого желудочка, вторичной по отношению к паренхиматозному или сосудистому заболеванию легких, приводящей к субэндокардиальному повреждению миокарда правого желудочка [104]. При этом они основывались на данных эхокардиографии (ЭхоКГ) и гистологического исследования.

Подводя итог, можно предположить, что повреждение сердца при коронавирусной инфекции носит, скорее всего, многофакторный характер [32].

1.1.2 Морфологические изменения

Учитывая многообразие причин поражения сердца при коронавирусной инфекции, следовало бы ожидать такое же многообразие морфологических изменений. А. Roshdy и соавт. (2021) приводили данные большого количества аутопсий у пациентов с подтвержденной COVID-19. Согласно результатам их исследования, при большинстве вскрытий выявлялась хроническая патология сердца – гипертрофия, фиброз и амилоидоз, значительная дилатация сердца/кардиомегалия, что отражает частое наличие преморбидного фона и затрудняет интерпретацию острых изменений. Масса сердца превышала границу нормы в 90% случаев из-за сочетания хронических патологий (например, гипертрофии), отека миокарда (маркер повреждения) и дилатации камер. Неспецифический отек миокарда выявлялся в 100% случаев. Острые изменения включали – дилатацию сердца (20%), острую ишемию (8%), внутрисердечные тромбы (артериальные и венозные), нередко отмечались признаки эндотелиита (2,5%), перикардиальный выпот и перикардит (2,5%), миокардит (1,5%, хотя

наличие инфильтрата выявлялось значительно чаще). SARS-CoV-2 обнаруживался в миокарде 47% исследованных сердец [71].

Эксперты Российского кардиологического общества сообщали о том, что поражение сердечно-сосудистой системы может быть причиной смерти у 40% пациентов, умерших от инфекции COVID-19 (~33% сочетание дыхательной и сердечной недостаточности, ~7% сердечная недостаточность) [16].

1.1.3 Частота поражения сердечно-сосудистой системы

Учитывая многообразие механизмов поражения сердца, возникает вопрос – насколько часто это происходит в реальной клинической практике?

Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 имеет разную частоту встречаемости по данным разных авторов. По-видимому, большую роль для статистики в данном случае играют критерии поражения сердца, выбранные тем или иным исследователем. С. Bavishi и соавт. (2020), основываясь на большом клиническом материале (включили 11 685 пациентов) сообщали следующие данные – общая распространенность острого повреждения миокарда составляла в среднем 20% при вариации от 5% до 38% [163]. Множество других источников указывали проценты поражения, попадавшие в этот диапазон [16, 47, 64, 68, 104].

1.1.4 Эпидемиология, клинические проявления, диагностическая и лечебная тактика при отдельных сердечно-сосудистых осложнениях

Многообразие механизмов повреждения миокарда обуславливает не только разнообразную морфологическую картину, но и широкий спектр клинических проявлений.

1.1.4.1 Кардиогенный шок

Кардиогенный шок (КШ) является осложнением острой сердечной патологии. Механизм его развития заключается в первичном критическом снижении насосной функции сердца со значимым уменьшением сердечного индекса (как правило, менее $1,8-2,0 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^2$). КШ составляет приблизительно 16% всех случаев шока, в большинстве случаев является следствием обширного ИМ, реже – гемодинамически неэффективной первичной аритмии сердца, дисфункции клапанов, воспалительных поражений миокарда [2].

Причины КШ при COVID-19: тяжелый вирусный миокардит, наиболее тяжелая степень острой декомпенсации сердечной недостаточности (СН) у пациентов с COVID-19 и сопутствующим заболеванием сердца, ИМ [16, 81, 136, 150].

Диагностика не отличается от диагностики КШ у пациентов без COVID-19 – артериальная гипотензия, снижение сердечного индекса, насыщения венозной крови кислородом, артериовенозной разницы в содержании кислорода между артериальной и венозной кровью, парциального напряжения кислорода в крови, повышение концентрации лактата выше 2 ммоль/л [2, 16]. Единственное уточнение – при учете насыщения венозной крови кислородом не должно быть артериальной гипоксемии (насыщение крови кислородом >90%).

Лечение КШ включает собственно борьбу с шоком (инфузионная терапия, инотропная, вазопрессорная поддержка) и коррекцию причины его развития.

Частота КШ у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 по некоторым данным составляет 0,7% [150]. Средняя продолжительность времени между появлением симптомов и поступлением в отделение интенсивной терапии у пациентов с COVID-19 составляла 9-10 дней [81].

Для иллюстрации особенностей КШ у пациентов с коронавирусной инфекцией подходит описание серии случаев, составленное V.Q. Chau и соавт. (2020). Они сообщили о 7 молодых пациентах с COVID-19 без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с подтвержденной коронавирусной инфекцией и развитием комбинированного (кардиогенный и вазодилатационный) шока. Среднее время от появления симптомов до госпитализации составляло 4 дня (3-21 день), а длительность госпитализации – от 7 до 18 дней. Клиническая картина включала гипертермию, одышку и желудочно-кишечные симптомы, а лечение – инотропную и/или вазопрессорную поддержку, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, метилпреднизалон в дозе 1 мг/кг в течение 5 дней, нефракционированный или низкомолекулярный гепарин. Летальных исходов не было [51].

В другой серии случаев Á. Sánchez-Recalde и соавт. (2020) сообщили о наблюдении за 4-мя пациентами с COVID-19 в возрасте от 37 до 75 лет с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или без них. Причины КШ – фульминантный миокардит, стрессовая кардиомиопатия, острый коронарный синдром (ОКС), тромбоэмболия легочной артерии. Летальность составляла 75% [67]. Ещё 2 случая фульминантного миокардита с развитием КШ были описаны А. Purdy и соавт. (2021). Два пациента без предшествовавших сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний с подтвержденной коронавирусной инфекцией госпитализировались с признаками шока и сниженной фракцией выброса левого

желудочка. Основу лечения составляли метилпреднизолон и милринон. Летальных исходов не было, при контрольном обследовании отмечалась нормализация фракции выброса [147].

1.1.4.2 Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) – второе по частоте (после суправентрикулярных тахикардий) осложнение COVID-19 со стороны сердечно-сосудистой системы, которое встречалось у 6,8% (диапазон от 0,0% до 24,0%) больных согласно результатам крупного Кокрейновского обзора. Авторы данной работы указывали, что не во всех случаях ясно: СН являлась осложнением или фоновым состоянием; причем разделение данной патологии на фенотипы не было представлено [68]. В этом же источнике указывалось, что по данным ЭхоКГ – систолическая дисфункция левого желудочка встречалась у 13% (от 4,0% до 30,0%), а нарушение функции правого желудочка – у 14,2% (от 3,6% до 25,0%) обследованных [68].

Причины возникновения острой СН или обострения хронической СН при COVID-19: ишемия/ИМ, миокардит, острый респираторный дистресс-синдром, гипоксемия, острое повреждение почек, гиперволемия, стресс-индуцированная кардиомиопатия, выраженная системная воспалительная реакция ("цитокиновый шторм"), персистирующая или рецидивирующая аритмия сердца, повышенное давление в легочной артерии и венозная тромбоэмболия [81, 150].

J.R. Reu и соавт. (2020) регистрировали острую СН у 2,5% пациентов с COVID-19, средний возраст которых составлял $78,6 \pm 12,6$ года. Среди них чаще встречались сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, однако подавляющее большинство (77,9%) не имели в анамнезе хронической СН. Факторами риска развития острой СН при COVID-19 являлись пожилой возраст, предсердные аритмии при поступлении, хроническая СН, кровотечения и хроническая обструктивная болезнь легких. У 66,2% пациентов с острой СН были зарегистрированы аномальные уровни N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в соответствии с рекомендуемым порогом для диагностики острой СН (>450 пг/мл у пациентов моложе 50 лет, >900 пг/мл – в возрасте от 50 до 75 лет и >1800 пг/мл – старше 75 лет), у остальных NT-proBNP не определяли. Из тех пациентов, которым проводилась ЭхоКГ на месте оказания медицинской помощи, у 38,7% выявлялась систолическая дисфункция левого желудочка, а у 54,8% – другие ультразвуковые находки (нарушения со стороны клапанов сердца, перикардальный выпот или дисфункция правого желудочка), и лишь у 6,4% обследованных существенных отклонений не отмечалось [42].

Диагностика СН при COVID-19 проводится на основе клинической картины, отягощенного кардиологического анамнеза и результатов рентгенографии/компьютерной томографии (КТ) грудной клетки, подтверждающих наличие СН (например, кардиомегалия и/или двусторонний плевральный выпот). Также для диагностики важны повышенный уровень NT-proBNP, прикроватная трансторакальная ЭхоКГ, ЭКГ (для документирования аритмии сердца, ишемии миокарда, признаков возможного миокардита) [81]. Для лечения острой СН у пациентов с COVID-19 применяется та же стратегия, что и у пациентов без коронавирусной инфекции [81].

Интенсивная терапия кардиогенного отёка лёгких предполагает коррекцию гипоксемии при снижении сатурации кислорода $<90\%$, последующее применение венозных вазодилататоров и диуретиков. При выборе вазодилататоров предпочтение должно отдаваться препаратам с преимущественным воздействием на венозное русло: нитроглицерин, изосорбида динитрат в дозе 0,3-1,5 мкг/кг/мин (возможно болюсное введение этого препарата в дозе 250 мкг под контролем артериального давления). В случаях, когда у пациента с хронической СН кардиогенный отёк лёгких развивается на фоне нормального или сниженного артериального давления и недостаточной производительности сердца, необходимо назначение инотропных препаратов. Предпочтительно назначение добутамина, учитывая его воздействие как на β_1 -, так и на β_2 -адренорецепторы, или левосимендана, принимая во внимание способность этого препарата снижать давление в легочно-капиллярной сети [16].

1.1.4.3 Аритмии сердца

В определении места аритмий сердца среди осложнений COVID-19 есть несколько неуточненных моментов. Во-первых, нарушения ритма сердца – это не отдельное самостоятельное заболевание, а проявление разнообразной другой кардиальной и экстракардиальной патологии. Во-вторых, известно чрезвычайное их многообразие – от простого гемодинамически незначимого учащения или урежения синусового ритма до фатальных желудочковых аритмий.

Причины аритмий сердца – гипоксия, миокардит, гипервоспалительная реакция, ишемия миокарда, напряжение миокарда из-за легочной гипертензии, электролитные нарушения, дисбаланс внутрисосудистого объема и побочные эффекты лекарств [36, 136], метаболический ацидоз, применение инотропных средств (особенно добутамина и допамина), диссинхрония искусственной вентиляции легких, повышение симпатического тонуса, бактериальная суперинфекция [81].

Какова же распространенность при COVID-19 такого осложнения, как аритмии сердца? В исследовании, проведенном Р. Goyal и соавт. (2020) в Нью-Йорке, предсердные аритмии встречались у 17,7% пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких и 1,9% – без нее (более подробное разделение категорий пациентов не представлены) [61]. К. Liu Kui и соавт. (2020) сообщили о том, что неспецифическое учащение сердцебиения было общим проявлением инфекции у 7,3% больных [62]. D. Wang и соавт. (2020) приводили данные, согласно которым аритмия сердца отмечалась у 16,7% пациентов с COVID-19. Также они указывали, что аритмии были более распространены у пациентов, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (44,4%), по сравнению с другими стационарными пациентами (6,9%) [60]. Среди отдельных видов нарушений ритма сердца упоминались предсердные аритмии – у 16,5% пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии [36]. У 23-33% крайне тяжелых пациентов с сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом отмечался рецидив фибрилляции предсердий, а у 10% – дебют данной аритмии [81]. Злокачественные желудочковые аритмии (быстрая желудочковая тахикардия длительностью более 30 с, приводившая к гемодинамической нестабильности и/или фибрилляции желудочков) наблюдались при признаках повреждения миокарда – у 11,5% и без его повреждения – у 5,2% пациентов [55]. Имеется лишь описание отдельных случаев или серий случаев транзиторной атриовентрикулярной блокады высокой степени, полиморфной желудочковой тахикардии, Бругада-подобных изменений ЭКГ с последующей наджелудочковой тахикардией, трепетания предсердий с атриовентрикулярной блокадой 2:1 [36].

По данным крупного кокрейновского обзора среди госпитализированных пациентов с COVID-19 частота аритмий сердца составляла 9,3% (диапазон от 0% до 30,3%), суправентрикулярных аритмий – 8,5% (диапазон от 0,0% до 24,7%), желудочковых аритмий – 2,7% (диапазон от 0,0% до 12,4%), атриовентрикулярной блокады – 0,1% случаев. Впервые возникшая фибрилляция предсердий у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, отмечалась в 8,0-14% случаев. Среди всех пациентов фибрилляция предсердий наблюдалась в 11,1% случаев, но у кого она возникала впервые на фоне инфекции – неизвестно [68].

Диагностические мероприятия при подозрении на возникновение аритмии при COVID-19 не имеют специфических особенностей. Показаны регистрация ЭКГ в 12 отведениях, прикроватный ЭКГ-мониторинг у пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, определение уровней тропонина и NT-proBNP при устойчивых и злокачественных нарушениях ритма, оценка центральной венозной сатурации кислорода при

наличии центрального венозного доступа, определение уровня тиреотропного гормона, ЭхоКГ по месту оказания помощи [16].

Не существует специфических рекомендаций по профилактике и/или лечению нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с COVID-19 [16]. Их лечение проводят в соответствии с национальными клиническими рекомендациями.

1.1.4.4 Миокардит

При рассмотрении вопроса о воздействии COVID-19 на сердечно-сосудистую систему в литературных источниках часто применяется термин "острое повреждение миокарда" (acute myocardial injury). Оно определяется как повышение уровня сердечных биомаркеров, в частности сердечного тропонина, измеренного высокочувствительным методом (hs-тропонина), и/или креатининкиназы МВ [55, 163], что соответствует определению "острого повреждения миокарда", данному в четвертом универсальном определении инфаркта миокарда (2018) [84]. Повышенные уровни сердечных тропонинов отражают повреждение миокардиальных клеток, но не указывают на лежащие в их основе патофизиологические механизмы. Были предложены различные причины высвобождения структурных белков миокарда, включая нормальную смену клеток миокарда, апоптоз, клеточное высвобождение продуктов деградации сердечных тропонинов, повышение проницаемости клеточной мембраны, образование и высвобождение мембранных пузырей и некроз кардиомиоцитов. При этом клинически невозможно определить, с какими механизмами связано повышение уровня сердечных тропонинов [84]. Одной из возможных причин такого повышения является миокардит [84]. В то время как "острое повреждение миокарда" упоминается часто, количество описанных случаев миокардита сравнительно невелико и сводится к описанию случаев или серии случаев. Так, J.S. Но и соавт. (2020) признавали миокардит редким проявлением COVID-19 [64]. Возможной причиной редкой встречаемости этого диагноза является сложность его верификации. В соответствии с национальными рекомендациями по миокардиту подтвердить его можно с помощью МРТ с парамагнитным контрастным усилением (данные оценивать по критериям «Lake Louise Criteria») или по данным эндомиокардиальной биопсии миокарда (оценка с помощью Далласских морфологических критериев) [8]. Однако далеко не все центры в доковидную эру могли проводить такие исследования, а пандемия коронавирусной инфекции только усложнила ситуацию.

Е.А. Коган и соавт. (2020) сообщили о 5 случаях морфологически подтверждённого лимфоцитарного миокардита, отвечавшего Dallas критериям диагноза, у умерших пациентов пожилого возраста (в среднем $74,8 \pm 4,4$ года) с COVID-19 и двусторонней полисегментарной

пневмонией тяжелого течения. Авторы отмечали, что ни в одном случае миокардит не был заподозрен клинически, внесен в диагноз или указан в качестве возможной причины смерти, что вызывает особую тревогу. В качестве ошибочных диагнозов, не получавших подтверждения при аутопсии, фигурировали ишемическая болезнь сердца, острый ИМ [6].

J.S. Но и соавт. (2020) собрали информацию о миокардите у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией по литературным данным, представленным в MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, CENTRAL и Open Grey в первые месяцы пандемии COVID-19. Авторы нашли только 31 исследование, в основном случаи и серии-случаев, в которые был включен 51 пациент, средний возраст 55 лет, 69% - мужчины. В 12 случаях был подтвержден миокардит (либо гистологически по Dallas критериям, либо с помощью МРТ по критериям Lake Louise), в то время как у 39 пациентов имелся возможный миокардит с учетом данных ЭКГ и/или ЭхоКГ, уровня сердечных биомаркеров. Пациенты с возможным миокардитом имели на ЭКГ неспецифические изменения сегмента ST и зубца T, атриовентрикулярные блокады. В отдельных случаях обнаруживались желудочковая тахикардия, нарушение внутрижелудочковой проводимости, частая желудочковая экстрасистолия, ниже-предсердный эктопический ритм. С помощью ЭхоКГ выявлялись глобальный гипокинез, дисфункция левого желудочка, перикардальный выпот. Наиболее распространенными симптомами были лихорадка, одышка, кашель и боль в груди. В части случаев пациентам потребовались искусственная вентиляция легких (34,8%), вазопрессорная поддержка (60,9%) и экстракорпоральная мембранная оксигенация (20,0%), летальность составляла 27% [64].

В более поздних работах частота возникновения миокардита у инфицированных SARS-CoV-2 составляла 45-200 на 100 000 пациентов [158]. Как правило, миокардит манифестировал через 10-15 дней после появления клинических проявлений коронавирусной инфекции [160].

Миокардит следует подозревать у пациентов с COVID-19 и острой болью в груди, изменениями сегмента ST, аритмией сердца и гемодинамической нестабильностью, при возникновении острой СН или кардиогенного шока у пациентов без кардиоваскулярной патологии в анамнезе. С помощью ЭхоКГ у пациентов выявляются дилатация, глобальный/мультифазный гипокинез стенок левого желудочка, значительное повышение уровней сердечного тропонина и NT-proBNP при отсутствии значимой ишемической болезни сердца [81].

Диагностические мероприятия при подозрении на миокардит включают ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ, оценку уровней биомаркеров (тропонин, креатинфосфокиназа-MB, NT-proBNP) [66]. Выполнение МРТ сердца следует обсуждать в каждом конкретном случае кардиологической командой врачей [16, 81]. В отношении эндомиокардиальной биопсии

эксперты Российского кардиологического общества не имеют четкой позиции [16], а Европейское общество кардиологов не рекомендовало её проведение [81]. При необходимости дифференциальной диагностики с ишемической болезнью сердца предпочтительно проведение КТ-коронарографии [81].

Лечение миокардита при COVID-19 включает коррекцию СН и противовирусную терапию. По мере получения новых данных возможно обсуждение применения противовоспалительных препаратов, таких как колхицин и ибупрофен. Пациентам с низким сердечным выбросом, не поддающимся коррекции с помощью медикаментозной терапии, показана механическая поддержка кровообращения. В качестве временной кардиореспираторной поддержки по показаниям возможно рассмотреть применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации [16]. Сообщалось об улучшении состояния у некоторых пациентов после внутривенного введения глюкокортикоидов и иммуноглобулинов [66, 160].

1.1.4.5 Перикардит

Данные литературы о перикардитах при COVID-19, если не учитывать вовлечение перикарда при миокардите, сводятся к описанию случаев. А. Marschall и соавт. (2020) утверждали, что описали первый случай изолированного острого перикардита, вызванного SARS-CoV-2, с типичными клиническими и ЭКГ-проявлениями. Успех противовирусной и противовоспалительной терапии позволил авторам сделать вывод о применимости рекомендаций Европейского общества кардиологов по лечению острого перикардита для пациентов с COVID-19 [29].

R.Kumar и соавт. (2020) описали перикардит в качестве первого проявления COVID-19 при отсутствии респираторных симптомов [103].

Предполагается вирусная этиология перикардита при COVID-19, но в 40-85% случаев она остается неизвестной, что может быть связано с трудностью получения диагностических образцов перикарда [103]. Поэтому доказательство этиологической роли SARS-CoV-2 в возникновении перикардита затруднительно.

1.1.4.6 Острые коронарные синдромы

R.B. Azevedo и соавт. (2020) обсуждали патофизиологическое обоснование повышенного риска ИМ 1-го типа (обострение воспаления, гипоксемия, иммобилизация, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания приводят к протромботическому

состоянию), ИМ 2-го типа (гипоксемия и повышенная потребность сердца в кислороде из-за системной инфекции), ИМ типа 4b (гиперкоагуляция и тромботическая окклюзия стента) [70].

Z. Akhtar и соавт. (2021) указывали на возможность провоцирования ИМ вирусом SARS-CoV-2 на основании того, что при обследовании 280 пациентов с ИМ у 13% из них была подтверждена коронавирусная инфекция при отсутствии каких-либо симптомов со стороны дыхательной системы [177].

По мнению J. Avila и соавт. (2020) острый ИМ может возникать у 7-17% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, и более чем у 20% пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии, хотя точно определить распространенность ИМ затруднительно [175].

По данным P. Pellicori и соавт. (2021), обобщивших результаты 16 исследований, частота ИМ/ОКС у людей, госпитализированных с COVID-19, составляла 1,7% (диапазон от 0% до 3,6%) [68].

S. Bangalore и соавт. (2020) описали серию случаев из 18 пациентов с COVID-19 и подъёмом сегмента ST, потенциально указывавшим на ИМ. Средний возраст пациентов составлял 63 года, 83% из них были мужчинами, а 33% испытывали боль в груди в момент подъема сегмента ST. У 10 пациентов (56%) элевация сегмента ST отмечалась в момент поступления в стационар, а у остальных развивалась во время госпитализации (медиана 6 дней). Половина пациентов имела сниженную фракцию выброса левого желудочка, а треть – локальное снижение его сократимости. Коронарография выполнялась в 50% случаев, обструкция артерии выявлялась у 67% обследованных. Летальность составляла 72%, причем у 4 пациентов причиной смерти признавался ИМ, а у 9 – некоронарогенное поражение миокарда [165].

У пациентов с COVID-19 повышение уровня тропонина может вызываться специфическим поражением миокарда или миокардитом, стрессорной кардиомиопатией или ИМ 2 типа, развившимся на фоне инфекции, поэтому интерпретация результатов уровня тропонина должна проводиться в контексте клинической картины. При диагностике ОКС следует ориентироваться на весь комплекс клинических проявлений – типичные клинические симптомы, изменения ЭКГ, нарушения локальной сократимости левого желудочка, характерные осложнения (нарушения ритма сердца и острая СН). Рутинное определение уровня тропонина у пациентов без клинических проявлений ОКС, имеющих неспецифические симптомы на фоне коронавирусной инфекции, не рекомендуется [16].

В случае тяжёлого течения COVID-19, наличия пневмонии, требующей наблюдения в условиях отделения реанимации, проведения респираторной поддержки, вероятность развития ИМ 1 типа низка, и проведение коронарографии в большинстве случаев нецелесообразно [16].

При оказании помощи пациентам с ОКС в сочетании с COVID-19 или при подозрении на коронавирусную инфекцию следует придерживаться принципов действующих клинических рекомендаций по диагностике и лечению ОКС как в части определения стратегии ведения, так и в отношении медикаментозной терапии [16].

Для пациентов с ОКС и подъемами сегмента ST оптимальной является реперфузионная терапия путем проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства в ранние сроки заболевания, если возможна своевременная транспортировка пациента в соответствующий стационар. Тромболитическую терапию необходимо рассматривать при невозможности своевременной транспортировки такого пациента с ОКС в центр инвазивного лечения или ограниченности ресурсов центра [16].

При ОКС без подъемов сегмента ST у пациентов очень высокого риска, согласно действующим рекомендациям, следует рассматривать проведение коронарографии в короткие сроки (ранняя инвазивная стратегия). У пациентов с подтвержденным или предполагаемым COVID-19 в сочетании с ОКС без подъемов сегмента ST промежуточного риска, у клинически стабильных пациентов высокого риска, а также при предполагаемом ИМ 2 типа предпочтительна первоначальная консервативная стратегия с выполнением коронарографии в случае дестабилизации состояния; либо отсрочено, после выздоровления от коронавирусной инфекции. Для исключения обструктивного поражения коронарных артерий у пациентов, госпитализированных с предполагаемым ОКС без подъемов сегмента ST, КТ-коронарография предпочтительнее проведения стресс-тестов [16].

1.1.5 Исходы острого инфекционного процесса

В исследовании Т. Guo и соавт. (2020) указывалось, что у 27,8% пациентов с COVID-19 наблюдалось повреждение миокарда, о чем свидетельствовало повышение уровня тропонина Т в крови. Смертность пациентов с повышенным уровнем тропонина Т оказалась значительно выше, чем у пациентов с нормальным его уровнем – 59,6% против 8,9% соответственно. Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в сочетании с повышением уровня тропонина Т ассоциировалось с самой высокой смертностью (69,4%) и самым коротким сроком выживаемости. Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, но нормальным уровнем тропонина Т имели более благоприятный прогноз по сравнению с пациентами с повышенным уровнем тропонина Т, но без сердечно-сосудистых заболеваний (смертность 13,3% против 37,5% случаев). Пациентам с повреждением миокарда чаще требовалась искусственная вентиляция легких. В этом же исследовании обнаружена корреляция повреждения миокарда с более высокими уровнями воспалительных маркеров (С-реактивный

белок, прокальцитонин), с более выраженной дыхательной дисфункцией (более низкое значение респираторного индекса и более высокий уровень молочной кислоты). У пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, по сравнению с пациентами без них, чаще отмечалось повышение уровня тропонина Т (54,5% против 13,2% случаев). Повышение уровня тропонина Т во время госпитализации ассоциировалось с увеличением частоты осложнений, включая острый респираторный дистресс-синдром (57,7% против 11,9%), желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков (11,5% против 5,2%), острую коагулопатию (65,8% против 20,0%) и острое повреждение почек (36,8% против 4,7% случаев), по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тропонина Т [55]. Однако авторы этой работы отмечали лишь корреляцию между повреждением миокарда и смертностью, полагая, что в основе и первого и второго может лежать полиорганная недостаточность [55].

В кокрейновском обзоре частота повреждения миокарда при COVID-19 и при сепсисе или тяжелой бактериальной инфекции оказалась сопоставимой [68]. Р. Jirak и соавт. (2021) оценивали частоту повреждения миокарда у пациентов, находившихся на искусственной вентиляции легких, при крайне тяжелом течении COVID-19 и при сравнимо тяжелом течении пневмонии нековидной этиологии. В результате во второй группе, при сравнении с первой, чаще отмечались повреждение миокарда (96,4% против 78,1%) и снижение фракции выброса левого желудочка (30% против 20,8% случаев) [133].

1.2 Повреждение сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде

Под постковидным синдромом (long COVID, post-COVID) понимают случаи с вероятной или подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией в анамнезе с наличием симптомов через 3 месяца после начала COVID-19, которые продолжались не менее 2 месяцев и не могли быть объяснены альтернативным диагнозом [30]. Это определение рекомендовано Всемирной организацией здравоохранения, для его разработки использовался Дельфийский метод.

1.2.1 Патофизиология

Имеется несколько гипотез возникновения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с постковидным синдромом (Рисунок 1).

К группе "системных" гипотез относятся: а) длительная персистенция или реактивация вируса; б) аутоиммунное поражение органов и тканей; в) продолжение иммуновоспалительного процесса после острой фазы; г) генерализованный тромбовоспалительный процесс. Возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 предположил А.М. Baig [85], исходя из

аналогии с другими хроническими вирусными инфекциями, при которых имеется качественная или количественная недостаточность иммунного ответа, вследствие чего сохраняется вирусная и/или антигенная нагрузка. С его взглядами согласуются данные, полученные M.J. Peluso и соавт. [120], которые обнаруживали более низкую напряженность гуморального иммунитета после перенесенной COVID-19 у пациентов с сохраняющейся симптоматикой. Также только персистенцией вируса или антигена можно объяснить продолжающуюся через 6 месяцев после инфекции клональную смену В-клеток памяти. При этом экспрессируемые ими антитела отличаются большей соматической гипермутацией, устойчивостью к мутациям рецептор-связывающего домена, что свидетельствует о продолжающейся эволюции гуморального ответа [128].



Примечание: CCC – сердечно-сосудистая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Рисунок 1 – Гипотезы возникновения сердечно-сосудистой патологии у пациентов с постковидным синдромом (собственный рисунок)

Есть данные об обнаружении генетического материала SARS-CoV-2 через большой промежуток времени после острой фазы заболевания. Например, С. Gaebler и соавт. [83] выявляли положительную полимеразную цепную реакцию к SARS-CoV-2 при биопсии слизистой кишечника у 3 из 14 переболевших через 4 месяца после заражения (при этом соответствующий тест из носоглотки у всех был отрицательным) [83]. В исследовании Р. Simmonds и соавт. [162] было подтверждено присутствие РНК SARS-CoV-2 и экспрессированных вирусных белков в обонятельном нейроэпителии у пациентов через 110-196 дней после COVID-19, что коррелировало с частотой потери обоняния и нарушения вкусовой рецепции. В связи с малодоступностью, инвазивностью и опасностью проведения эндомиокардиальной биопсии исследования персистенции вируса в миокарде в постковидном периоде не проводились. Также получены данные о более низкой частоте развития постковидного синдрома при применении в остром периоде коронавирусной инфекции современных противовирусных препаратов (молнупиравир, нирматрелвир/ритонавир) [86, 106].

Молекулярные основы аутоиммунной гипотезы патогенеза постковидного синдрома, по мнению Е. Gusev и соавт. [159], заключаются в молекулярной мимикрии пептидных последовательностей SARS-CoV-2 и наличии суперантигенов, вызывающих поликлональную активацию лимфоцитов. Обнаружение антител, специфичных для аутоиммунных заболеваний (антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазматическому антигену SS-A (Ro), антифосфолипидные антитела), также может свидетельствовать об аутоиммунном механизме [170, 174]. Кроме того, COVID-19 провоцирует возникновение некоторых аутоиммунных заболеваний: идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [74], синдрома Гийена-Барре [143], синдрома Миллера-Фишера и краниального полиневрита [122], Кавасаки-подобной болезни и мультисистемного воспалительного синдрома у детей [35], ревматоидного артрита [108]. Некоторые авторы считают возникновение аутоиммунной патологии у перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 основанием для установления диагноза постковидного синдрома [110].

Гипотеза продолжающегося иммуновоспалительного процесса после острой фазы COVID-19 была выдвинута для объяснения динамики уровней провоспалительных маркеров в постковидный период. Изначально повышенные, некоторые из этих маркеров имели четкую тенденцию к снижению у пациентов с long COVID. Так, С. Phetsouphanh и соавт. [97] отмечали подобные тенденции для интерферона- β , интерферона- $\lambda 1$, интерлейкинов и иммуноглобулина T cell immunoglobulin mucin-3 (Tim-3) при измерении через 4 и 8 месяцев после заражения. М. J. Peluso и соавт. [120] сообщали о подобной динамике для уровней фактора некроза опухоли- α и хемокина Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), сравнивая их через 1-2 и 4 месяца.

Существуют аргументы в пользу тромбовоспалительной гипотезы. Во-первых, было показано наличие протромботического состояния в остром периоде COVID-19 [82, 94, 96]. Во-вторых, доказано наличие прокоагулянтного и гипофибринолитического состояния в постковидном периоде на основании клоттинговых тестов [100, 138, 168]. Кроме того, у пациентов с long COVID в плазме обнаруживались микросгустки амилоидного фибрина, способные блокировать капилляры [102]. И, наконец, у пациентов с постковидным синдромом выявлены признаки эндотелиальной дисфункции [80, 98, 117].

К группе "неврологических" механизмов возникновения сердечно-сосудистых изменений постковидного синдрома относятся: а) гипотеза дисфункции ствола мозга; б) гипотеза дисфункции вегетативной нервной системы. Проявления дисфункции последней соответствуют большому числу симптомов постковидного синдрома [142]. Наличие у части пациентов такого специфического проявления автономной дисфункции как синдром постуральной ортостатической тахикардии [93], подтверждает возможную роль вегетативной нервной системы в развитии post-COVID. Аномальная реакция на переход в вертикальное положение является основным патофизиологическим фактором ортостатической непереносимости. У здорового человека барорецепторы в сердце, аорте и каротидном синусе определяют снижение венозного возврата крови. Организм немедленно реагирует на это повышением активности симпатoadреналовой системы (выброс эpineфрина и норэpineфрина), что вызывает компенсаторную тахикардию и вазоконстрикцию для восстановления венозного возврата. При синдроме постуральной ортостатической тахикардии возникает неадекватная реакция на выброс катехоламинов в виде выраженной тахикардии, которая может сопровождаться одышкой и болью в груди. Чрезвычайно высокий уровень катехоламинов вызывает парадоксальную вазодилатацию, симпатический отказ и активацию парасимпатической нервной системы через блуждающий нерв. Эта цепь событий приводит к гипотонии, головокружению и обмороку [93]. Причинами неадекватной реакции вегетативной нервной системы считаются аутоантитела к α -/ β -адренорецепторам и мускариновым рецепторам, либо вирусное повреждение вегетативных ганглиев [38, 93, 142, 172].

Гипотезу дисфункции ствола мозга можно разделить на три аспекта. Во-первых, вирус обладает тропностью к стволу мозга и вызывает его повреждение посредством нескольких механизмов. В стволе наиболее высока экспрессия рецепторов АПФ2 по сравнению с другими областями мозга, имеется ко-рецептор – нейропипин-1. Также ствол мозга повреждается в острый период инфекции в результате микротромбозов и активации воспалительного каскада. Во-вторых, ствол мозга отвечает за те функции, которые нарушаются при long COVID. Ствол мозга содержит многочисленные отдельные ядра, регулирующие дыхательные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и неврологические процессы, которые могут быть связаны с

проявлениями post-COVID. В-третьих, нейроны не восстанавливаются быстро, поэтому дисфункция ствола мозга может быть длительной [146, 179].

К группе собственно "кардиальных" гипотез относятся: а) последствия острого повреждения миокарда; б) дисрегуляция РААС. Доказана этиологическая роль SARS-CoV-2 в возникновении миокардита в острый период инфекции [3, 14, 158, 160, 176]. Согласно современной трехфазной модели патогенеза миокардита, третьим этапом в ней является ремоделирование миокарда [8]. Также в острый период COVID-19 в 0-3,6% случаев регистрировали ИМ [68], который в дальнейшем приводит к ремоделированию желудочков. Изменение геометрии и структуры миокарда связано с повышением риска развития хронической СН, кардиальной смерти [91, 92]. Еще одно важное последствие острой фазы COVID-19 – это прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, имевшихся в анамнезе у пациента. Например, после перенесенной COVID-19 риск декомпенсации хронической СН и смертности возрастает в два-четыре раза [114].

Существует два пути функционирования РААС: классический путь, который опосредуется Анг II, и неклассический путь, опосредованный Анг 1-7. Оба пути присутствуют в легких, миокарде и богатых сосудами тканях [123]. В миокарде существует гомеостатический баланс между классическим и неклассическим путями. Повышение активности классической РААС при снижении неклассического пути связано с развитием гипертрофии и фиброза миокарда, приводящих к СН и фибрилляции предсердий [153]. Когда SARS-CoV-2 связывается с АПФ2 в миокарде и эндотелиальных клетках, происходит снижение его активности с уменьшением превращения Анг II в Анг 1-7. Это приводит к преобладанию классического пути РААС, ремоделированию миокарда предсердий и желудочков [31].

Кроме приведенных выше гипотез возникновения сердечно-сосудистой патологии после COVID-19 в литературных источниках встречаются еще две: синдром постинфекционной астении и синдром после интенсивной терапии [125, 126]. С одной стороны, эти состояния клинически соответствуют некоторым проявлениям постковидного синдрома. С другой стороны, в их основе лежат механизмы, которые упоминались в разделе "системных" гипотез: микрососудистое повреждение, продолжение иммунновоспалительных процессов острой фазы [127, 145]. В связи со сходством патогенеза, выделение этих двух гипотез, как отдельных, нецелесообразно. Важно отметить, что подобные long COVID клинические проявления после тяжелых вирусных инфекций встречались и ранее.

1.2.2 Эпидемиология, клиника и диагностика

Постковидный синдром – это мультисистемная патология [56]. L.D.Hayes и соавт. [90] описывали более 100, а H.E. Davis и соавт. [57] – более 200 симптомов, которые можно отнести к данному состоянию. Их можно разделить по группам: кардиоваскулярные, респираторные, болевые, общеинфекционные, психологические, когнитивные, сенсорные, дерматологические и другие [90]. Возможны и иные варианты группировки этих симптомов [33, 56, 107]. Наиболее часто описываемые симптомы (с распространенностью 25% и более) – слабость, общее недомогание, усталость, нарушение концентрации внимания и одышка [56].

Выделение кардиологических жалоб в некоторой степени условно, так как многие из них могут объясняться и повреждением других систем, например, дыхательной или нервной. Тем не менее, разные авторы выделяют следующую кардиальную симптоматику: усталость, чувство "сердцебиения", головокружение, боль в груди, одышку, тахикардию, повышение артериального давления, отеки [31, 90, 107]. Довольно специфическое проявление – синдром постуральной ортостатической тахикардии – имеет четкие критерии верификации: увеличение частоты сердечных сокращений на 30 ударов в минуту или более через 5-10 минут после перехода из горизонтального положения в вертикальное при отсутствии ортостатической гипотензии [27]. Этот синдром может сопровождаться одышкой, болями в груди, различными вегетативными проявлениями [38, 93, 142, 172].

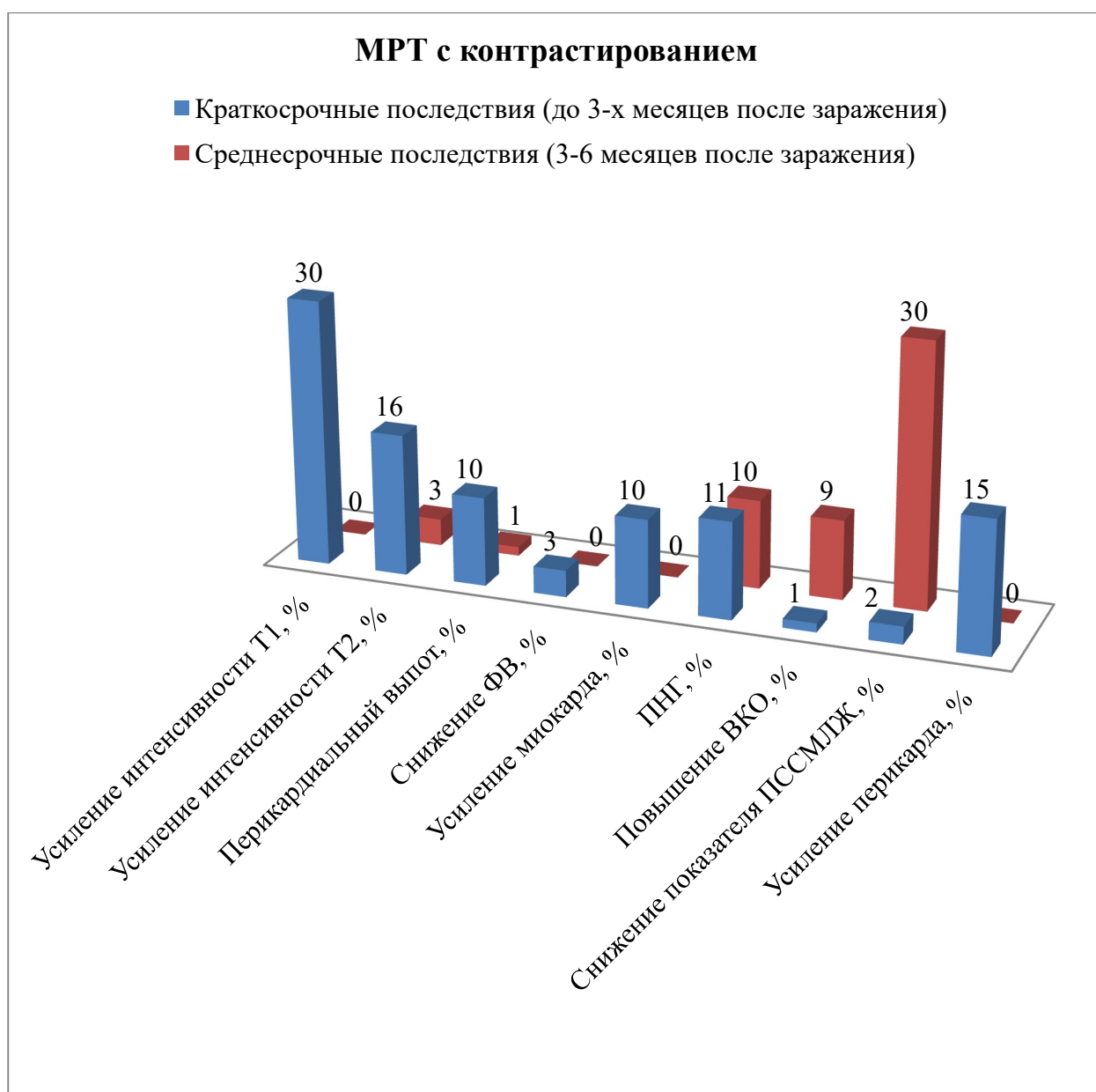
Чтобы показать сложность проблемы эпидемиологии постковидного синдрома, приведем сравнение двух исследований со сходным размером выборки ($n = 201$ против $n = 238$), продолжительностью наблюдения (3 против 4 месяцев), дизайном исследования (когортный). В обоих исследованиях рассматривались только подтвержденные случаи COVID-19 и госпитализированные пациенты, оба исследования имели хорошо продуманный дизайн с незначительными различиями в методологии. При этом распространенность одышки в первом составляла 87,1 %, во втором – 5,5 %, распространенность болей в груди в первом – 73,1 %, во втором – 0,4 % случаев [130, 149]. Подобным образом результаты большинства исследований значимо различались по показателям частоты некоторых или всех оценивавшихся симптомов. Если добавить к этому различия по определению сроков начала постковидного синдрома, этническим особенностям, полу и возрасту, тяжести течения острой фазы инфекции, наличия сопутствующей патологии, то ситуация становится еще более запутанной. Эпидемиологические данные в отношении других кардиологических жалоб тоже варьировали в значительной степени: усталость – 1,0-93,9%, тахикардия – 4,8-57,7%, головокружение – 2,6-49,6% случаев [90].

Среди объективных методов исследования сердечно-сосудистой системы наиболее точным и чувствительным является МРТ с контрастированием. Для этого метода диагностики существует несколько специфических феноменов, позволяющих выявлять патологические изменения в сердце. Увеличение интенсивности сигнала миокарда на T1-взвешенных изображениях указывает на усиление регионарного кровотока (rubor), выявляемое благодаря более быстрому, чем в норме, распределению контрастного вещества в интерстиции. Повышение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях обозначает отек миокарда (tumor), так как свободная вода в миокарде пролонгирует время релаксации T2. Позднее накопление гадолиния указывает на фиброз или некроз миокарда [152]. Диагностика миокардита основывается на наличии 2-х из 3-х критериев (Lake Louise Criteria): усиление интенсивности сигнала T1, усиление интенсивности сигнала T2 и позднее накопление гадолиния. Определение внеклеточного объема отражает объемную долю сердечной ткани, которая не занята клетками: отек, фиброз, наличие амилоидоза или других инфильтративных заболеваний [7]. Показатель глобальной продольной деформации (global longitudinal strain) миокарда левого желудочка отражает усреднённую степень систолического укорочения левого желудочка по длинной оси. Он характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью при оценке систолической функции левого желудочка по сравнению с фракцией выброса, лучше предсказывает неблагоприятный исход [23, 164]. Обычно его определяют с помощью ЭхоКГ, но возможна оценка и при МРТ сердца [88].

Данные, полученные при проведении МРТ с контрастированием, в значительной степени варьировали: а) частота повышения T1 у взрослых пациентов, перенесших COVID-19, от 0% до 73%; б) частота повышения T2 от 0% до 60%; в) позднее накопление гадолиния от 4% до 100% [38, 113]. Данные о патологических изменениях ЭхоКГ также существенно различались в отдельных исследованиях: дисфункция левого желудочка встречалась в 0-18%, дисфункция правого желудочка – в 0-14%, перикардальный выпот – в 0-6% случаев [90, 114]. Данные ЭКГ пациентов через 6 месяцев после COVID-19 оказались сопоставимыми с полученными в контрольных группах, отражали наличие сопутствующей патологии, не давали какой-либо новой информации в отношении поражения сердца в постковидный период [114]. В настоящее время нет опубликованных исследований о роли холтеровского мониторирования ЭКГ в диагностике пациентов с постковидным синдромом [114]. Если рассматривать отдельные нозологические единицы, то частота встречаемости миокардита в post-COVID составляет от 0 до 3% [90, 114], аритмий сердца – более 1% [90], впервые диагностированной артериальной гипертензии – 1,3% случаев [90]. Риск декомпенсации хронической СН после острой фазы COVID-19 возрастает в 2-4 раза, риск суммы основных неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий (СН, ИМ, инсульт и угрожающая аритмия сердца) увеличивается примерно в 5 раз [114].

При анализе литературы обращает внимание систематический обзор M.S. Ramadan и соавт. [50]. Эта работа отличается продуманным дизайном, тщательным отбором данных по риску предвзятости, большим количеством клинического материала (52609 пациентов), наглядностью его представления, включением результатов большинства методов исследования сердечно-сосудистой системы [50]. Некоторые итоги данного систематического обзора приведены на Рисунках 2 – 4.



Примечание: ВКО – внеклеточный объём, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПНГ – позднее накопление гадолиния, ПССМЛЖ – продольное систолическое сжатие миокарда левого желудочка, ФВ – фракция выброса

Рисунок 2 – Результаты МРТ сердца с контрастированием (собственный рисунок, адаптировано из [50])

Эхокардиография

- Краткосрочные последствия (до 3-х месяцев после заражения)
- Среднесрочные последствия (3-6 месяцев после заражения)

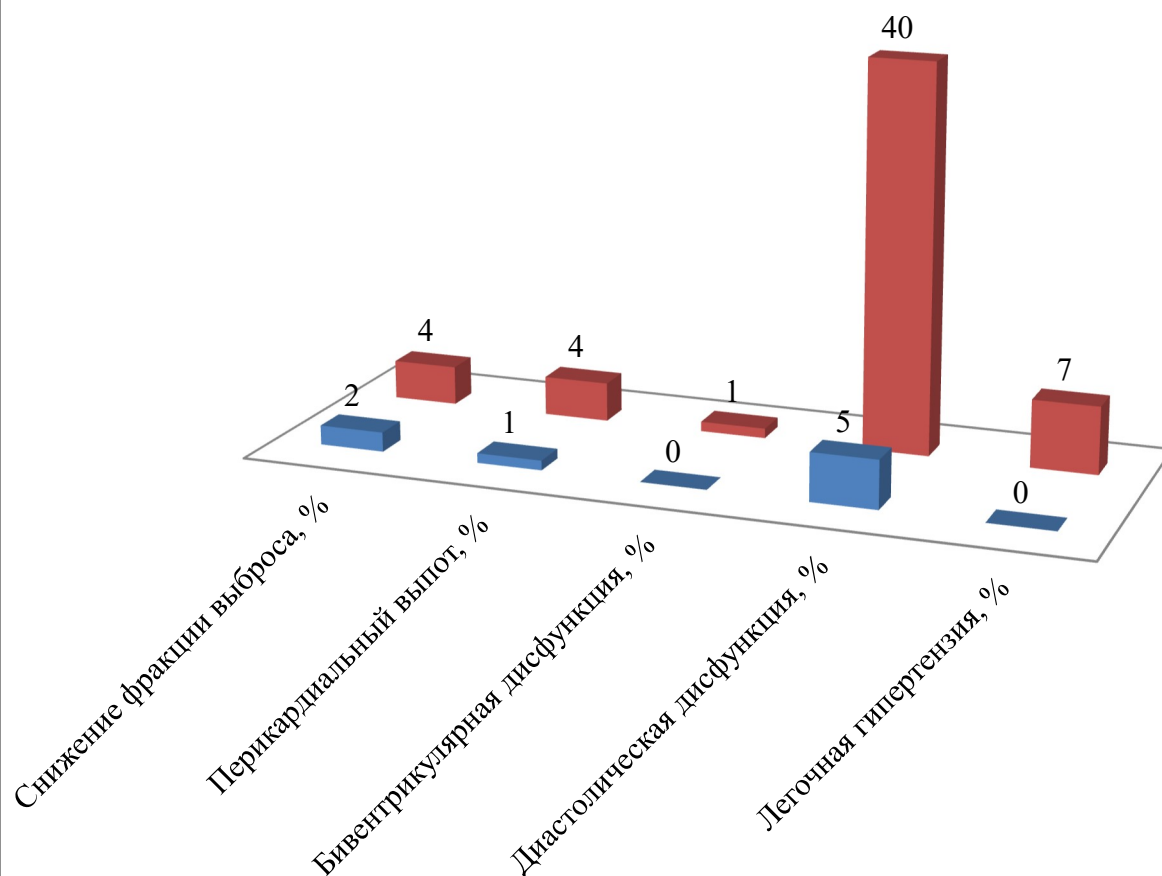
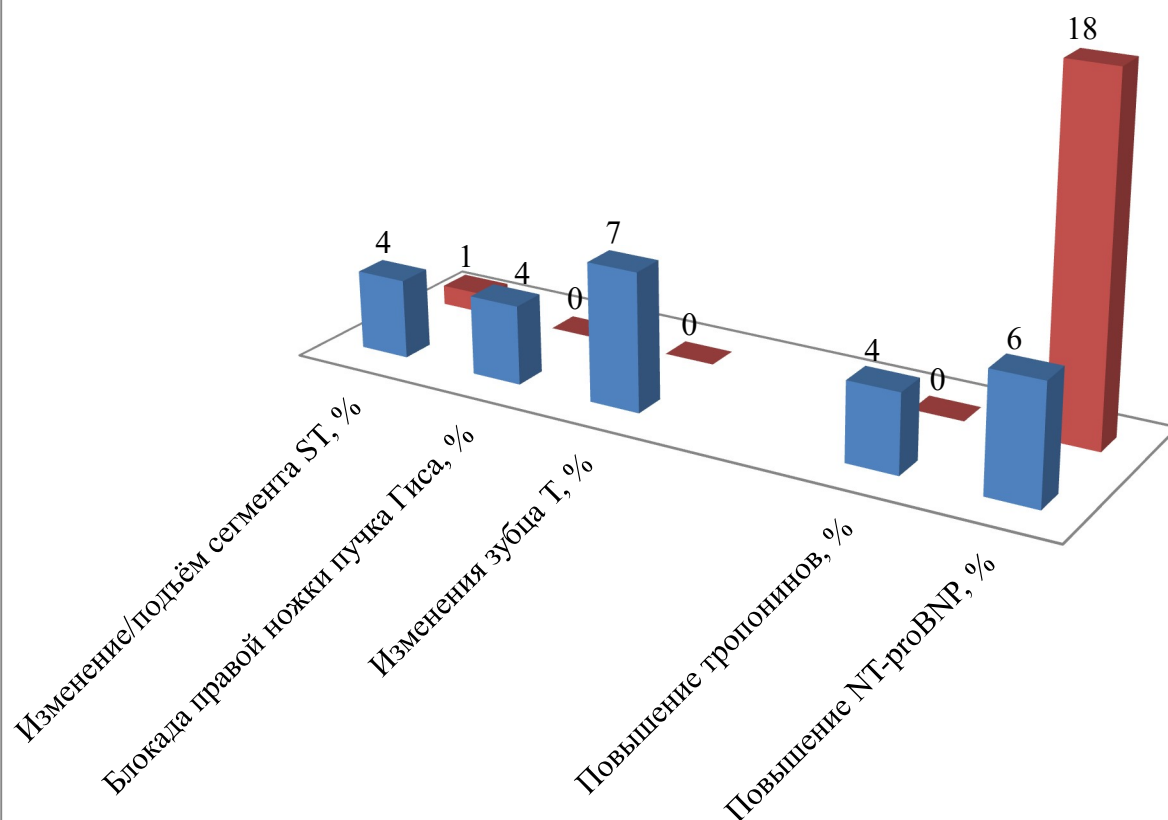


Рисунок 3 – Результаты ЭхоКГ (собственный рисунок, адаптировано из [50])

Электрокардиография и кардиомаркеры

- Краткосрочные последствия (до 3-х месяцев после заражения)
- Среднесрочные последствия (3-6 месяцев после заражения)



Примечание: NT-proBNP - N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

Рисунок 4 – Результаты ЭКГ и определения (собственный рисунок, адаптировано из [50])

Таким образом, в первые 3 месяца от начала COVID-19 наиболее характерны изменения параметров МРТ в виде отека и гиперемии миокарда, а также изменения перикарда (повышение T1, T2, усиление перикарда/миокарда, перикардальный выпот), ЭКГ (аномалии T-волны и сегмента ST), повышение уровня тропонина. Эти краткосрочные результаты могут указывать на активный воспалительный процесс в миокарде, о чем свидетельствует увеличение T1 и T2. Через 3-6 месяцев после перенесенного COVID-19 чаще встречались снижение показателя глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка и повышенный внеклеточный объем по данным МРТ, диастолическая дисфункция и легочная гипертензия по результатам ЭхоКГ, повышенный уровень NT-proBNP. Эти данные могут указывать на более позднее

развитие рубцевания и фиброза миокарда, субклинической дисфункции левого и правого желудочков и неишемической кардиомиопатии [50]. Примечательно, что наиболее дорогая и наименее доступная МРТ оказалась самым чувствительным методом диагностики. Полезная информация была получена и с помощью ЭхоКГ, тогда как ЭКГ, особенно через 6 месяцев, не помогала в диагностическом процессе.

В отечественной практике принята собственная схема диспансерного наблюдения и обследования пациентов, перенесших COVID-19. Любой гражданин старше 18 лет через 60 дней после выздоровления от коронавирусной инфекции имеет право на прохождение углубленной диспансеризации [10]. В план обследования сердечно-сосудистой системы для всех пациентов входят: анкетирование, осмотр врачом-терапевтом, измерение окружности талии, массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение артериального давления на периферических артериях и сатурации, определение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, глюкозы в крови, определение относительного или абсолютного сердечно-сосудистого риска, прохождение теста с 6-минутной ходьбой, регистрация ЭКГ в покое [11, 12].

Некоторые методы исследования проводятся для уточнения диагноза, который не был выставлен после прохождения первоначального обследования. ЭхоКГ показана в случае снижения сатурации в покое до 94% и ниже, а также по результатам проведения теста с 6-минутной ходьбой. Определение уровня Д-димера в крови рекомендовано пациентам, перенесшим среднетяжелую и выше форму COVID-19. С учетом результата этого теста, в случае необходимости, проводится дуплексное сканирование вен нижних конечностей [12]. Уровень гликированного гемоглобина в крови определяют у людей с подозрением на сахарный диабет по назначению врача-терапевта. Проводится дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий у мужчин в возрасте 45-72, у женщин – 54-72 года при наличии комбинации трех факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний: повышенный уровень артериального давления, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела или ожирение. Оно также выполняется по направлению врача-невролога при впервые выявленном указании или подозрении на ранее перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения у людей в возрасте от 65 до 90 лет, не находящихся по этому поводу под диспансерным наблюдением [11]. И, хотя один из указанных выше регламентирующих документов был рассчитан на 2022-2023 годы [12], в последней версии клинических рекомендаций по коронавирусной инфекции COVID-19 (19 версия от 27.05.2025) продолжают ссылаться на него [15].

1.2.3 Возможности коррекции

Эксперты Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании предлагают для коррекции симптоматики в постковидном периоде использовать действующие местные национальные руководства по той патологии, которая была выявлена. Это обосновывается тем, что доказанных фармакологических способов лечения самого постковидного синдрома не существует [76]. Другие авторы также предлагают различные варианты симптоматического лечения в соответствии с клиническими рекомендациями [31, 126].

Одно из наиболее значимых сердечно-сосудистых проявлений постковидного синдрома – синусовая тахикардия. Для ее коррекции показаны физические упражнения в лежачем или полужаком положении, учитывая риск синдрома постуральной ортостатической тахикардии, с постепенным увеличением интенсивности нагрузок и переходом к вертикальному положению тела [27]. Также показана солевая (1-2 чайные ложки поваренной соли в сутки) и волемическая (до 3-х литров жидкости в сутки) нагрузка [27]. При наличии симптомов ортостатической непереносимости показаны бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ивабрадин, флудрокортизон, мидодрин [27, 142].

Медикаментозная коррекция боли в грудной клетке зависит от вызвавшей её причины. Неишемические боли могут возникать из-за воспаления плевральных листков, либо реберных хрящей. В этом случае показаны нестероидные противовоспалительные средства в течение 1-2 недель. В случае необходимости может добавляться низкая доза колхицина. Если подозревают эндотелиальную дисфункцию, целесообразно назначение блокаторов кальциевых каналов, нитратов длительного действия и/или ранолазина. При наличии атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы препаратами базисной терапии являются статины и аспирин [27]. Для коррекции одышки используется такой же комплекс упражнений, как для лечения синусовой тахикардии [27, 87].

В рекомендациях экспертов Всемирной организации здравоохранения указывается на необходимость создания многопрофильных реабилитационных бригад для обеспечения выздоровления пациентов после COVID-19. При этом упоминаются, в основном, немедикаментозные методы коррекции [5]. Эти же положения представлены в отечественных рекомендациях по реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции [1].

Существует множество гипотез патогенеза с неопределенным по значимости вкладом в развитие патологического процесса после COVID-19. Учитывая тот факт, что исследования на молекулярном уровне дают аргументы в пользу разных механизмов, особое значение приобретет поиск корреляций между повреждением различных органов и систем. Подобные

взаимосвязи помогут определить вклад системных, "неврологических" и "кардиальных" гипотез. Из знания механизмов складываются представления о коррекции той или иной патологии. Например, исходя из иммунологической концепции патогенеза, для лечения постковидного синдрома предлагаются глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты [107, 172]. Успешные разработки в данном направлении потенциально способны решить проблему post-COVID.

Знание эпидемиологических данных помогает прогнозировать количество пациентов с post-COVID, соответственно, и количество сил и средств медицинской службы, которые могут потребоваться. Исходя из этого, рассчитывают необходимую материальную базу, количество исследований в конкретных условиях, для конкретной популяции, с учетом доступности разнообразных диагностических методик на данной территории.

Большинство исследователей кардиологической патологии, вызванной COVID-19, учитывая ограниченное количество наблюдавшихся пациентов, использовали дорогие и малодоступные методы диагностики. При диспансерном наблюдении всей популяции перенесших COVID-19 недоступность широкого использования некоторых методов исследования становится значимой общемировой проблемой. Отечественные программы нацелены на переболевших тяжелыми формами COVID-19, но накопленные данные подтверждают возникновение кардиологических нарушений у бессимптомных и легко переболевших пациентов [43, 50]. Современный вариант программы диспансеризации трудно назвать окончательным, поскольку возникают вопросы относительно объема обследования пациентов. Поэтому целесообразны научные проекты, позволяющие выстроить обоснованную этапную систему диспансерного наблюдения после COVID-19 с учетом наиболее чувствительных методов, проводимых в оптимальные для этого сроки у наиболее уязвимых групп населения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Общий дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения (ГБУЗ) "Специализированная клиническая инфекционная больница" города Краснодара (главный врач – кандидат медицинских наук Зотов Сергей Викторович), кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. На базе стационара в марте 2020 года был развернут ковидный госпиталь для оказания медицинской помощи в острый период коронавирусной инфекции COVID-19. Для проведения исследования были отобраны 500 медицинских карт стационарного больного пациентов с диагнозом U 07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (полимеразная цепная реакция (ПЦР) +), находившихся на лечении с сентября по декабрь 2020 г. Форма заболевания – тяжелая или среднетяжелая, согласно критериям Временных методических рекомендаций "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19", актуальным на момент госпитализации. Секвенирование генома вируса не проводилось, но по времени заражения можно предположить, что у всех пациентов был Уханьский вариант SARS-CoV-2, клэйда G. Терапия заболевания включала в себя противовирусные средства (лопиновир/ритонавир, гидроксихлорохин, интерферон-бета), антибактериальную терапию (азитромицин, цефтриаксон, левофлоксацин), упреждающую противовоспалительную терапию (глюкокортикостероиды, барицитиниб, олокизумаб, левилимаб, тоцилизумаб, сарилумаб), профилактику тромбоэмболических осложнений (гепарин в профилактической дозировке подкожно), оксигенотерапию. Выбор терапии зависел от тяжести состояния, производился в соответствии с критериями, указанными во Временных методических рекомендациях.

Основная группа исследования – это 100 пациентов (44 пациента с тяжелой формой, 56 пациентов – среднетяжелой формой) через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, отобранных после анализа 500 медицинских карт стационарного больного на основании разработанных критериев включения и невключения. Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 18 до 60 лет;

- подтвержденный диагноз COVID-19 и госпитализация 6 месяцев назад в ковидный госпиталь ГБУЗ "Специализированная клиническая инфекционная больница" города Краснодара (с наличием медицинской документации);
- степень тяжести острой коронавирусной инфекции по критериям временных методических рекомендаций – среднетяжелая, тяжелая формы;
- подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- возраст младше 18 и старше 60 лет;
- беременность, период лактации.
- отказ пациента от участия в исследовании.
- пациенты с тяжелой кардиальной патологией по данным анамнеза жизни – гипертоническая болезнь III стадии, перенесенный ИМ, стенокардия напряжения, хроническая СН, фибрилляция предсердий, постмиокардитический кардиосклероз, первичные и вторичные кардиомиопатии, тяжелые врожденные и приобретенные пороки сердца, острый/подострый/хронический перикардит.

Пациенты основной группы проходили обследование и лечение по поводу последствий коронавирусной инфекции COVID-19 в дневном стационаре ГБУЗ "Специализированная клиническая инфекционная больница" города Краснодара, с оформлением медицинских карт стационарного пациента, с диагнозом: В 94.8 Отделенные последствия других уточненных инфекционных и паразитарных болезней (постковидный синдром).

В дальнейшем, из основной группы случайным образом были отобраны 20 пациентов для обследования через 6 месяцев (12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции) для определения динамики изменений в сердечно-сосудистой системе на основании данных ЭхоКГ.

Контрольную группу составляли 30 условно здоровых пациентов, обследованных тем же врачами на том же ультразвуковом аппарате в 2019 году. Таким способом удалось полностью исключить возможность перенесенной недиагностированной коронавирусной инфекции COVID-19. Пациенты контрольной группы были отобраны согласно тем же критериям включения (кроме перенесенной инфекции COVID-19) и невключения, что и для основной группы. Причиной обследования данного контингента было участие в нескольких других исследованиях в качестве контрольной группы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 5.

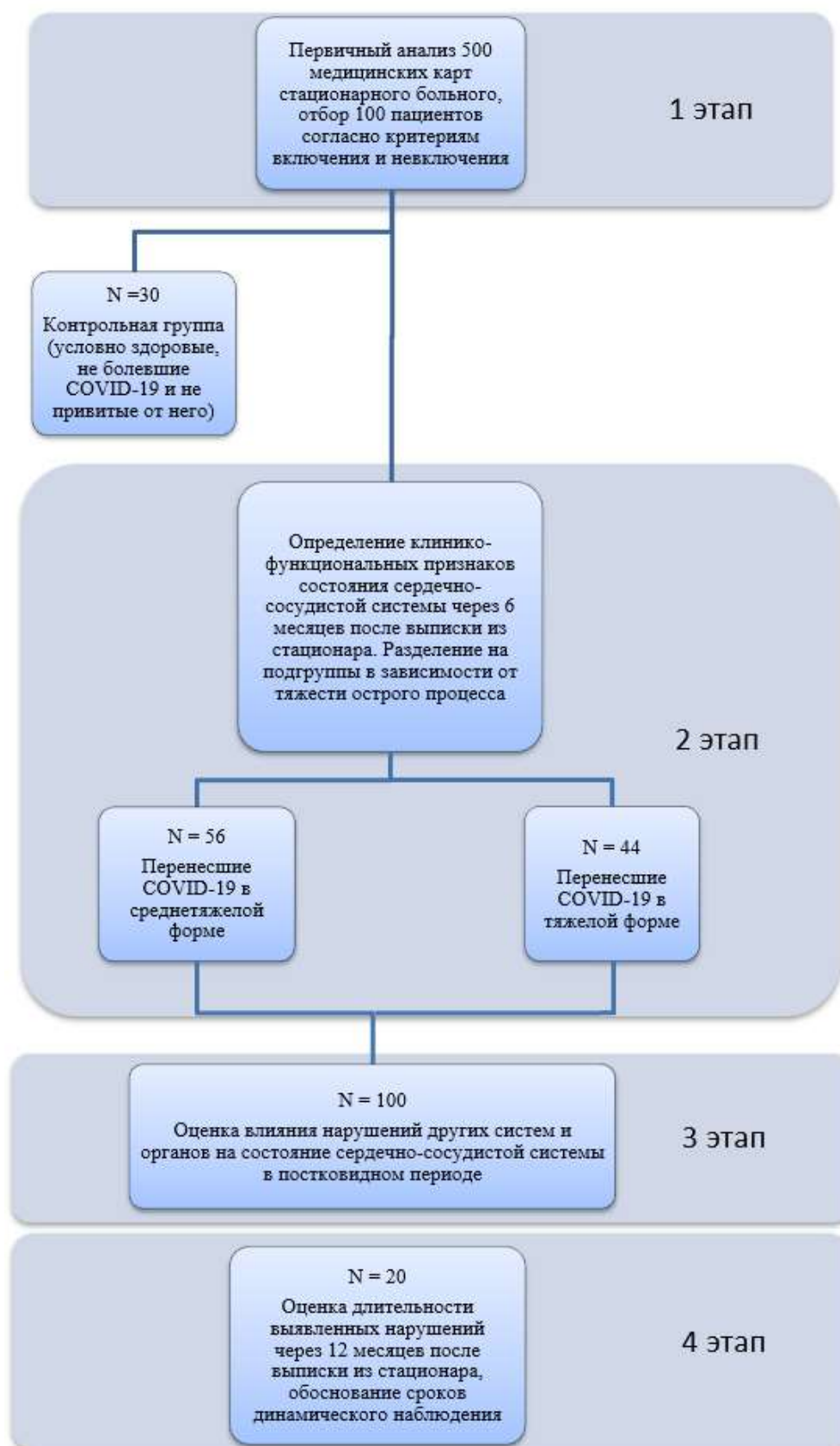


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Перед проведением исследования было получено одобрение Независимого Этического Комитета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 102 от 01.10.2021), подтверждающего отсутствие нарушений правил, установленных международными регламентирующими документами.

2.2 Общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

2.2.1 Общеклиническое обследование

Общеклиническое обследование включало сбор жалоб (анкетирование с последующим опросом), сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальные методы исследования.

Для облегчения оценки субъективного статуса пациентов, после изучения источников по данной проблеме, нами была разработана анкета (Рисунок 6). После анкетирования во всех случаях проводился опрос с целью уточнения жалоб, оценки правильности понимания пациентами медицинской терминологии, предоставления возможности задать вопросы врачу по неясным темам.

Алгоритм физикального обследования сердечно-сосудистой системы был взят из паспорта экзаменационной станции "Физикальное обследование пациента (сердечно-сосудистая система)", предназначенного для первичной специализированной аккредитации специалистов. Оцениваемые параметры указаны на Рисунке 7.

Для оценки вегетативного статуса и обнаружения функциональных расстройств сердечно-сосудистой системы всем пациентам проводилась ортостатическая проба. Методика ее проведения и оценка представлены на Рисунке 8.

ФИО	
Пол	
Возраст (полных лет)	
Вес	
№ истории болезни и период, когда находился в стационаре	
Перечислите Ваши хронические заболевания	
Перечислите лекарственные препараты, которые принимаете на постоянной основе	
Поставьте "+", если в течение 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции впервые возникли указанные ниже симптомы, или поставьте "V", если они сохранялись с момента нахождения в стационаре (если жалобы были до заболевания - знаки не ставить).	
Нарушение сна	
Потливость	
Снижение слуха	
Шум в ушах	
Головные боли	
Повышение температуры (указать до каких цифр)	
Раздражительность	
Подавленное настроение	
Обморочные состояния	
Снижение кратковременной памяти	
Снижение долговременной памяти	
Тремор (дрожь)	
Снижение работоспособности	
Нарушение внимания	
Нарушение координации	
Судороги	
Парестезии	
Онемение	
Изменение обоняния	
Изменение структуры ногтевых пластин	
Выпадение волос	
Сухость кожи	
Снижение массы тела (на сколько килограмм)	
Повышение массы тела (на сколько килограмм)	
Снижение аппетита	
Повышение аппетита	
Артралгии	
Миалгии	
Сыпь	
Кашель	
Насморк	
Изменение мочеиспускания	
Тошнота	
Изжога	
Боли в животе	
Нарушения стула	

Поставьте "+", если в течение 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции впервые возникли указанные ниже симптомы, или поставьте "v", если они сохранялись с момента нахождения в стационаре (если жалобы были до заболевания - знаки не ставить).	
1) Утомляемость	
Нет нарушений (отсутствуют, ничтожные, 0-4%)	
Легкие нарушения (слабые, 5-24%) - снижение толерантности к интенсивным нагрузкам (значительно превышающие повседневные)	
Умеренные нарушения (средние, 25-49%) - ограничение активности, превышающей повседневную (незначительно превышающие повседневную)	
Тяжелые нарушения (высокие, 50-95%) - нарушение повседневной и минимальной активности	
Абсолютные нарушения (полные, 96-100%) - ограничение любой активности	
2) Одышка - субъективное ощущение нарушения дыхания (нехватка воздуха, недостаточный вдох, стеснение или заложенность в груди, прилагание усилий чтобы дышать)	
0 – одышка только при энергичной физической нагрузке	
1 – одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или подъеме на небольшую возвышенность	
2 – одышка при ходьбе с ровесником; из-за одышки вынужден останавливаться при ходьбе по ровной местности в своем обычном темпе	
3 – останавливаюсь из-за одышки через 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности	
4 – из-за одышки не выхожу из дома; одышка при одевании и раздевании	
А - трудно сделать вдох	
Б - трудно сделать выдох	
В - одновременные затруднения вдоха и выдоха	
3) Отеки	
А - не отмечал	
Б - на лице	
В - на нижних конечностях:	
- на одной нижней конечности	
- на обеих нижних конечностях:	
* одинаковые с двух сторон	
* неодинаковые с двух сторон	
Г - другое расположение отеков: _____	
4) Тахикардия - частота пульса более 90 в минуту	
- не отмечалась	
- ощущал, но подсчет пульса не вел	
- считал пульс или фиксировал аппаратным способом (пульсоксиметр, тонометр, фитнес-браслет)	
* максимально зафиксированная частота пульса в покое _____ (написать число)	
А - возникала на фоне небольшой/умеренной физической активности	
Б - возникала в покое	
В - возникала при переходе из горизонтального положения в вертикальное	
5) Ощущение сердцебиения - ощущение усиленных и учащенных сокращений сердца	
- не возникало	
- возникало в покое	
- возникало после интенсивной физической активности	
- возникало после эмоционального напряжения	
- возникало после употребления кофе/крепкого чая	
- возникало после курения	
- другой вариант: _____	

6) Головокружение	
- ощущается как (подчеркнуть нужное): ощущение вращения окружающих предметов; ощущение вращения; ощущение падения и наклона; ощущение раскачивания собственного тела в определенном направлении; ощущение неустойчивости, проваливания, общей слабости; ощущение "легкого опьянения"; "предобморочное" состояние; предчувствие падения; шаткость, неуверенность при ходьбе	
* возникало в покое, без видимых причин	
* возникало при любом движении головы	
* возникало при переходе из горизонтального положения в вертикальное	
* возникало при физической нагрузке	
* возникало во время приступов тахикардии, "перебоях в сердце", колебаниях артериального давления	
* другая причина _____	
7) Боли в груди	
А - не беспокоят	
Б - где расположены: _____	
В - после чего возникают: _____	
Г - сколько длятся (в минутах, примерный промежуток): _____	
Д - какие по характеру (ноющие, колющие, давящие и др.): _____	
Е - куда отдают (в руку, позвоночник, по межреберью и др.): _____	
Ж - что убирает боли (нитроглицерин, состояние покоя, обезболивающее и др.): _____	
8) Повышение артериального давления	
- периодически измерял, не беспокоит	
- не измеряю артериальное давление	
- до коронавирусной инфекции выставляли диагноз - гипертоническая болезнь/артериальная гипертензия - да/нет (отметить нужное)	
- диагноз - гипертоническая болезнь/артериальная гипертензия - выставляли после коронавирусной инфекции - да/нет (отметить нужное)	
- за последние полгода увеличил количество/дозировки принимаемых препаратов для снижения артериального давления - да/нет (отметить нужное)	
- артериальное давление повышается до 159/99 мм рт. ст.	
- артериальное давление повышается до 179/109 мм рт. ст.	
- артериальное давление повышается более 180/110 мм рт. ст.	
9) "Перебои в работе сердца" - ощущение замирания, остановки сердца	
- когда возникает, после чего: _____	
- сколько времени длятся ощущения: _____	
- сопровождаются ли (отметить нужное): потливостью, страхом, головокружением, падениями, другие проявления _____	
- после чего проходит: _____	
Дата заполнения анкеты _____	

Рисунок 6 – Анкета

Осмотр

- Оценка цвета кожных покровов
- Оценка состояния пальцев рук
- Оценка состояния конъюнктив
- Оценка состояния слизистой ротовой полости
- Оценка состояния вен

Пальпация

- Оценка наличия капиллярного пульса
- Оценка наличия признаков венозного застоя
- Исследование артерий
- Оценка пульса на лучевых артериях и подсчет частоты дыхательных движений
- Оценка пульса на бедренных артериях
- Оценка наличия признаков коарктации аорты
- Исследование прекардиальной области
- Оценка наличия дефицита пульса
- Оценка наличия дополнительных пульсаций

Аускультация

- Сонных артерий
- В точках проекции аортального, пульмонального, митрального, трикуспидального клапанов
- В подмышечной области с целью выявления иррадации шума с митрального клапана
- Лёгких

Измерение артериального давления (по методике, рекомендованной ВОЗ)

Примечание: ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

Рисунок 7 – Алгоритм физикального обследования сердечно-сосудистой системы



Примечание: АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

Рисунок 8 – Ортостатическая проба: методика и интерпретация результатов

2.2.2 Лабораторное обследование

Каждому пациенту проводили следующие лабораторные тесты: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение уровней гормонов, онкомаркеров, базовая иммунограмма с определением иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента, фагоцитарной активности, биомаркеры повреждения миокарда, тест тромбоэластики.

Для общего анализа крови, исследования цитологических параметров иммунограммы набирали 3 мл венозной крови в вакуумную пробирку ACTI-FINE® с трикалиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты посредством пункции периферической вены. Общий анализ крови проводился аппаратным способом на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония). Определение лимфоцитов, несущих разные кластеры дифференцировки, проводили с помощью проточного цитофлуориметра Cytomics FC 500

(Beckman Coulter, США). Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли ручным способом – световая микроскопия после фиксации и окраски по Романовскому, использовали лабораторный штамм *Staphylococcus aureus*, считали 100 нейтрофилов в мазке. Определявшиеся показатели перечислены в таблице референтных значений (Таблица 1).

Для биохимического анализа крови, определения уровней онкомаркеров, гормонов, тропонина и натрийуретического пептида, антител к тиреопероксидазе и к SARS-CoV-2, биохимических параметров иммунограммы набирали 4 мл венозной крови после пункции периферической вены в вакуумную пробирку ACTI-FINE® с активатором свертывания. Определение параметров биохимического анализа крови биохимических параметров иммунограммы проводились на анализаторах AU 480 (Beckman Coulter, США), Konelab 20 (Thermo Fisher Scientific, США). Для выявления антител иммуноглобулинов класса М (IgM) и иммуноглобулинов класса G (IgG) к SARS-CoV-2 использовались тест системы: Вектор-Бест SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ Федеральной служба по надзору в сфере здравоохранения (РЗН) 2020/10389, Вектор-Бест SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ РЗН 2020/10388 (лицензия министерства здравоохранения Краснодарского края ЛО-23-01-014448 19 марта 2020 года). Определение остальных групп субстратов осуществлялось с помощью иммуноферментного анализатора Lazurite (Dynex Technologies, Inc., США). Исследовавшиеся показатели указаны в таблице референтных значений (Таблица 1).

Для коагулограммы и теста тромбодинамики забирали 3,6 мл венозной крови в вакуумную пробирку ACTI-FINE® с 3,8% цитратом натрия после пункции периферической вены. Параметры коагулограммы определялись на автоматическом коагулометре Sysmex CS-2000i (Sysmex Corporation, Япония). Тест тромбодинамики выполнялся с помощью диагностической лабораторной системы "Регистратор тромбодинамики Т-2" ("ГемаКор", Россия). Определяемые показатели перечислены в таблице референтных значений (Таблица 1).

Таблица 1 – Определяемые лабораторные показатели и их референтные значения

Лабораторный показатель	Референтные значения	Единицы измерения
Общий анализ крови		
Лейкоциты	5,0-10,0	$10^9/\text{л}$
Лимфоциты	1,3-4,0	$10^9/\text{л}$
Моноциты	0,15-0,7	$10^9/\text{л}$
Гранулоциты	2,5-7,5	$10^9/\text{л}$
Эритроциты	4,0-5,5	$10^{12}/\text{л}$

Продолжение Таблицы 1

Гемоглобин	120-174	г/л
Гематокрит	0,36-0,52	
Средний объём эритроцита	76-96	фл
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	27-32	пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	30-35	Мг/л
Ширина распределения эритроцитов		%
Тромбоциты	150-400	10 ⁹ /л
Тромбокрит		
Средний объём тромбоцитов	8-15	фл
Распределение тромбоцитов по объёму		%
Количество эозинофилов	0-0,7	10 ⁹ /л
Количество базофилов	0-0,1	10 ⁹ /л
Скорость оседания эритроцитов	0-19	Мм/ч
Лейкоцитарная формула		
Базофилы	0,0-1,0	%
Эозинофилы	2,0-5,0	%
Лимфоциты	25,0-40,0	%
Моноциты	3,0-7,0	%
Гранулоциты	50,0-75,0	%
Биохимический анализ крови		
Билирубин общий	3,4-20,5	Мкмоль/л
Билирубин прямой	0,0-4,3	Мкмоль/л
Аланинаминотрансфераза	5-40	Ед/л
Аспартатаминотрансфераза	5-40	Ед/л
Общий белок	64,0-83,0	г/л
Альбумин	35,0-50,0	г/л
Глюкоза	3,9-6,5	Ммоль/л
Мочевина	1,7-8,3	Ммоль/л
Креатинин	53-115	Мкмоль/л
Гамма-глутамилтрансфераза	3-55	Ед/л
Лактатдегидрогеназа	207-414	Ед/л
Креатинкиназа	25-200	Ед/л
Холестерин общий	3,1-5,2	Ммоль/л

Продолжение Таблицы 1

Триглицериды	0,45-1,8	Ммоль/л
Мочевая кислота	140-415	Мкмоль/л
Сывороточное железо	9,0-31,3	Мкмоль/л
Кальций	2,1-2,6	Ммоль/л
Натрий	135,-148,0	Ммоль/л
Калий	3,5-5,3	Ммоль/л
Хлор	97,0-107,0	Ммоль/л
С-реактивный белок	0,0-5,0	мг/л
Ревматоидный фактор	0-30	МЕ/л
Липопротеиды низкой степени плотности	2,2-4,1	Ммоль/л
Липопротеиды высокой степени плотности	0,77-2,1	Ммоль/л
Онкомаркеры		
Cancer Antigen 15-3	0-22	МЕ/мл
Cancer Antigen 19-9	0-37	МЕ/мл
Cancer Antigen 125	0-35	Ед/мл
Раково-эмбриональный антиген	0-55	мМЕ/л
Альфа-фетопротеин	0-14,4	МЕ/мл
Антиген нейрон-специфической енолазы	<13	нг/мл
Cancer Antigen 72-4	0-6	Ед/мл
Простат-специфический антиген	0-4	нг/мл
Гормоны		
Тиреотропный гормон	0,23-3,4	МЕ/мл
Свободный трийодтиронин	2,5-7,5	пмоль/л
Свободный тироксин	10-23,2	пмол/л
NT-proBNP	0-100	пг/мл
Иммунограмма		
Иммуноглобулин класса А	70-400	мг/дл
Иммуноглобулин класса М	40-230	мг/дл
Иммуноглобулин класса G	700-1600	мг/дл
С3-компонент комплемента	90-180	мг/дл
С4-компонент комплемента	10-40	мг/дл
Cluster of Differentiation 3 (Т лимфоциты)	48-80	%
Cluster of Differentiation 4 (Т хэлперы)	33-58	%

Продолжение Таблицы 1

Cluster of Differentiation 8 (Т киллеры)	11-36	%
Индекс Cluster of Differentiation 4/Cluster of Differentiation 8	1,25-2,50	
Cluster of Differentiation 19 (В-лимфоциты)		
Cluster of Differentiation 16 (Естественные киллерные-клетки)		
Фагоцитарное число *	5-10	%
Фагоцитарный индекс **	1,4-2,5	%
% фагоцитоза ***	50-70	%
% переваривания ****	60-86	%
Индекс переваривания *****	1,3-2	%
Коагулограмма		
Активированное частичное тромбопластиновое время	25-35	Сек
Протромбиновое время	12-18	Сек
Протромбиновый индекс	70-130	%
Международное нормализованное отношение	0,86-1,42	
Фибриноген	2,0-4,0	г/л
Тромбиновое время	14-21	Сек
Д-димер	0,0-0,5	Мг/л
Тест тромбодинамики		
T lag- время задержки начала образования сгустка	0,6-1,5	мин
V - скорость роста сгустка	20-29	мкм/мин
T sp - время появления спонтанных сгустков	>30	мин
Vi - начальная скорость роста сгустка	38-56	мкм/мин
V st - стационарная скорость роста сгустка	20-29	мкм/мин
CS - размер фибринового сгустка через 30 минут	800-1200	мкм
D - плотность сгустка	15000-32000	усл. ед.
Другие параметры		
Тропонин I методом иммуноферментного анализа	0-0,1	нг/мл
Антитела к тиреопероксидазе	0-30	Ед/мл
Примечание: * фагоцитарное число = среднее число фагоцитированных микроорганизмов / 1 "активный" нейтрофильный гранулоцит; ** фагоцитарный индекс = среднее число фагоцитированных микроорганизмов / 100 посчитанных нейтрофильных гранулоцитов; *** % фагоцитоза = % нейтрофильных гранулоцитов, поглотивших микроорганизмы / 100 посчитанных нейтрофильных гранулоцитов; **** % переваривания = число убитых бактерий / общее число фагоцитированных бактерий; ***** индекс переваривания = среднее число убитых бактерий / 100 посчитанных нейтрофильных гранулоцитов		

2.2.3 Инструментальное обследование

Каждому пациенту основной группы, участвовавшему в исследовании, проводилось инструментальное обследование в следующем объёме: пульсоксиметрия, тонометрия артериального давления на плече, регистрация ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, спирометрия, КТ органов грудной клетки.

Пульсоксиметрия проводилась неинвазивным способом посредством портативного пульсоксиметра LITTLE DOCTOR MD300C23 (Beijing Choice Electronic Technology Co., China) с поверкой, на безымянном пальце верхней конечности.

Измерение артериального давления проводилось с помощью механического тонометра AND UA-100 (AND, Япония) методом Короткова. Пациенты были проинформированы о необходимости воздержаться за 12 часов до исследования от приёма пищи, за 1 час – от приема кофе и крепкого чая, за 30 минут – от курения. Измерение проводилось после 15 минутного отдыха, в удобном положении сидя на стуле с прямой спинкой, трехкратно, с интервалом не менее 1 минуты, на обеих руках. Искомое артериальное давление – среднее от двух последних измерений, на руке с большими показателями.

ЭКГ регистрировали с помощью электрокардиографа ЭК12Т-01-"РД"/141 (ООО "НПП "МОНИТОР") в 12 общепринятых отведениях (3 стандартных, 3 однополюсных, 6 грудных) со скоростью движения ленты 25 мм/с и чувствительностью (масштабом) 10 мм/мВ, с продолжительностью синхронной регистрации 10 с. Регистрация проходила в положении лежа на кушетке, утром. Пациенты были проинформированы о необходимости воздержаться от употребления кофе, крепкого чая и энергетических напитков за 2 часа до исследования, от алкоголя – за 8 часов, от курения – за 30 минут, от тяжелой физической нагрузки – в течение 3-х часов. Расшифровка ЭКГ у всех пациентов (основная группа в острый период и через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) проводилась совместно с врачом-специалистом функциональной диагностики.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась аппаратом экспертного класса Samsung HS70a (Малайзия), секторальным датчиком 2-4 МГц по стандартной методике, рекомендованной американским эхокардиографическим обществом (Mitchell, C. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2019; Vol.32. №11. – P. 1-64. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.004. PMID: 30282592). Протокол эхокардиографии был специально разработан для проводимого исследования, параметры, регистрировавшиеся у пациентов, указаны на рисунке ниже (Рисунок 9). ЭхоКГ

выполнялась в М- и В-режимах с применением импульсно-волнового и цветного доплера. Исследование проводилось совместно с врачом-специалистом ультразвуковой диагностики у основной группы пациентов через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (2021) и у добровольцев из контрольной группы (в 2019 году).

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Специализированная клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края
Кабинет ультразвуковой диагностики

350015 г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина 204 тел. 8 (861) 255-45-69

Эхокардиографическое исследование

УЗ-аппарат: Samsung HS70a, секторальный датчик 2-4 МГц

Дата исследования: г.

Ф.И.О.:

Возраст:

Пол:

И/Б

Визуализация -

Площадь тела (Boyd) м², рост см, вес кг, ИМТ кг/м².

Аорта: корень аорты мм (норма до 40 мм), восходящий отдел аорты до мм (норма до 2,1–3,4 см, 1,3–1,7 см/м²). Стенки аорты - эхогенность. Дуга аорты мм (норма 2,0–3,6 см).

АО_ROOT инд см/м² (норма 1,4–2,6 см 1,2–1,4 см/м²).

Кольцо АК:

Створки Аортального клапана:

Амплитуда раскрытия АК: мм (норма более 15 мм). Максимальный градиент давления в аорте мм.рт.ст., максимальная скорость см/с, Средний градиент давления в аорте мм.рт.ст., средняя скорость см/с.

Максимальный градиент давления в ВТЛЖ мм.рт.ст., максимальная скорость см/с. Средний градиент давления в ВТЛЖ мм.рт.ст., средняя скорость см/с. Диаметр ВТЛЖ - мм. Площадь открытия АК см² (расчет по уравнению непрерывности струи) (норма 3–4 см²).

Регургитация на АК: . Количество створок - . Количество струй -

Vena contracta - мм

Vena contracta, мм/Диаметр ВТЛЖ, мм - (более 0.65 – тяжелая аортальная недостаточность)

Левый желудочек:

Полость ЛЖ (КДР) парастернально мм (норма 3,5–5,6 см, 2,3–3,1 см/м²), апикально мм (длинник норма до 6,3–10,3 см, 4,1–5,7 см/м²), КСР мм (поперечник норма 22–38 мм, 1,4–2,1 см/м², длинник норма 4,6–8,4 см).

КДР/м - (норма м - до 3,4 см/м, ж - до 3,3 см/м)

КДО ЛЖ (норма 35–75 мл/м²) - мл/м². КСО ЛЖ (норма 12–30 мл/м²) - мл/м².

КДР ЛЖ (норма 2,2–3,1 см/м²) - см/м². КСР ЛЖ (норма 1,4–2,1 см/м²) - см/м²

ИС (д) (норма 0.5–0.6) -

ИС (с) (норма 0.5–0.6) -

ОТС

Межжелудочковая перегородка (д) - мм (норма до 11 мм), МЖП (с) мм

СУМЖПс (норма 38–80%) - %

Задняя стенка ЛЖ (д) - мм (норма до 10 мм), ТЗЛЖ (с) мм.

СУЗСЛЖс (норма 38–80%) - %.

МЖП/ЗС -

Систолическая функция ЛЖ (ФВ) - % (норма более 50 % по Симпсону). ФВ по Тейнхольцу % (норма более 55%), КДО мл (норма м- 96–157 мл 58–76 мл/м²; ж - 59–138 мл, 48–74 мл/м²), КСО (норма м- 33–68 мл 22–32 мл/м²; ж - 18–65 мл, 19–33 мл/м²) мл, УО мл. ИУО мл/м². ФУ % (норма м- 27%–45%, ж - 25%–45%).

Локальная сократимость: видимые зоны гипокинеза.



ММЛЖ - г. ИММЛЖ - г/м² (норма м – до 115 г/м², ж – до 95 г/м²)
 ММЛЖ (ASE) - г. ИММЛЖ (ASE) - г/м^{2,7} (норма м – до <50 г/м^{2,7}, ж – <47 г/м^{2,7})

Левое предсердие:

Парастернальная позиция-мм (норма до 38 мм),
 Апикальная позиция- мм (норма до 38 х 50 мм),
 ОЛП/ППТм² (норма 16-28 мл/м²) – мл/м²
 Площадь ЛП - см² (норма менее 20 см²)
 Размер левого предсердия (объем ЛП/рост²) - (мл/м²) (норма м – до 18,5 мл/м², ж – до 16,5 мл/м²)
 LAind (норма 1.5-2.3 см/м²) – см/м².
 S/D легочных вен - (норма около 1)
 A_{dur} – A_{dur} (мсек) (норма до 20 мс)

Правый желудочек:

Полость ПЖ парастернально мм (норма до 30 мм), апикально КДР мм (норма до 41 мм), КСР мм, КДО ПЖ мл, КСО ПЖ мл, УО мл, ФУ %, ИУО мл/м². Стенка ПЖ мм (норма до 5 мм).
 RVind см/м². Систолическая функция ПЖ (норма 45-65% по Симпсону) - %.
 КДП ПЖ – см² (норма м – до 24 см², ж – до 20 см²)
 КСП ПЖ - см² (норма м – до 15 см², ж – до 11 см²)
 ИКДО ПЖ – мл/м² (норма м – 35-87 мл/м², ж – 32-74 мл/м²)
 ИКСО ПЖ – мл/м² (норма м – 10-44 мл/м², ж – 8-36 мл/м²)
 Индекс диастолической площади ПЖ (норма м – 5-12.6 см²/м², ж – 4.5-11.5 см²/м²) - см²/м²
 Индекс систолической площади ПЖ (норма м – 2.-7.4 см²/м², ж - 1.6-6.4 см²/м²) см²/м²
 ФИП ПЖ (норма 35-63%) – %
 КДР ПЖ/КДР ЛЖ - (норма менее 1, оптимально менее 0.67)

Правое предсердие:

Апикальная позиция- мм (норма до 38 х 50 мм),
 ОПП/м² (норма м - до 32 мл/м², ж – до 27 мл/м²) – мл/м²
 КСППП (норма менее 18 см²) – см²

Митральный клапан:

Створки - экзогенность. Е – см/с, А – см/с, Е/А= , АТ мс, DT мс, IVRT мс, IVCT мс, ET мс. Скорость движения фиброзного кольца МК (норма более 5.4 см/с) - см/сек. Скорость трансмитрального потока см/с, градиент давления мм.рт.ст.
 Регургитация МК: , по площади регургитации %.
 Em(e') (септ) - см/с (норма более 8 см/сек) Em(e') (лат) - см/с (норма более 10 см/сек)
 E/Em (среднее) - (норма менее 8)
 Индекс производительности миокарда ЛЖ (индекс Tei) - (норма 0.32-0.38)
 MAPSE, мм - мм
 PISA - см², EROA - см² RVOL - мл RF - %
 Vena contracta - мм

Трикуспидальный клапан:

Створки - экзогенность, движение. Скорость транстрикуспидального потока см/с, градиент давления мм.рт.ст. Максимальная скорость трикуспидальной регургитации см/с
 Регургитация ТК: , по площади регургитации %.
 Е – см/с, А – см/с, Е/А= АТ мс, DT мс, IVRT мс, IVCT мс, ET мс.. Скорость движения фиброзного кольца ТК (норма более 10.5 см/с) см/с.
 Vena contracta – мм
 Индекс производительности миокарда ПЖ (индекс Tei) - (норма при тканевой доплерографии — 0,38 ± 0,08)
 TAPSE, мм - мм (норма ≥ 1,7 см)
 PISA - см², EROA - см² RVOL - мл RF - %

Легочная артерия:

Диаметр ЛА: мм (норма 25 – 35 мм), не расширена/расширена. Правая ветвь ЛА – мм.
 Регургитация ЛА: . Систолическое давление в ЛА в покое до мм.рт.ст.
 Среднее давление заклинивания ЛА - мм.рт.ст.
 НППВ – мм (норма 15-25 мм), на вдохе спадается более, чем на %.

Полость перикарда: .

Плевральные полости: .

Заключение: .

Асс. Панченко Д.И.

Примечание: Ф.И.О. – фамилия, имя, отчество; И/б – история болезни; ИМТ – индекс массы тела; AO_ROOTind – индекс корня аорты; АК – аортальный клапан; ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка; ЛЖ – левый желудочек; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ИС – индекс сферичности; ОТС – относительная

толщина стенок; МЖП – межжелудочковая перегородка; СУМЖП – систолическое укорочение межжелудочковой перегородки; ТЗЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; СУЗСЛЖ – систолическое укорочение задней стенки левого желудочка; МЖП/ЗС – межжелудочковая перегородка/задняя стенка; ФВ – фракция выброса; УО – ударный объём; ИУО – индекс ударного объёма; ФУ – фракция укорочения; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ASE – методика Американского эхокардиографического общества; ОЛП/ППП – объём левого предсердия/площадь поверхности тела; ЛП – левое предсердие; LAind – индекс левого предсердия; S/D лёгочных вен – отношение пиковой систолической к пиковой диастолической скорости в легочной вене; Ardur – продолжительность диастолического ретроградного потока; ПЖ – правый желудочек; RVind – индекс правого желудочка; КДП – конечно-диастолическая площадь; КСП – конечно-систолическая площадь; ИКДО – индекс конечного диастолического объёма; ИКСО – индекс конечного систолического объёма; ФИП – фракционное изменение площади; ОПП – объём правого предсердия; ПП – правое предсердие; Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения желудочка; А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения желудочка; Е/А – соотношение пиковых скоростей кровотока в начале и в конце диастолы; АТ – время ускорения раннего трансмитрального (транстрикуспидального) диастолического потока; DT – время замедления скорости раннего диастолического наполнения; IVRT – период изоволюмической релаксации левого (правого) желудочка; IVCT – период изоволюмического сокращения левого (правого) желудочка; ET – общее время трансмитрального (транстрикуспидального) диастолического потока; МК – митральный клапан; Em (e') – ранний диастолический подъём основания левого желудочка; MAPSE – mitral annular plane systolic excursion; PISA – проксимальная зона регургитации; EROA – эффективная площадь отверстия регургитации; RVOL – объём регургитации; RF – фракция регургитации; ТК – трикуспидальный клапан; TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion; ЛА – лёгочная артерия; НПВ – нижняя полая вена

Рисунок 9 – Протокол трансторакальной ЭхоКГ у пациентов основной и контрольной групп

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек проводилось аппаратом экспертного класса Samsung HS70a (Малайзия), конвексным датчиком 1-5 МГц по стандартной методике в В-режиме с применением импульсно-волнового и цветного доплера. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось тем же аппаратом, линейным датчиком 7-12 МГц по стандартной методике (https://telemedai.ru/media/documents/10_metodika_provedeniya_uzi_shchitovidnoj_i_parashchitovidnyh_zhelez_u_vzrosly_PNt7kQf.pdf?ysclid=lnnhzgrlz8249434283) в В-режиме с применением импульсно-волнового, постоянно волнового и цветного доплера. Исследование проводил ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Кубанского государственного медицинского университета Панченко Дмитрий Иванович.

КТ органов грудной клетки проводилась без контрастного усиления в спиральном режиме от уровня верхушек лёгких до уровня задних диафрагмальных синусов на аппарате Somatom go. Now (Siemens Healthineers, Германия). Количество срезов – 16, ширина детектора – 1,1 см (16 x 0,7 мм).

Спирометрию проводили с помощью спирографа MicroLab (CareFusion/Vyaire) с определением объёма форсированного выдоха за 1 с, форсированной жизненной ёмкости лёгких, соотношения объёма форсированного выдоха за 1 с к форсированной жизненной ёмкости лёгких.

2.3 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера и системы статистического анализа STATISTICA10 (StatSoft Inc. 2021, version 10, www.statsoft.com). Отношение рисков рассчитывали через онлайн-калькулятор. Для оценки мощности коэффициента корреляции Фи использовалась программная среда для статистической обработки данных "R-4.4.3" (2025, r-project.org).

Для всех рассчитываемых в исследовании параметров был выбран стандартный уровень значимости различий $p < 0,05$. Для всех количественных переменных определялась нормальность распределения признака с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении (параметрические данные) при необходимости охарактеризовать группу использовалось среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение, в противном случае (непараметрические данные) – медиана $\pm$ квартили.

В случае необходимости сравнения двух или более групп по одному количественному признаку кроме нормальности определялась однородность дисперсий между группами с помощью критерия Левена. В случае нормального распределения и однородности дисперсий между двумя группами использовался критерий Стьюдента (для независимых выборок), при несоблюдении одного из требований – U критерий Манна-Уитни (зависимые выборки по количественному критерию не сравнивались). В случае нормального распределения и однородности дисперсий между тремя группами использовался дисперсионный анализ Фишера, при несоблюдении одного из требований – дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Апостериорные сравнения для анализа Фишера проводились посредством критерия наименьшей значимой разницы, для анализа Краскела-Уоллиса – через сравнение средних рангов для всех групп. Графическое представление данных видов анализа проводилось с помощью категоризованных диаграмм размаха, для параметрических переменных – по схеме среднее/стандартное отклонение/1,96*стандартное отклонение, для непараметрических – по схеме медиана/квартиль (25-75%)/размах.

При сравнении категориальных переменных учитывались: связанность выборок, число ячеек в таблицах сопряженности, ожидаемое значение в каждой из ячеек. При анализе несвязанных выборок для таблиц сопряженности вида 2x2 определяли ожидаемое значение в любой из клеток: если оно было меньше 5, то использовали односторонний критерий Фишера, в противном случае – критерий χ^2 Пирсона. Если таблица сопряженности была большего формата, чем 2x2, то использовали критерий χ^2 Пирсона. Для связанных выборок использовался критерий Мак-Нимара. Визуализация данных осуществлялась с помощью 3М гистограмм, графиков взаимодействия частот.

Для оценки связи между двумя параметрами использовались: коэффициент корреляции Пирсона для количественных параметрических данных, коэффициент ранговой корреляции Спирмена для непараметрических количественных данных и для данных порядковой шкалы, для категориальных переменных пользовались коэффициентом корреляции Фи (при формате таблиц сопряженности 2x2) и коэффициентом Крамера V (при формате таблиц сопряженности более 2x2). При оценке полученного результата пользовались следующим правилом: коэффициент корреляции по модулю $\leq 0,25$ – слабая связь, от 0,25 до 0,75 – умеренная связь, коэффициент корреляции по модулю $\geq 0,75$ – сильная связь. Для визуализации данных строили диаграммы рассеяния, "карту цветов". Для расчета мощности коэффициента корреляции Фи использовали пакет "library (pwrss)" программной среды " R-4.4.3". Степень свободы для коэффициента корреляции Фи - 1, альфа = 0,05.

Отношение рисков рассчитывалось через онлайн-калькулятор (medstatistic.ru/calculators/calcrisk.html?ysclid=lnj0q1256y920151485) по стандартной методике, представленной на Рисунке 10. Для визуализации использовали диаграммы "форест плот".

		Результат, исход	
		Есть	Нет
Фактор риска	Есть (группа 1)	A	B
	Нет (группа 2)	C	D

$$OR = \frac{A / (A + B)}{C / (C + D)}$$

Рисунок 10 – Методика расчета отношения рисков

Во время работы с данными ЭхоКТ, после анализа таблиц сопряженности посредством сравнения трех групп с использованием критерия Пирсона были выявлены статистически значимые различия по четырем категориальным переменным. Так как эти отличия между разночисленными группами было трудно интерпретировать, то для таких показателей был проведен более наглядный анализ соответствий. Предварительно для его проведения была построена таблица частот, в которой строками были три группы, столбцами – категориальные переменные. По результатам данного анализа были построены одномерные графики. На единственную ось приходилось почти 99% общей инерции, то есть потеря информации практически отсутствовала. Квадраты косинусов для отдельных точек составляли 0,96-0,995, то есть все переменные давали оптимальную проекцию на единственную ось. Введение второго измерения значительно искажало содержание анализа в связи с неадекватно большим

разбросом данных при низкой информационной нагрузке (около 1% общей инерции). Изменения способа стандартизации не оказывали значимого влияния на результат анализа, так как взаиморасположение точек на графике относительно друг друга и "0" не менялись (в анализе стандартизация по профилю строк и столбцов).

Согласно целям исследования, возникла необходимость в проведении кластерного анализа для более детальной характеристики основной группы, разработки схем диспансерного наблюдения. Две категориальных переменных – диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ) 2-3 типов, диастолическая дисфункция правого желудочка (ДДПЖ) 2-3 типов, вошедших в анализ, предварительно были переведены в количественную шкалу посредством анализа соответствий. По результатам анализа соответствий на три координатные оси приходилось 100% общей инерции, через 3 координаты категориальные переменные без потери информации перекодировались в количественные. Далее все данные, вошедшие в кластерный анализ, были подвергнуты процедуре стандартизации для дальнейшей корректной обработки. С целью определения оптимального количества выделяемых групп была проведена кластеризация иерархическим методом (правило объединения: Метод Варда, метрика расстояния: Евклидово расстояние) с последующим построением графика "каменистой осыпи" (Рисунок 11). По полученным данным, с учетом выраженности падения расстояния объединения, выявлена целесообразность разбивки основной группы исследования на 3 кластера.

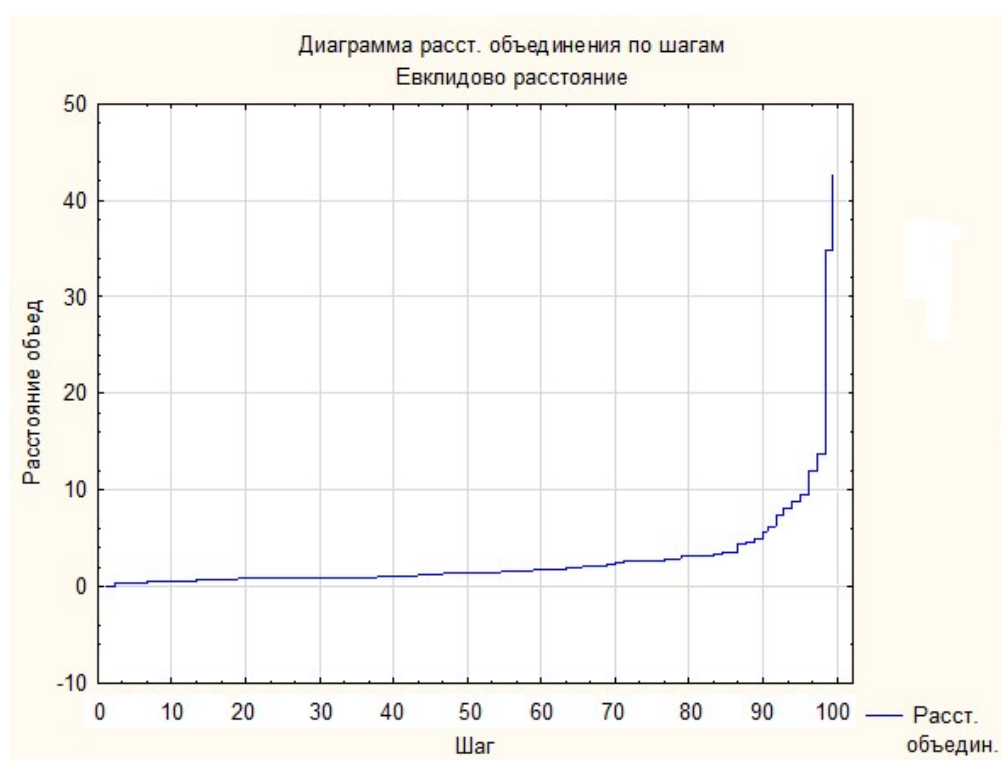


Рисунок 11 – График "каменистой осыпи" для определения числа кластеров, на которое целесообразно разбивать имеющуюся выборку

После проведения подготовительных мероприятий приступили к основному этапу – кластеризации методом К-средних. Результат анализа не зависел от способа выбора начальных центров кластера (максимизации расстояний между кластерами или основанного на постоянных интервалах), выдавая один и тот же результат. По данным дисперсионного анализа полученные кластеры статистически значимо отличались по всем признакам, положенным в основу разделения. Евклидовы расстояния между полученными группами: группы 1-2 – 1,18, группы 1-3 – 1,01, группы 2-3 – 1,19.

Процедура множественного регрессионного анализа проводилась после оценки предварительно построенной матрицы корреляций. Матрица выстраивалась согласно правилам, указанным выше: для параметрических данных использовался коэффициент корреляции Пирсона, для непараметрических – Спирмена. В анализ включались только переменные со статистически значимыми коэффициентами корреляции и подвергались процедуре множественного регрессионного анализа пошагового типа с исключением переменных. Анализ останавливали после того, как в модели оставались только статистически значимые "коэффициенты В", на основании которых и строили регрессионное уравнение. При анализе остатков распределение остатков было нормальным во всех случаях (по данным диаграмм остатков), на диаграмме рассеяния предсказанных значений (по оси X) и нестандартизованных остатков (по оси Y) данные за нелинейную связь не были получены ни в одном случае. Данные за наличие сериальной корреляции остатков также не были выявлены ни в одном случае согласно оценке статистики Дабина-Уотсона. P value для F-критерия Фишера $< 0,05$ во всех случаях, что указывало на значимость построенных регрессионных моделей.

Для логистической регрессии, после оценки предварительно построенных корреляционных матриц, отбирались переменные со статистически значимыми коэффициентами корреляции. Выбор коэффициента корреляции зависел от нормальности распределения данных. Затем из модели логистической регрессии по очереди изымались показатели с наибольшим p-value Вальда до тех пор, пока не оставались только статистически значимые. Во всех случаях использовали метод оценивания – Розенброка + Квазиньютоновский, максимальное число итераций – 50, критерий сходимости – 0,0001, начальные значения для всех параметров – 0,1, начальный размер шага для всех параметров – 0,5. P-value χ^2 Пирсона для оценки значимости построенных моделей во всех случаях был $< 0,05$. Основные параметры для определения качества построенных моделей – процент верно предсказанных значений и отношение шансов. Распределение остатков во всех случаях было нормальным.

Для визуализации данных логистического регрессионного анализа использовали Receiver Operating Characteristic curve (ROC-кривые), построенные через модуль нейронных сетей. Тип анализа – классификация, стратегия построения нейронных сетей –

автоматизированные нейронные сети. Отбирались сети, полностью соответствовавшие по количеству правильно и неправильно классифицированных случаев. Характеристика конкретных нейросетей указана на таблице ниже (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика нейронных сетей, использованных для построения ROC кривых

Параметр нейронной сети	Гидроперикард > 5 мм у основной группы	ДДЛЖ 2-3 типов у основной группы	ДДПЖ 2-3 типов у основной группы	Гидроперикард > 5 мм у 3-его кластера
Тип нейросети	Многослойный персептрон	Многослойный персептрон	Многослойный персептрон	Радиальные базисные функции
Число входных нейронов	2	3	4	3
Число скрытых нейронов	10	6	9	6
Число выходных нейронов	2	2	2	2
Алгоритм обучения	BFGS 4	BFGS 10	BFGS 5	RBFT
Функция ошибки	Кросс энтропия	Кросс энтропия	Кросс энтропия	Кросс энтропия
Функция активации скрытых нейронов	Тождественная	Логистическая	Логистическая	Гауссиан
Функция активации выходных нейронов	Софтмакс	Софтмакс	Софтмакс	Софтмакс
Примечание: ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка, BFGS – Алгоритм Бройдена-Флетчера-Гольдфарба-Шанно, RBFT – Redundant Byzantine Fault Tolerance				

Для построения классификатора, определяющего отнесение пациента к тому или иному кластеру, использовали нейронные сети. Параметры для построения нейронной сети были

выбраны те же, что использовались для кластеризации. Далее с помощью модуля "Автоматизированные нейронные сети" построены 20 нейронных сетей по типу многослойного персептрона с сохранением пяти наилучших вариантов для анализа. При строительстве нейросетей использовались следующие параметры: количество скрытых нейронов от 3 до 5, функция ошибки – сумма квадратов или кросс-энтропия, функции активации для скрытых и выходных нейронов – логистическая или гиперболическая. Из полученных пяти нейросетей выбрана та, которая наилучшим образом решала поставленную задачу классификации (эффективность классификатора – 100%, ошибок нет). Параметры используемой нейросети указаны на Рисунке 12.

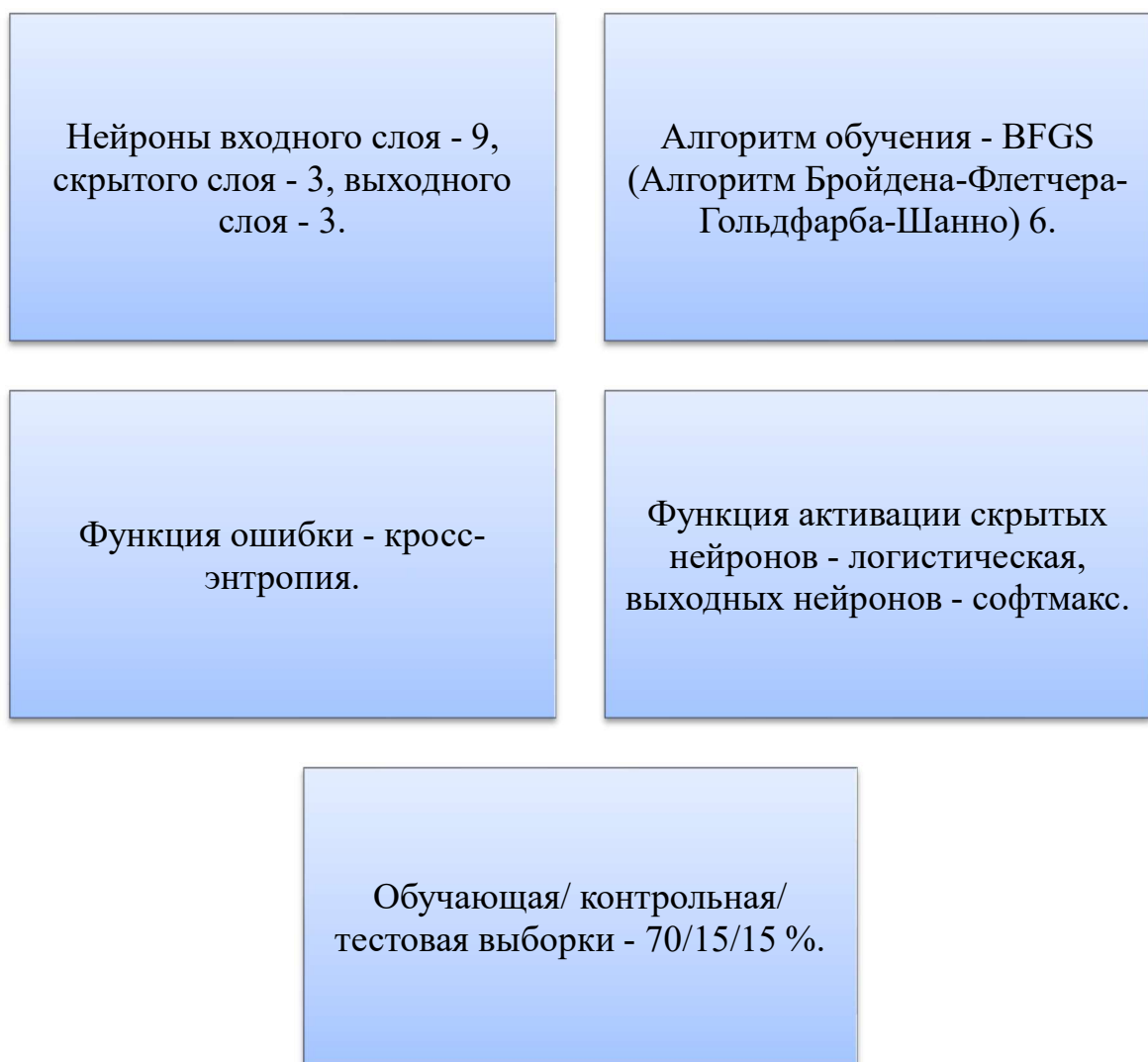


Рисунок 12 – Параметры нейронной сети, использованные для построения классификатора

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

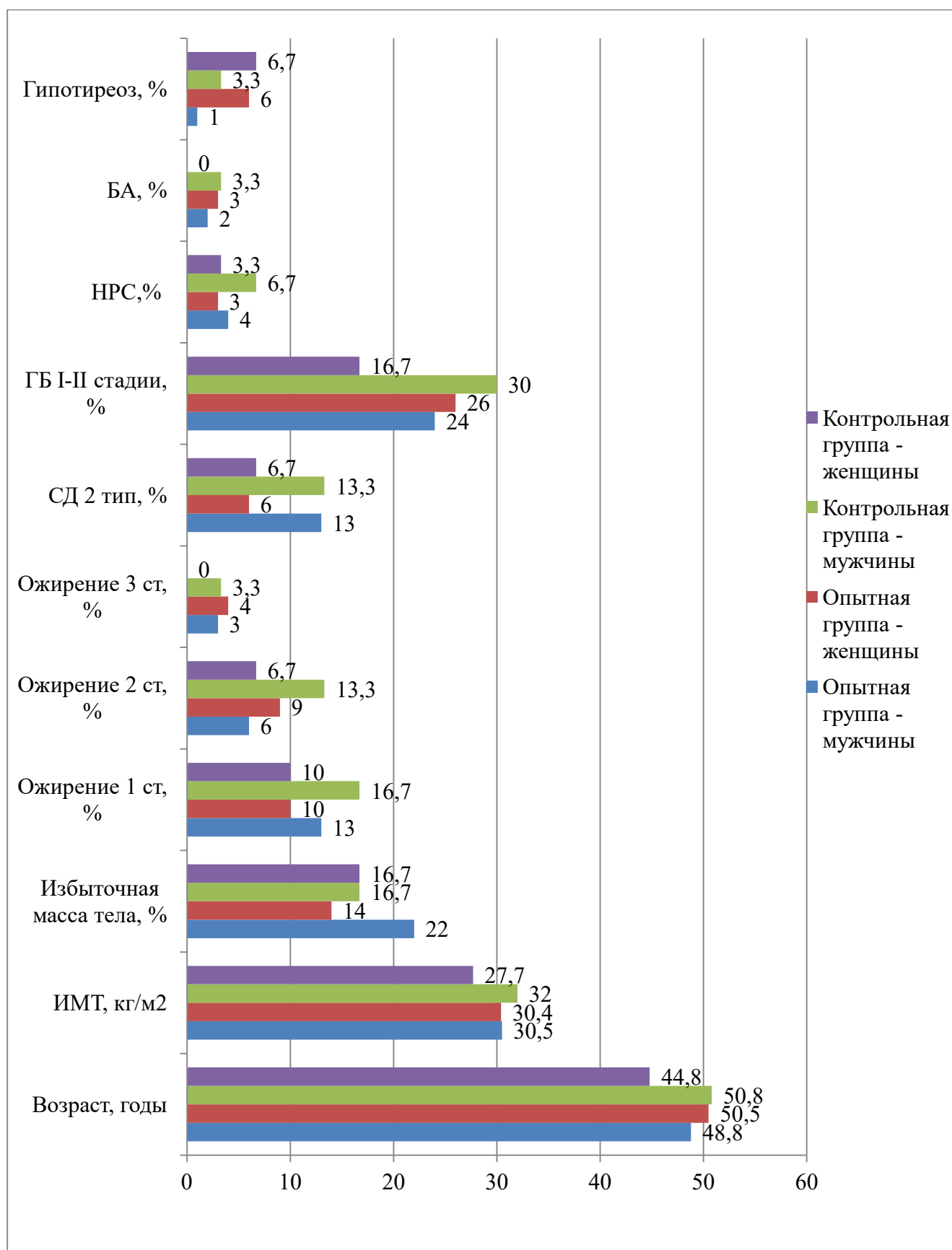
3.1 Характеристика исследуемых групп

В основную группу вошли 100 пациентов через 6 месяцев после выписки из ковидного госпиталя ГБУЗ "Специализированная клиническая инфекционная больница" города Краснодар, где они находились с диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции. Контрольную группу составляли 30 пациентов, обследованных до возникновения пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в 2019 году.

Основная и контрольная группы оказались сопоставимыми по половому и возрастному составу. По частоте сопутствующей патологии группы также не имели статистически значимых различий, что видно из Таблицы 3 и Рисунка 13.

Таблица 3 – Исходные характеристики пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Мужчины, %	49	50	0,79
Женщины, %	51	50	0,79
Возраст, годы	49,68 ± 8,48	47,92 ± 12,07	0,44
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 ± 5,9	29,9 ± 6,2	0,85
Избыточная масса тела, %	36	33,3	0,71
Ожирение 1 степени, %	23	26,7	0,92
Ожирение 2 степени, %	25	20	0,54
Ожирение 3 степени, %	7	3,3	0,58
Сахарный диабет 2 типа, %	19	20	0,91
Гипертоническая болезнь I-II стадий, %	50	46,7	0,86
Нарушение ритма сердца, %	7	10	0,86
Бронхиальная астма, %	5	3,3	0,83
Гипотиреоз, %	7	10	0,86



Примечание: БА – бронхиальная астма, НРС – нарушения ритма сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела

Рисунок 13 – Сопоставление основной и контрольной групп по полу, возрасту и сопутствующей патологии

3.2 Характеристика острой стадии коронавирусной инфекции COVID-19 у основной группы исследования

В исследуемой группе у 56 (56%) пациентов течение острого процесса характеризовалось как среднетяжелая форма согласно критериям временных методических рекомендаций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, актуальным на период госпитализации больных в ковидный госпиталь. У 44 пациентов (44%) была диагностирована тяжелая форма заболевания (Рисунок 14). По объёму поражения легочной ткани преобладала средняя распространенность (КТ-2, 25-50%) – 55 пациентов, значительная распространенность (КТ-3, 50-75%) отмечалась у 25 пациентов, минимальный объём (КТ-1, до 25%) – у 14 пациентов и субтотальное поражение (КТ-4, более 75%) – у 6 пациентов (Рисунок 15). Учитывая клиническую картину, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, возникла необходимость, согласно критериям актуальных на тот момент временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), во введении глюкокортикостероидов – 70 пациентам и генно-инженерных биологических препаратов – 55 пациентам.

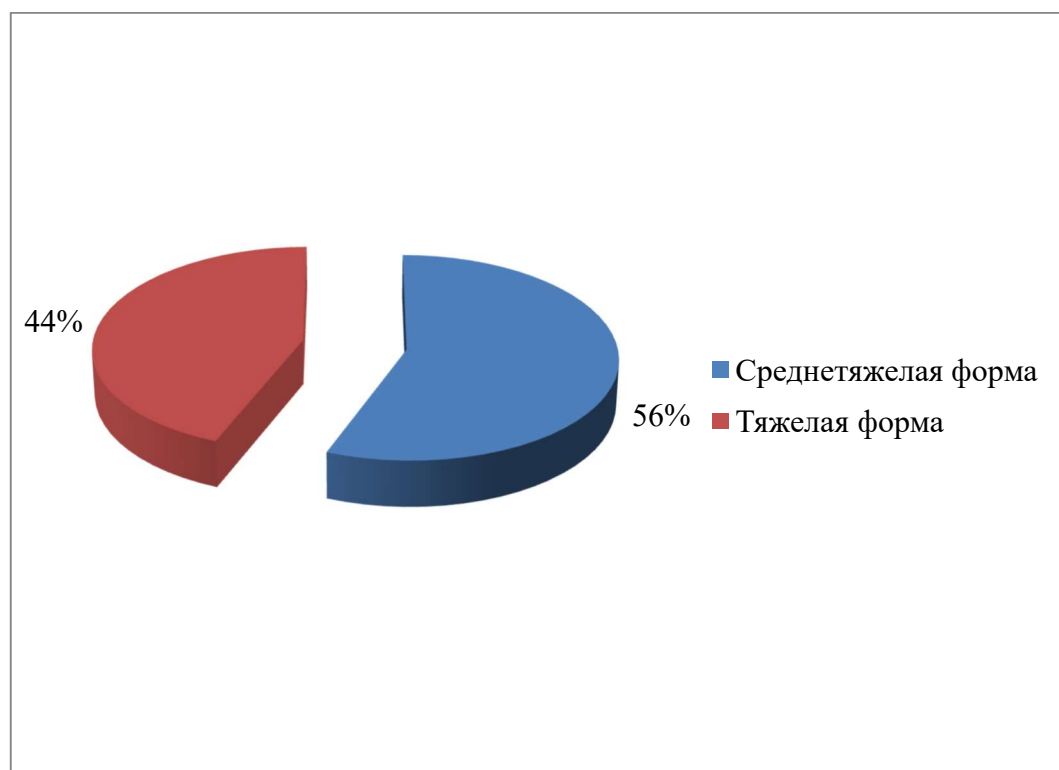


Рисунок 14 – Структура форм тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19

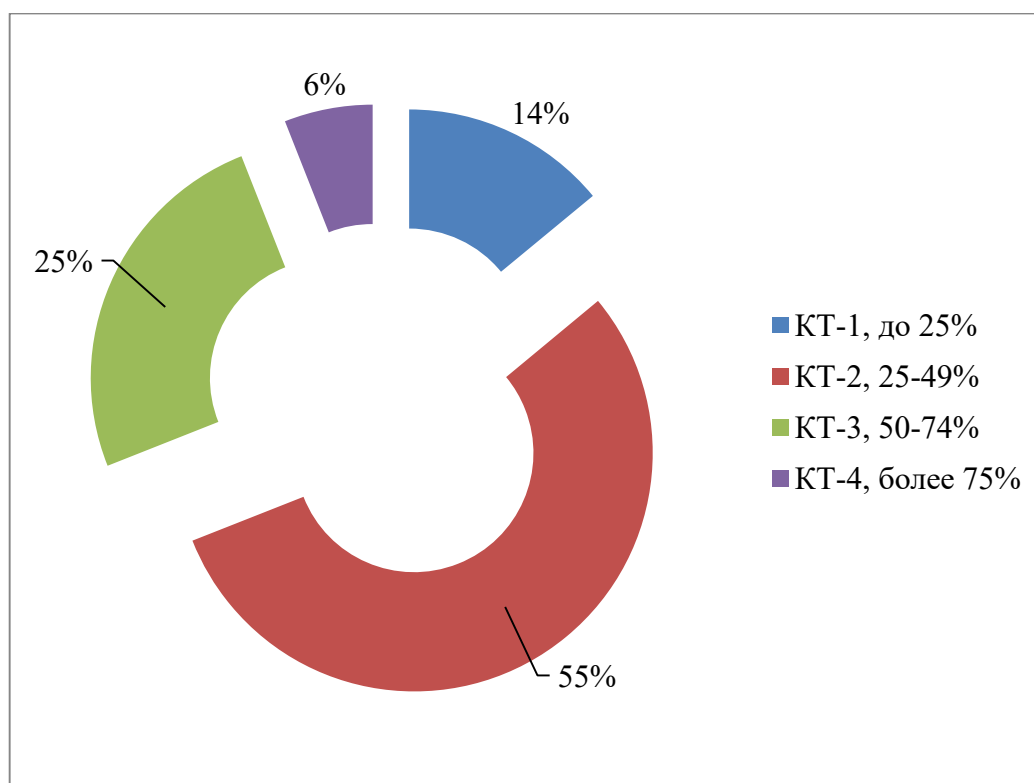


Рисунок 15 – Структура объема поражения легких в острую фазу коронавирусной инфекции COVID-19 у основной группы

3.3 Клиническая характеристика изменений в разных системах у пациентов основной группы исследования

При оценке субъективного статуса пациентов из основной группы, отмечалось многообразие предъявляемых жалоб, которые можно отнести к разным системам: кардиологические, неврологические, психические, интеллектуальные, респираторные, конституциональные, нарушения со стороны органов чувств, дерматологические, гастроэнтерологические, мышечно-суставные. Наиболее частые жалобы, предъявлявшиеся пациентами (Рисунок 16): усталость – 62%, нарушение зрения – 52%, одышка – 51%, снижение краткосрочной памяти – 43%, артралгии – 43%, отеки – 42%, снижение работоспособности – 40%, учащенное сердцебиение – 33%, нарушение сна – 32%, головные боли – 31%, выпадение волос – 25%. Приведенные здесь и ниже жалобы не беспокоили пациентов до заболевания коронавирусной инфекцией, кроме отдельно оговоренных случаев, когда нарастала интенсивность ранее существовавшей симптоматики. Если же пациент предъявлял какую-либо жалобу, но она имела задолго до заболевания коронавирусной инфекцией и её интенсивность не изменялась после перенесенного заболевания, то она не учитывалась.



Рисунок 16 – Наиболее частые жалобы пациентов основной группы в постковидном периоде

Из кардиологических жалоб наиболее частой была усталость – у 62 (62%) пациентов, причем 14 (23%) пациентов описывали ее как легкую, 30 (48%) – умеренной выраженности, 18 (29%) – значительной выраженности, ограничивающую повседневную активность. У 54 (87%) пациентов усталость не исчезала с момента возникновения в острый период, у 8 (13%) она возникла через 1-2 месяца после выписки из стационара. При оценке связи данного симптома с полом, возрастом, сопутствующей патологией статистически значимая корреляция была выявлена только с гипертонической болезнью (слабая связь) и гипотиреозом (умеренная связь), что отражено в Таблице 4.

Таблица 4 – Корреляция между "усталостью" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,098	0,326
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,176	0,21
Избыточная масса тела	0,029	0,77
Ожирение 1 степени	0,036	0,72
Ожирение 2 степени	-0,190	0,06
Ожирение 3 степени	0,134	0,18
Сахарный диабет 2 типа	-0,04	0,68

Продолжение Таблицы 4

Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,247	0,01
Нарушения ритма сердца	-0,027	0,78
Бронхиальная астма	-0,009	0,92
Гипотиреоз	-0,269	0,007

Второй по частоте симптом – одышка, встречался у 51 (51%) пациента. Она отмечалась при умеренной физической нагрузке у 35 (69%) пациентов, при небольшой нагрузке у 14 (27%), а у 2 (4%) периодически возникала в покое. 46 (90%) пациентов сообщили о сохранении одышки после перенесенной инфекции, оставшиеся 5 (10%) жаловались на усиление ранее существовавшей одышки, уменьшение на этом фоне толерантности к физической нагрузке. При этом 44 (84%) пациента описывали ее как инспираторную, 7 (16%) – как смешанную. Как видно из Таблицы 5, статистически значимая взаимосвязь была найдена с ожирением 3 степени и сахарным диабетом 2 типа. Выраженность связи в первом случае умеренная, во втором – слабая.

Таблица 5 – Корреляция между "одышкой" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,159	0,11
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,121	0,48
Избыточная масса тела	-0,14	0,16
Ожирение 1 степени	-0,034	0,73
Ожирение 2 степени	0,02	0,84
Ожирение 3 степени	0,27	0,007
Сахарный диабет 2 типа	0,22	0,03
Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,18	0,07
Нарушения ритма сердца	0,034	0,74
Бронхиальная астма	-0,05	0,61
Гипотиреоз	0,034	0,74

Жалобы на появление или нарастание ранее имевшихся отеков регистрировались у 42 (42%) пациентов. При этом 27 (64%) пациентов отмечали симметричные отеки нижних конечностей, 8 (19%) – асимметричные, у 4 (10%) – чередовались оба их варианта, 3 (7%) жаловались на появление отеков лица по утрам. Статистически значимая взаимосвязь была

обнаружена с полом (женским) и ожирением 3 степени (Таблица 6). Связь с женским полом – умеренная, с ожирением – слабая.

Таблица 6 – Корреляция между "отеками" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,39	0,0001
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,11	0,54
Избыточная масса тела	-0,09	0,37
Ожирение 1 степени	-0,032	0,75
Ожирение 2 степени	-0,02	0,86
Ожирение 3 степени	0,24	0,02
Сахарный диабет 2 типа	0,053	0,6
Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,12	0,22
Нарушения ритма сердца	-0,07	0,46
Бронхиальная астма	-0,08	0,4
Гипотиреоз	0,16	0,1

Жалобы на учащенное сердцебиение возникали у 32 (32%) пациентов. В данной работе учитывались только те случаи, когда повышенная частота сердечных сокращений была зафиксирована с помощью ЭКГ либо на амбулаторном приеме, либо при осмотре в нашей медицинской организации. При этом зарегистрированная частота сердечных сокращений варьировала в диапазоне 90-120 ударов в минуту. У 20 (63%) обследованных отмечались эпизоды тахикардии во время повседневной физической активности, 9 (28%) человек отмечали связь частого сердцебиения с переходом из горизонтального положения в вертикальное, 3 (9%) ощущали тахикардию постоянно, вне зависимости от режима труда и отдыха. Статистически значимые корреляции найдены с женским полом, избыточной массой тела и сахарным диабетом 2 типа, связь оценена как слабая (Таблица 7).

Таблица 7 – Корреляция между "тахикардией" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,2	0,04
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,02	0,98

Продолжение Таблицы 7

Избыточная масса тела	-0,2	0,04
Ожирение 1 степени	-0,07	0,49
Ожирение 2 степени	0,13	0,19
Ожирение 3 степени	0,15	0,14
Сахарный диабет 2 типа	0,21	0,032
Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,04	0,67
Нарушения ритма сердца	-0,02	0,84
Бронхиальная астма	0,04	0,69
Гипотиреоз	-0,02	0,84

Ощущение сердцебиения отмечали 22 (22%) пациента, при этом они четко отделяли его от тахикардии и определяли как усиленные сокращения сердца. Как правило, эта жалоба отмечалась в покое, в горизонтальном положении, что мешало пациентам засыпать. Триггерными факторами выступали стрессовое воздействие в течение дня, прием кофе. Статистически значимые корреляции выявлялись с женским полом и избыточной массой тела (Таблица 8). Аналогично предыдущим жалобам, сила связи – слабая.

Таблица 8 – Корреляция между "сердцебиением" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,23	0,02
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,16	0,26
Избыточная масса тела	-0,2	0,05
Ожирение 1 степени	-0,003	0,97
Ожирение 2 степени	0,11	0,25
Ожирение 3 степени	-0,05	0,61
Сахарный диабет 2 типа	-0,07	0,47
Гипертоническая болезнь I-II стадии	-0,05	0,63
Нарушения ритма сердца	0,14	0,17
Бронхиальная астма	-0,01	0,91
Гипотиреоз	-0,05	0,61

Головокружение в основной группе встречалось у 19 (19%) пациентов. По результатам опроса головокружение у всех пациентов было классифицировано как несистемное. При этом 8 (42%) человек отмечали связь головокружения с приступами тахикардии, ощущением перебоев в работе сердца, колебаниями артериального давления, 6 (32%) – не отмечали связь с каким-либо другим состоянием, 5 (26%) – ассоциировали его с переходом из горизонтального положения в вертикальное. Обнаружена умеренная корреляционная связь с женским полом и гипертонической болезнью, слабая связь с ожирением 1 степени (Таблица 9).

Таблица 9 – Корреляция между "головокружением" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,32	0,001
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,14	0,37
Избыточная масса тела	-0,15	0,13
Ожирение 1 степени	0,22	0,03
Ожирение 2 степени	0,08	0,41
Ожирение 3 степени	-0,03	0,74
Сахарный диабет 2 типа	0,03	0,8
Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,28	0,005
Нарушения ритма сердца	-0,03	0,74
Бронхиальная астма	0,12	0,22
Гипотиреоз	-0,03	0,74

Периодические боли в груди отмечали 16 (16%) пациентов. Ангинозные боли (давящие, загрудинные, при физической активности, длящиеся не более 5-10 минут) описали 8 человек (50%). Остальные 8 (50%) пациентов жаловались на колющие, давящие боли, не связанные с физической активностью и приемом пищи, иногда появлявшиеся в покое, локализовавшиеся как за грудиной, так и в области верхушки сердца, продолжавшиеся от нескольких минут до нескольких часов, не купируемые нестероидными противовоспалительными препаратами или нитратами. Имелась слабая корреляционная взаимосвязь между болями в груди и сахарным диабетом (Таблица 10).

Таблица 10 – Корреляция между "болями в груди" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,15	0,12
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,14	0,36
Избыточная масса тела	-0,1	0,31
Ожирение 1 степени	-0,11	0,28
Ожирение 2 степени	-0,11	0,28
Ожирение 3 степени	0,09	0,35
Сахарный диабет 2 типа	-0,21	0,035
Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,05	0,59
Нарушения ритма сердца	0,09	0,35
Бронхиальная астма	-0,1	0,32
Гипотиреоз	-0,12	0,23

Периодическое повышение артериального давления (АД), потребность в увеличении дозы или количества антигипертензивных препаратов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 отмечали 14 (14%) пациентов. Из них 9 (64%) человек отмечали периодические подъёмы артериального давления до 160/100, 4 (29%) – до 180/110, 1 (7%) – более 180/110 мм рт. ст. У всех пациентов из данной подгруппы в анамнезе была артериальная гипертензия, все отмечали значительные затруднения с контролем артериального давления в постковидном периоде, начавшиеся еще в острой фазе. Статистически значимые корреляционные связи с полом, возрастом, сопутствующей патологией, тяжестью заболевания не выявлялись (Таблица 11).

Таблица 11 – Корреляция между "повышением АД" и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Показатель	Коэффициент корреляции Фи, Крамера	P-value
Женский пол	0,11	0,28
Возраст (интервалы: 20-39, 40-49, более 50 лет)	0,13	0,42
Избыточная масса тела	-0,12	0,22
Ожирение 1 степени	0,12	0,22
Ожирение 2 степени	0,09	0,37
Ожирение 3 степени	0,12	0,25

Продолжение Таблицы 11

Сахарный диабет 2 типа	0,02	0,8
Гипертоническая болезнь I-II стадии	0,06	0,56
Нарушения ритма сердца	0,002	0,98
Бронхиальная астма	0,04	0,69
Гипотиреоз	0,002	0,98

Жалобы на перебои в работе сердца предъявляли 4 человека (4%). Пациенты с данной жалобой отмечали её транзиторный характер, среднюю продолжительность от нескольких минут до нескольких часов, как правило, после физической активности. Корреляционный анализ для данного проявления не проводился в связи с низкой встречаемостью.

При оценке взаимосвязи возникавшей симптоматики и тяжести течения коронавирусной инфекции в остром периоде у основной группы статистически значимых связей не получено (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляция между жалобами пациентов в постковидном периоде и тяжестью течения острой фазы у основной группы

Жалоба	Коэффициент корреляции Фи, Крамера с тяжестью течения острой фазы	P-value
Усталость	-0,128	0,2
Одышка	0,18	0,07
Отеки	0,06	0,53
Тахикардия	-0,003	0,97
Сердцебиение	0,016	0,88
Головокружение	-0,12	0,23
Боли в груди	0,11	0,28
Повышение артериального давления	0,16	0,1

Для выявленных статистически значимых взаимосвязей между жалобами и сопутствующей патологией был рассчитан относительный риск. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Расчет относительного риска между жалобами пациентов и половозрастной характеристикой, наличием сопутствующей патологии в постковидном периоде у основной группы

Жалоба	Фактор риска – пол, сопутствующее заболевание, состояние	Относительный риск [95% доверительный интервал]
Усталость	Гипертоническая болезнь I-II стадии	1,48 [1,07-2,04]
	Гипотиреоз	0,22 [0,04-1,35]
Одышка	Ожирение 3 степени	2,11 [1,71-2,62]
	Сахарный диабет 2 типа	1,61 [1,13-2,31]
Отеки	Женский пол	2,71 [1,54-4,77]
	Ожирение 3 степени	2,21 [1,49-3,29]
Тахикардия	Женский пол	1,83 [0,99-3,39]
	Избыточная масса тела	0,5 [0,24-1,04]
	Сахарный диабет 2 типа	1,94 [1,11-3,38]
Сердцебиение	Женский пол	2,56 [1,09-6,01]
	Избыточная масса тела	0,4 [0,15-1,08]
Головокружение	Женский пол	5,12 [1,59-16,5]
	Ожирение 1 степени	2,44 [1,11-5,33]
	Гипертоническая болезнь I-II стадии	3,75 [1,34-10,51]
Боли в груди	Сахарный диабет 2 типа	-

Таким образом, мы не нашли взаимосвязи субъективной "кардиальной" симптоматики с возрастом пациентов и тяжестью острой фазы коронавирусной инфекции COVID-19. Однако выявлена корреляция жалоб пациентов с женским полом и сопутствующей патологией (гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет 2 типа). Следовательно, женский пол и указанные хронические заболевания являются факторами риска развития "кардиальной" симптоматики, что является косвенным подтверждением гипотезы о прогрессии ранее существовавшей сердечно-сосудистой патологии из-за перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Надёжность наших данных основана на учете только вновь возникших или усиливавшихся жалоб и связи каждого фактора риска с несколькими жалобами одновременно. Полученная информация еще не позволяет составить по анамнезу "портрет" пациента с предполагаемой "кардиальной" патологией и разработать анкету для скрининга наиболее подверженных риску пациентов, поскольку не найдено достаточно сильных корреляционных связей.

Оценка объективного статуса пациентов из основной группы проводилась по стандартной схеме физикального обследования состояния сердечно-сосудистой системы.

Кожные покровы физиологической окраски наблюдались у 98 пациентов (98%), у 2 (2%) – были бледноватыми, цианоз не выявлялся. Видимые слизистые оболочки были чистыми, физиологической окраски у всех пациентов. Пальцы рук не изменялись, симптомы "барабанных палочек" и "часовых стекол" не определялись ни у одного пациента. "Капиллярный" пульс при надавливании на ногтевое ложе первого пальца кисти также не определялся ни в одном случае. У 39 пациентов (39%) на момент осмотра выявлялись отеки на нижних конечностях. Из них у 27 (64%) пациентов они имели симметричный характер, у 8 (19%) – односторонний, у 4 (10%) чередовались оба варианта отеков. Отеки были слабо выраженными, но с сохранением ямок при пальпации, следов от носков, со слов пациентов, уменьшались в горизонтальном положении. Кожа нижних конечностей была физиологической окраски, без гиперемии, болезненности, ран, следов травм. При оценке вен шеи патологических изменений выявить не удавалось ни у одного пациента. Пульс на лучевых артериях был симметричным у всех пациентов, брадикардия отмечалась у 8 (8%), нормальная частота – у 87 (87%), тахикардия – у 5 (5%) обследованных. У 13 (13%) пациентов регистрировался аритмичный пульс. При сравнении пульса на лучевой и сонной артериях, на лучевой и бедренной артериях – симметричный у всех пациентов. Частота дыхательных движений в покое у всех пациентов была в норме (от 15 до 18 в минуту). При измерении артериального давления были получены следующие данные: у 90 пациентов (90%) – 90/60-139/89 мм рт.ст., у 7 (7%) – 140/90-159/99 мм рт.ст., у 2 (2%) – 160/100-179/109 мм рт.ст. и у 1 (1%) – более 180/110 мм рт.ст.

При пальпации определяли верхушечный толчок, дефицит пульса, наличие дополнительных пульсаций. У 43 человек (43%) – верхушечный толчок не пальпировался, у 53 (53%) все его показатели соответствовали норме (положение, ширина, высота, сила и резистентность), у 4 (4%) – был разлитым, высоким, усиленным и резистентным, у 2 (2%) из них – пальпировался в 6-ом межреберье, по среднеключичной линии, еще у 2 (2%) – в 7-ом межреберье, на 1,5-2 см кнаружи от среднеключичной линии. Дефицит пульса не определялся ни у одного пациента. Дополнительных пульсаций в проекции легочной артерии, аорты, правого желудочка не определялось ни у одного обследованного.

Проводилась аускультация сердца в четырех стандартных точках, с оценкой иррадиации шума в другие области. У 55 (55%) пациентов с ожирением 1-3 степеней тоны сердца были приглушены, шумы не выслушивались. Среди оставшихся 45 пациентов на митральном клапане у 2 (2%) отмечалось усиление, а у 5 (5%) – ослабление I тона, у 3 (3%) – усиление II тона над аортальным клапаном, у 2 (2%) усиление II тона над легочным клапаном. Дополнительные тоны не выслушивались. Шумы определялись над митральным – у 3 (3%) и трикуспидальным – у 1 (1%) клапанами, характеризовались как систолические, мягкие, тихие, короткие, не проводились в другие области. При аускультации легких у 14 пациентов (14%)

выслушивалось жесткое дыхание, у 2 (2%) – единичные сухие хрипы. Других патологических изменений по данным аускультации выявлено не было.

Также всем пациентам проводилась ортостатическая проба для оценки функционирования вегетативной нервной системы. По результатам пробы (Рисунок 17): хороший результат отмечался у 18 пациентов (18%), удовлетворительный – у 55 (55%), неудовлетворительный – у 27 (27%). То есть почти у трети обследованных имелась дисфункция вегетативной нервной системы.

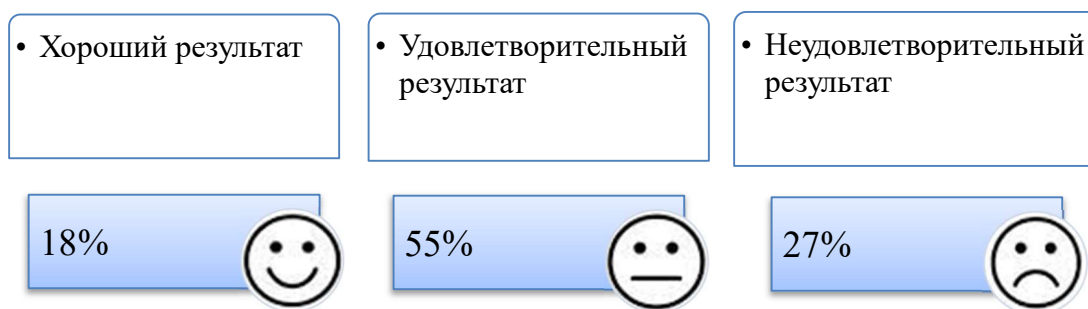


Рисунок 17 – Результаты ортостатической пробы пациентов основной группы исследования

По данным физикального обследования выявлялось множество разнообразных патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, отличавшихся низкой частотой встречаемости. Возможно, такая особенность объясняется отсутствием грубой, длительно текущей органической патологии (пациенты с тяжелой кардиальной патологией в анамнезе исключались из исследования, срок наблюдения после перенесенной инфекции COVID-19 был небольшим), которая доступна выявлению физикальными методами. С одной стороны, у физикального обследования есть преимущество – это общедоступность методов. С другой – у половины пациентов сбор данных был затруднен анатомо-физиологическими особенностями (расположение ребер, выраженность подкожно-жировой клетчатки). Также немаловажен практический опыт применения этих методов, что вносит субъективный компонент в оценку данных. Обращает на себя внимание значительное несоответствие между выявленными изменениями в объективном и субъективном статусах. Так, у пациентов с многочисленными разнообразными жалобами редко встречались какие-либо отклонения, обнаруженные с помощью физикальных методов. Корреляционный анализ, проведенный для оценки отношений между жалобами и физикальными изменениями, не выявил значительных взаимосвязей между этими двумя категориями (Рисунок 18). Согласно полученным данным найдено лишь несколько положительных умеренных и слабых связей: повышенное артериальное давление с тахикардией и сердцебиением ($r=0,27$, отношение рисков = 4,958 [95% доверительный интервал 1,371-17,934]; $r=0,23$, отношение рисков = 3,545 [95% доверительный интервал 1,127-11,15]), отеки нижних конечностей с одышкой, тахикардией и головокружением

($r=0,21$, отношение рисков = 1,716 [95% доверительный интервал 1,016-2,897]; $r=0,24$, отношение рисков = 1,821 [95% доверительный интервал 1,14-2,911] $r=0,29$, отношение рисков = 2,123 [95% доверительный интервал 1,373-3,31]). При проведении расчета мощности коэффициента корреляции Фи величиной 0,3 при объеме выборки 100 пациентов было получено значение 85%, что свидетельствует об определенной надежности нашего результата в отношении необнаружения более значимых связей. Следовательно, оценка объективного статуса не способна в достаточной степени выявлять и характеризовать изменения в сердечно-сосудистой системе, что указывает на необходимость проведения комплексного лабораторно-инструментального обследования.

Физикальные данные	Коэффициент корреляции Фи/Крамера								
	Усталость	Одышка	Отеки	Тахикардия	Сердцебиение	Головокружение	Боль в груди	Повышение АД	"Перебои" в сердце
Неудовлетворительная ортостатическая проба	0,15	-0,03	-0,06	-0,18	-0,11	-0,06	-0,09	0,05	0,11
Единичные сухие хрипы	0,11	0,14	0,02	0,06	0,17	0,11	-0,07	-0,06	-0,03
Жесткое дыхание	0,02	-0,07	-0,11	-0,09	0,01	-0,05	-0,11	0,17	-0,08
Систолический шум над трикуспидальным клапаном	-0,13	0,01	0,12	-0,07	-0,05	-0,05	-0,05	-0,04	-0,02
Систолический шум над митральным клапаном	-0,1	0,06	-0,03	-0,12	-0,09	-0,09	-0,09	-0,07	-0,04
Усиление 2 тона над легочным клапаном	-0,18	0,14	0,02	0,06	-0,08	0,11	-0,07	-0,06	-0,03
Усиление 2 тона над аортальным клапаном	-0,1	-0,06	-0,03	0,13	0,05	-0,09	0,05	0,1	0,16
Приглушенный 1 тон над митральным клапаном	-0,1	-0,13	-0,1	-0,06	-0,12	-0,11	0,11	0,04	-0,05
Усиление 1 тона над митральным клапаном	-0,04	-0,01	-0,12	0,2	-0,08	-0,07	-0,07	-0,06	-0,03
Патологический верхушечный толчок	-0,05	0,1	-0,03	-0,03	-0,11	-0,1	-0,11	-0,08	-0,04
Повышение АД (>140/90)	0,05	0,19	0,05	0,27	0,23	0,01	-0,08	-	-0,07
Аритмичный пульс	-0,01	0,02	0,09	-0,07	-0,06	-0,04	-0,13	-0,16	-0,08
Тахикардия	-0,01	-0,05	-0,2	-0,16	-0,01	-0,11	0,11	-0,09	-0,05
Брадикардия	-0,15	-0,08	-0,03	0,11	0,02	0,14	0,12	0,09	-0,06
Отеки нижних конечностей	0,12	0,21	-	0,24	0,07	0,29	0,14	0,09	0,05

$r \geq$ ($P_{value} < 0,05$)	-1	-0,80	-0,60	-0,40	-0,20	0	0,20	0,40	0,60	0,80	1
$r \geq$ ($P_{value} \geq 0,05$)	-1	-0,80	-0,60	-0,40	-0,20	0	0,20	0,40	0,60	0,80	1

Примечание: АД – артериальное давление

Рисунок 18 – "Карта цветов" корреляционного анализа жалоб и данных физикального обследования

3.4 Лабораторная характеристика изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов основной группы исследования

По данным лабораторного обследования основной группы через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 выявлялась высокая частота поражения миокарда, уровень тропонина I был повышен у 10 пациентов (10%). NT-proBNP оказался в пределах нормы у всех пациентов, что, согласно современным рекомендациям, делало диагноз хронической СН маловероятным. В связи с повышением у некоторых пациентов неспецифических маркеров оценки состояния миокарда (аланинаминотрансферазы у 15 (15%), аспартатаминотрансферазы у 9 (9%), креатинфосфокиназы у 19 (19%)) был проведен корреляционный анализ для поиска их связи с тропонином I. По данным анализа выявить связь между этими биохимическими маркерами не удалось. По-видимому, из-за полиорганных изменений в постковидном периоде эти показатели отражают состояние других органов (печень, мышцы) и не могут заменить более дорогое и менее доступное определение уровня тропонина I. Корреляционная связь между показателями липидного обмена и тропонином I также не выявлялась. Взаимосвязь поражения миокарда с показателями углеводного обмена не анализировалась в связи с низкой частотой гипергликемии у пациентов без сахарного диабета 2 типа. Сводные данные представлены в Таблице 14 и графиках (Рисунок 19) ниже.

Таблица 14 – Данные лабораторного обследования состояния миокарда, липидного и углеводного обменов

Лабораторный показатель (референсные значения анализатора)	Среднее $\pm$ Стандартное отклонение	Количество пациентов, у которых показатель выше верхнего референсного интервала (для ЛПВП - ниже), n (%)
АЛТ (5-40), ед/л	32,7 $\pm$ 24,2	15 (15%)
АСТ (5-40), ед/л	29,5 $\pm$ 18,2	9 (9%)
КФК (25-200), ед/л	147,9 $\pm$ 74,3	19 (19%)
Триглицериды (0,45-1,8), ммоль/л	1,8 $\pm$ 1,0	43 (43%)
Общий холестерин (3,1-5,2), ммоль/л	5,8 $\pm$ 1,4	62 (62%)
ЛПНП (2,2-4,11), ммоль/л	3,7 $\pm$ 1,3	34 (34%)
ЛПВП (0,76-2,07), ммоль/л	1,3 $\pm$ 0,4	1 (1%)
NT-proBNP (0-144), пг/мл	29,6 $\pm$ 28,2	0 (0%)
Тропонин I (0-0,1), нг/мл	0,06 $\pm$ 0,13	10 (10%)

Продолжение Таблицы 14

Глюкоза (кроме пациентов с СД 2 типа - 81 пациент, 3,9-6,5) ммол/л	5,43±0,66	4 (4,9%)
Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфосфокиназа, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа, СД – сахарный диабет		

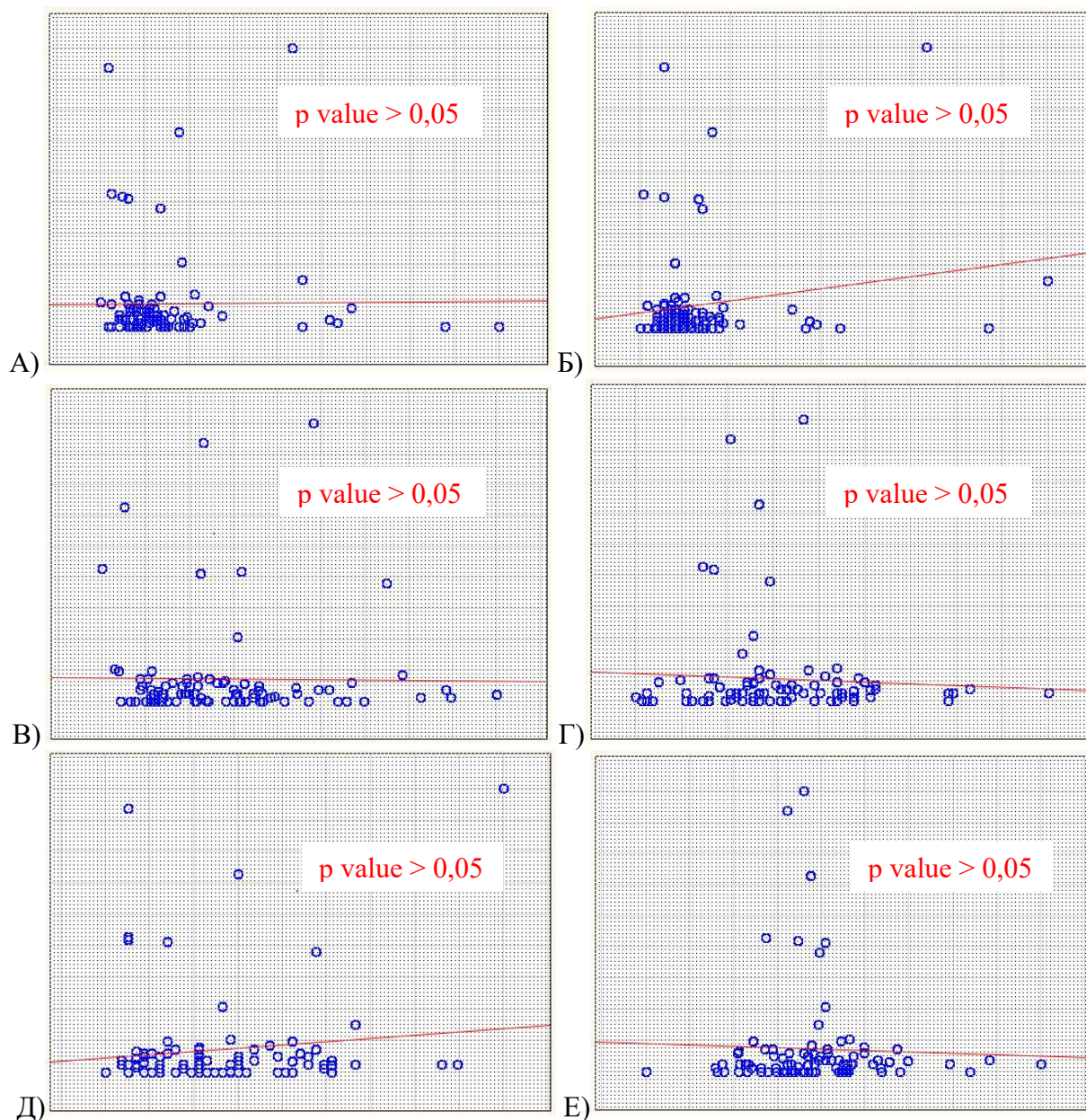
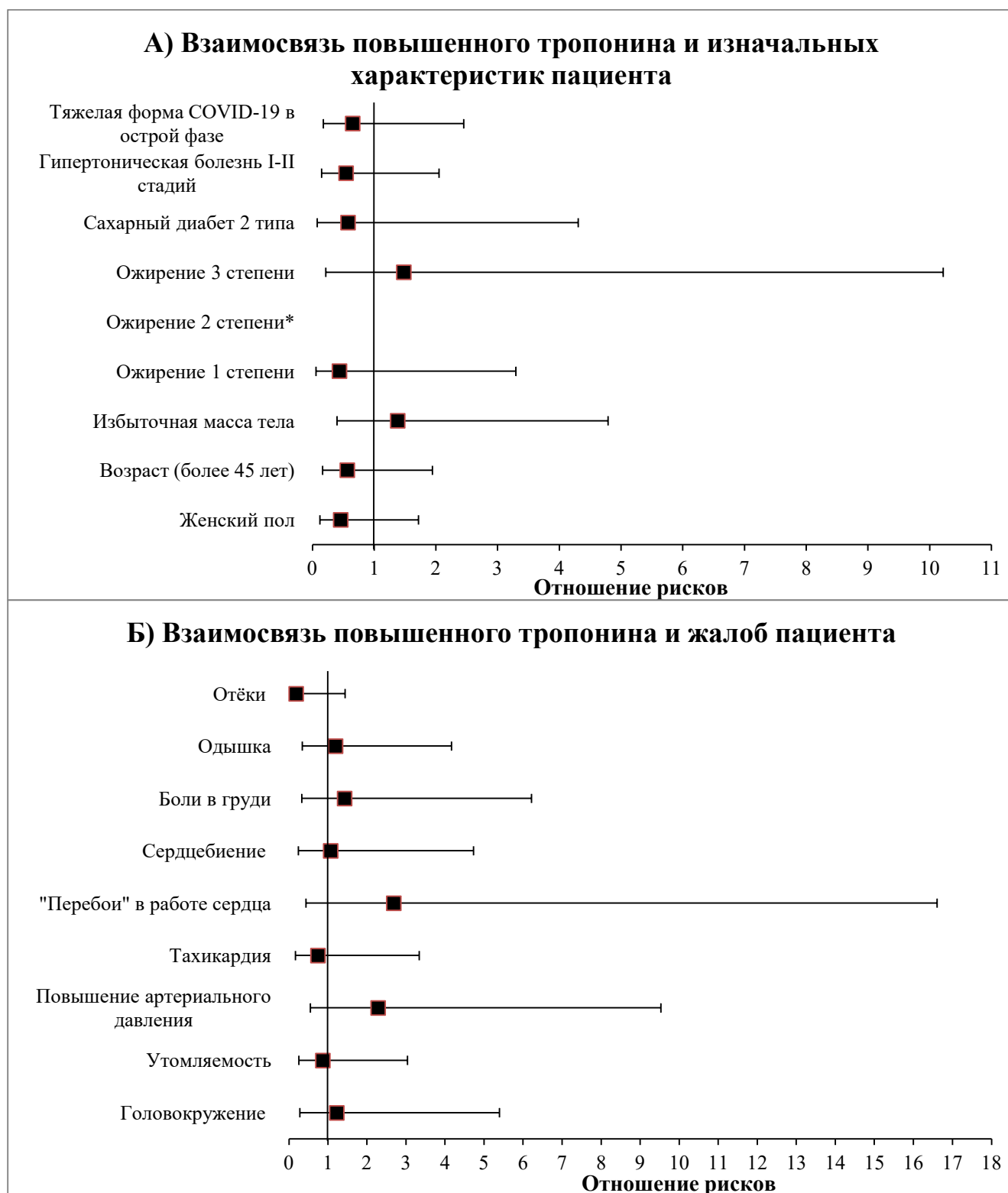


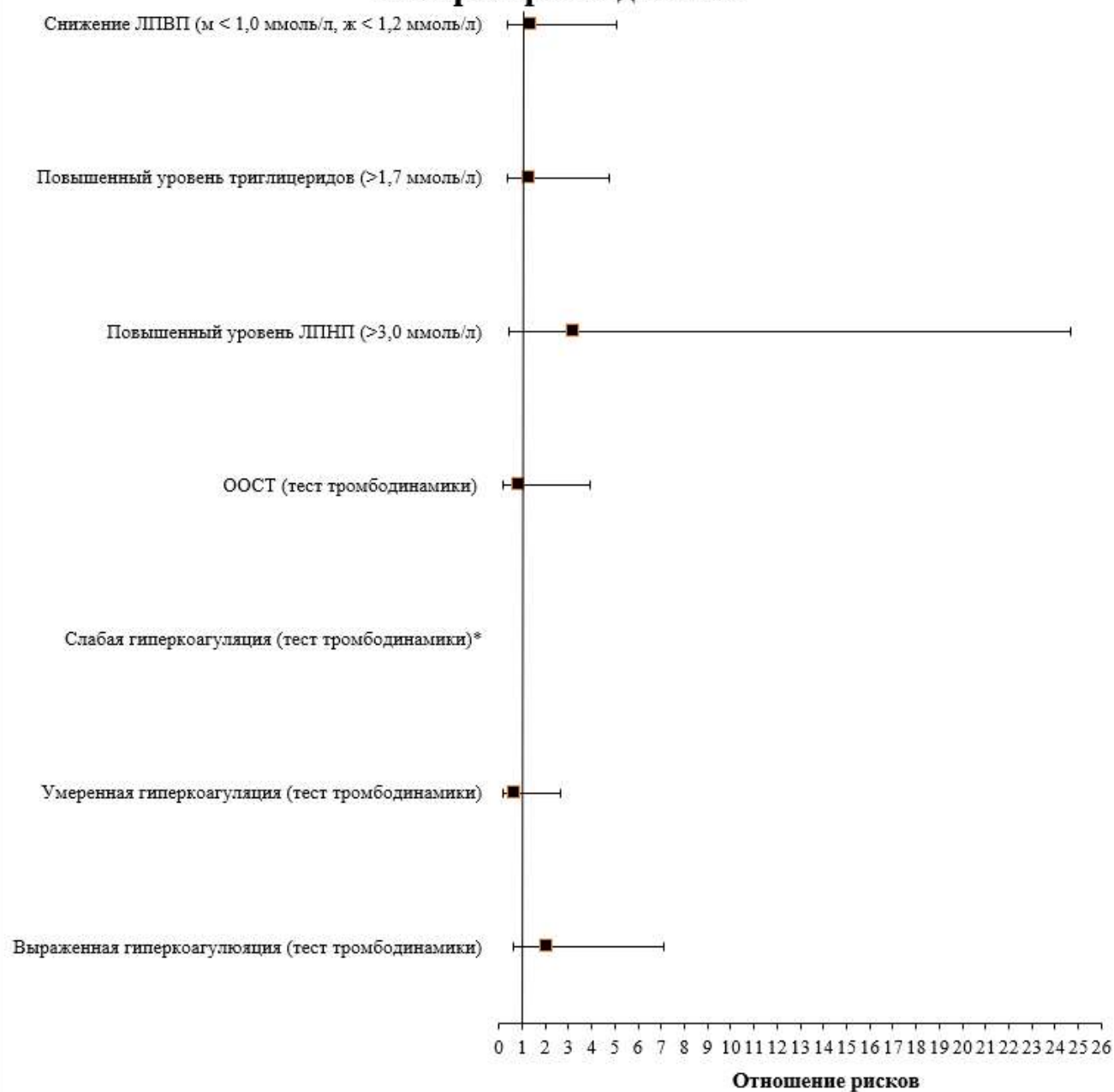
Рисунок 19 – Корреляция Спирмена между тропонином и неспецифическими маркерами поражения миокарда, показателями липидного обмена: А) Аланинаминотрансфераза, Б) Аспартатаминотрансфераза, В) Креатинфосфокиназа, Г) Общий холестерин, Д) Триглицериды, Е) Липопротеины низкой плотности

Представляла интерес возможная связь повреждения миокарда (оцененная по повышенному уровню тропонина I) с теми факторами, которые обычно ассоциируются с этим состоянием и которые оценивались в нашем исследовании. Мы рассчитывали отношение рисков,

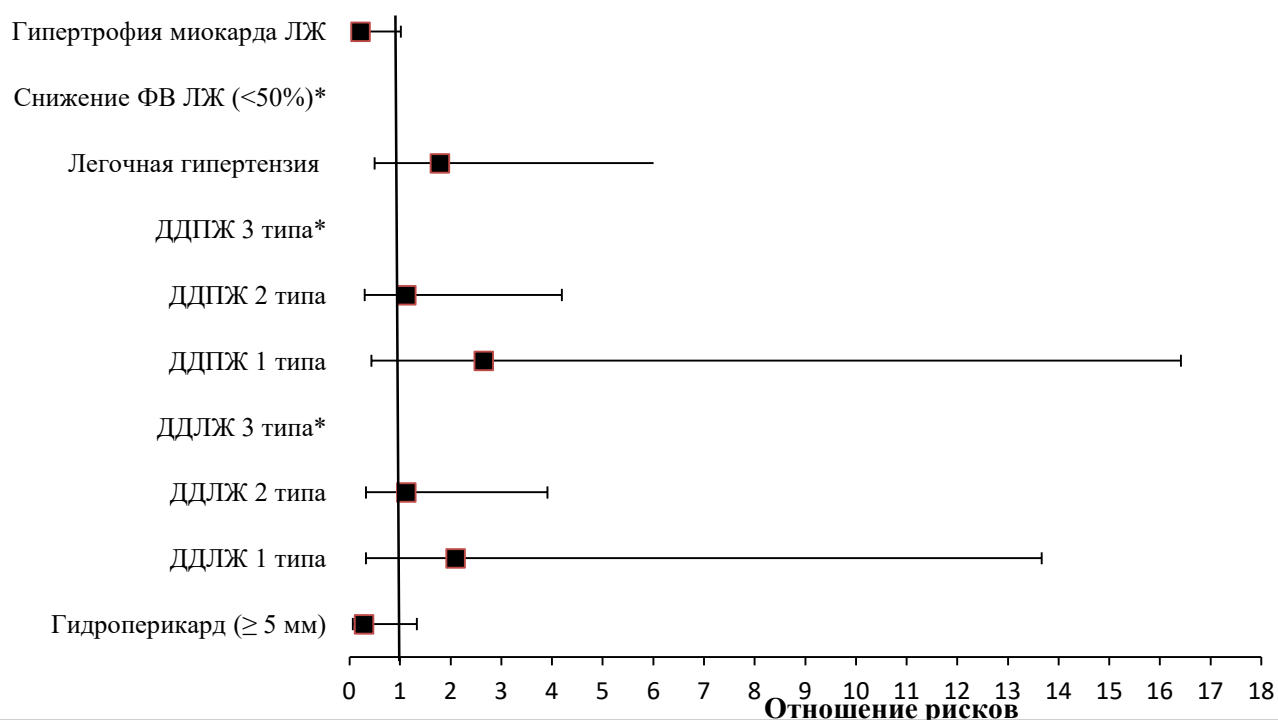
расценивая повышенный уровень тропонина I как исход, а спектр анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных как факторы риска подобного повышения. Обнаруживались широкие рамки 95%-ых доверительных интервалов, все из которых перекрывали линию отсутствия эффекта. В связи с полученными данными, не удалось сделать вывод о вероятных механизмах повреждения миокарда в постковидном периоде. Результаты расчета отношения рисков приведены на форест-диаграммах (Рисунок 20).



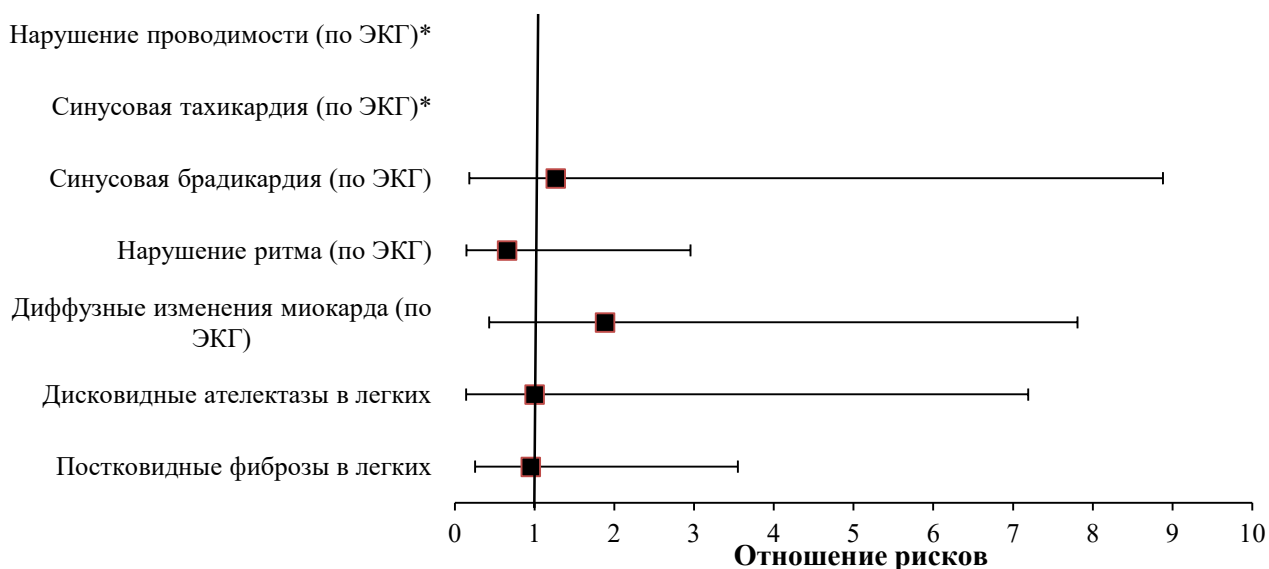
В) Взаимосвязь повышенного тропонина и лабораторных данных



Г) Взаимосвязь повышенного тропонина и данных инструментальных методов исследования (ЭхоКГ)



Д) Взаимосвязь повышенного тропонина и данных инструментальных методов (ЭКГ, КТ ОГК)



Примечание: * – параметры не поддавались подсчету, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ООСТ – образование очагов спонтанного тромбообразования, ЭКГ – электрокардиография, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, ЭхоКГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

Рисунок 20 – Форест-диаграммы оценки отношения рисков между повреждением миокарда (тропонин I выше верхней границы нормы) и анамнестическими (А), клиническими (Б), лабораторными (В), инструментальными данными (Г, Д)

3.5 Инструментальная характеристика изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов основной группы исследования, результаты сравнения с контрольной группой

При анализе данных ЭКГ, полученных через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (Таблица 15), были выявлены признаки гипертрофии различных отделов сердца, перегрузки правых отделов, многочисленные нарушения ритма и проводимости, диффузные изменения миокарда из-за возможного отека или фиброза. При сравнении электрокардиографических изменений у основной группы в остром периоде с теми же пациентами через 6 месяцев после перенесенной инфекции были выявлены статистически значимые различия. Через 6 месяцев реже встречались диффузные изменения миокарда и синусовая брадикардия, чаще – миграция водителя ритма. Изменения острого периода можно объяснить отеком и повреждением миокарда, наличием гипоксии, возможными электролитными нарушениями, регрессировавшими через 6 месяцев. Однако в последующем появлялись очаги патологического автоматизма (миграция водителя ритма), что указывало на возможность возникновения органических изменений и фиброза в миокарде или дисфункции вегетативной нервной системы.

Таблица 15 – Частота патологических изменений на ЭКГ у пациентов острого периода и через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19

Синдром ЭКГ	У пациентов острого периода COVID-19, n (%)	У пациентов через 6 месяцев после перенесенной COVID-19, n (%)	P-value критерия Мак-Нимара
Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка	18 (18%)	16 (16%)	0,59
Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка	2 (2%)	6 (6%)	0,17
Признаки дилатации левого предсердия	10 (10%)	12 (12%)	0,75
Диффузные изменения миокарда (низковольтажная ЭКГ, мелкоочаговые изменения миокарда, рубцовые изменения миокарда)	30 (30%)	14 (14%)	0,003

Продолжение Таблицы 15

Нарушения ритма сердца		25 (25%)	27 (27%)	0,95
В том числе	Синусовая брадикардия	18 (18%)	8 (8%)	0,024
	Синусовая тахикардия	3 (3%)	5 (5%)	0,52
	Синусовая аритмия	2 (2%)	5 (5%)	0,28
	Миграция водителя ритма	0 (0%)	6 (6%)	0,02
	Экстрасистолия:	1 (1%)	3 (3%)	0,34
	наджелудочковая	0 (0%)	2 (2%)	0,25
	желудочковая	1 (1%)	1 (1%)	0,75
	Нижнепредсердный ритм	0 (0%)	1 (1%)	0,3
Нарушение проводимости (внутрипредсердной, АВ блокада 1 степени, блокады ножек пучка Гиса (кроме частичной БПНПГ), нарушение внутрижелудочковой проводимости)		8 (8%)	15 (15%)	0,15
Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма, АВ – атриовентрикулярный, БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса				

Так как одной из возможных причин повреждения миокарда является прогрессия ранее существовавшей патологии, провели оценку частоты встречаемости ЭКГ синдромов у пациентов с повышенным уровнем тропонина (Таблица 16). Была получена статистически значимая связь между гипертрофией левого желудочка и повреждением миокарда, с относительным риском 2,963 [95% доверительный интервал 1,208-7,270]. Повышение уровня биохимического маркера повреждения миокарда может быть связано с сопутствующими гипертрофии эпизодами выраженной тахикардии или брадикардии, резкими изменениями артериального давления, микротромбозами в миокарде или ветвях лёгочной артерии, интенсивной физической активностью у нетренированных пациентов.

Таблица 16 – Сравнение групп, имеющих ЭКГ синдромы, с группой, характеризующейся наличием поврежденного миокарда, среди пациентов перенесших COVID-19 6 месяцев назад

ЭКГ синдром	P-value критерия Пирсона (χ^2 -квадрат)/Фишера одностороннего для сравнения группы повышенного тропонина и группы с ЭКГ синдромом
Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка	0,029
Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка	0,58
Признаки гипертрофии миокарда левого предсердия	0,36
Диффузные изменения миокарда	0,35
Нарушения ритма сердца	0,58
Нарушение проводимости	0,19

Проведена оценка взаимосвязи наличия ЭКГ синдромов и сопутствующей патологии (результаты представлены в Таблицах 17, 18). При выявлении статистически значимых различий в группах рассчитывали относительный риск. В двух случаях доверительный интервал исключал наличие связи, выявлявшейся ранее. Эти показатели выделены курсивом, и в связи с ненадежностью, не рассматриваются как достоверные. Значимые взаимосвязи: гипертрофия миокарда чаще встречалась у пациентов с сахарным диабетом, а нарушения ритма сердца – у молодых пациентов без гипертонической болезни.

Таблица 17 – Взаимосвязь пациентов с ЭКГ синдромами и пациентов с сопутствующей патологией

ЭКГ синдром	P-value критерия Пирсона (χ^2 -квадрат)/Фишера одностороннего для гипертонической болезни	P-value критерия Пирсона (χ^2 -квадрат)/Фишера одностороннего для сахарного диабета 2 типа	P-value критерия Пирсона (χ^2 -квадрат)/Фишера одностороннего для среднего возраста
Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка	0,62	0,042	0,95
Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка	0,41	0,048	0,4

Продолжение Таблицы 17

Признаки гипертрофии миокарда левого предсердия	0,23	0,17	0,2
Диффузные изменения миокарда	0,08	0,2	0,61
Нарушения ритма сердца	0,003	0,3	0,03
Нарушение проводимости	0,17	0,18	0,004

Таблица 18 – Отношение рисков для групп с ЭКГ синдромами и сопутствующей патологией, имеющих статистически значимые различия

ЭКГ синдром	Отношение рисков [95% доверительный интервал] при наличии гипертонической болезни	Отношение рисков [95% доверительный интервал] при наличии сахарного диабета 2 типа	Отношение рисков [95% доверительный интервал] связанный со средним возрастом
Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка	-	2.526 [1.048- 6.090]	-
Признаки гипертрофии миокарда правого желудочка	-	<i>4.211 [0.921- 19.254]</i>	-
Нарушения ритма сердца	0.343 [0.160- 0.737]	-	0.493 [0.265 - 0.917]
Нарушение проводимости	-	-	<i>6.127 [0.848 - 44.271]</i>

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что, хотя бы частично, электрокардиографические изменения обусловлены сопутствующей кардиальной патологией, поэтому трудно выделить специфические изменения, связанные с перенесенной коронавирусной инфекцией.

Интересна связь аритмий сердца с молодым возрастом пациентов и отсутствием гипертонической болезни, что говорит в пользу функциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако гипотезы о гормональном влиянии и вегетативной дисфункции не нашли четких доказательств в нашем исследовании (Таблица 19).

Таблица 19 – Сравнение показателей функции щитовидной железы и ортостатической пробы у пациентов с нарушениями и без нарушений ритма сердца

Показатель	Количество пациентов из группы перенесших COVID-19 6 месяцев назад, n (%)	P-value критерия Пирсона (χ^2 -квадрат)/Фишера одностороннего
Повышенный тиреотропный гормон	8 (8%)	0,30
Сниженный тиреотропный гормон	3 (3%)	0,18
Повышенный свободный трийодтиронин	27 (27%)	0,41
Сниженный свободный тироксин	9 (9%)	0,53
Повышенный уровень антител к тиреопероксидазе	14 (14%)	0,43
Неудовлетворительная ортостатическая проба	27 (27%)	0,75

Проводился анализ данных ЭхоКГ у контрольной группы и пациентов через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Все результаты эхокардиографического исследования приведены в сводной Таблице 20. Интервальные показатели сравнивались дисперсионным анализом Фишера и его непараметрическим аналогом – тестом Краскела-Уоллеса. При наличии статистически значимых различий в показателях строились диаграммы размаха с указанием результатов апостериорных сравнений (Рисунок 21). Категориальные переменные сравнивались с помощью χ^2 Пирсона (Таблица 21). Так как статистически значимые различия при сравнении трех разновеликих групп трудно интерпретировать, то для таких показателей был проведен анализ соответствий (Рисунок 22).

Таблица 20 – Основные данные ЭхоКГ у обследованных контрольной группы и пациентов через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль - верхняя квартиль]) для 1-ой группы - контрольной	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль - верхняя квартиль]) для 2-ой группы - пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19	Среднее ± стандартное отклонение (медиана [нижняя квартиль - верхняя квартиль]) для 3-ей группы - пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19
Корень аорты, мм	31 [28,5-33,5]	31 [29-34]	31 [28-36]
Амплитуда раскрытия аортального клапана, мм	16 [16-17] ●↓	18 [17-20] ●↑	18 [16-19]
Максимальный градиент давления аорты, мм рт. ст.		18,5 [12,3-26,9]	21,7 [16,0-24,7]
Средний градиент давления в аорте, мм рт. ст.		5,24 ± 2,19	4,8 ± 2,0
Полость левого желудочка, мм	43,1 ± 4,6	45,2 ± 5,7	44,4 ± 4,4
Индекс конечно-диастолического объема левого желудочка, мл/м ²	41,65 [35,75-51,95]	49,5 [41,0-57,8]	42,8 [38,7-51,0]
Относительная толщина стенки левого желудочка	0,53 [0,47-0,56]	0,48 [0,42-0,52]	0,47 [0,45-0,49]

Продолжение Таблицы 20

Межжелудочковая перегородка, мм	12,0 [9,5-12,0]	12 [11-13]	11 [10-12]
Систолическое укорочение межжелудочковой перегородки, %	41,6 ± 21,1◊↓	45,1 ± 19,6	58,7 ± 27,9◊↑
Задняя стенка левого желудочка, мм	11,0 [9,5-12,0]	11 [10-12]	10 [10-11]
Систолическое укорочение задней стенки левого желудочка, %	41,6 ± 21,0◊↓	51,4 ± 22,1 #↓	62,7 ± 24,9◊↑ #↑
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону, %	58,0 [51,0-67,0]	61,5 [54,0-68,0]	60,0 [51,0-66,0]
Индекс ударного объёма левого желудочка, мм/м ²	24,2 [19,6-26,8]	23,0 [19,0-28,2]	23,8 [17,7-26,5]
Масса миокарда левого желудочка, г	209,5 [136,5-233,3]	218,6 [182,0-273,3]	183,4 [151,6-241,9]
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	Муж - 105,3 [91,8-111,5], жен - 75,5 [67,8-112,5]	Муж - 122,6 [107,0-144,1], жен - 95,1 [80,6-110,8]	Муж - 109,8 [99,2-117,7], жен - 81,9 [78,1-89,8]
Масса миокарда левого желудочка (ASE), г		183,8 [157,0-230,2]	158,2 [132,7-205,0]
Индекс массы миокарда левого желудочка (ASE), г/м ² ,7		Муж - 45,2 [38,2-55,6], жен - 40,7 [33,8-45,9]	Муж - 42,3 [37,1-46,7], жен - 34,9 [33,2-42,0]
Диаметр левого предсердия, парастернальная позиция, мм	34,3 ± 7,3 ●↓ ◊↓	37,9 ± 4,9 ●↑	38,1 ± 4,8◊↑

Продолжение Таблицы 20

Диаметр левого предсердия, апикальная позиция, мм	38,0 [34,0-42,5] ●↓	41,5 [39,0-45,0] ●↑	42,0 [38,0-44,0]
Объём левого предсердия/площадь поверхности тела, мл/м ²	25,6 [18,6-32,8]	25,5 [21,2-30,4]	23,1 [20,2-27,2]
Правый желудочек, парастернальная позиция, мм	30,5 [25,0-33,0] ●↓	32,5 [30,0-35,0] ●↑	33,0 [31,0-35,0]
Правый желудочек, конечно-диастолический размер, мм	38,5 ± 6,7	38,5 ± 5,7	37,2 ± 5,1
Индекс ударного объёма правого желудочка, мл/м ²	13,4 [8,5-22,3]	10,9 [8,4-14,3]	11,0 [8,2-15,0]
Стенка правого желудочка, мм	5,5 [4,5-7,0]	6 [5-6]	5 [5-5]
Фракция выброса правого желудочка, %	45,5 [42,0-53,5] ◇↓	52,0 [41,0-63,0] #↓	62,0 [58,0-69,0] #↑ ◇↑
Фракционное изменение площади правого желудочка, %	42,2 ± 8,5	38,7 ± 12,5	42,7 ± 12,7
Диаметр правого предсердия, апикальная позиция, мм	40,8 ± 6,1	42,7 ± 7,4	42,6 ± 5,6
Объём правого предсердия/площадь поверхности тела, мл/м ²	25,5 [19,7-29,7]	30,8 [24,4-40,2]	30,0 [23,8-35,0]
Конечно-систолическая площадь правого предсердия, см ²	13,2 [11,8-18,4]	13,4 [10,5-17,4]	13,3 [11,0-15,6]

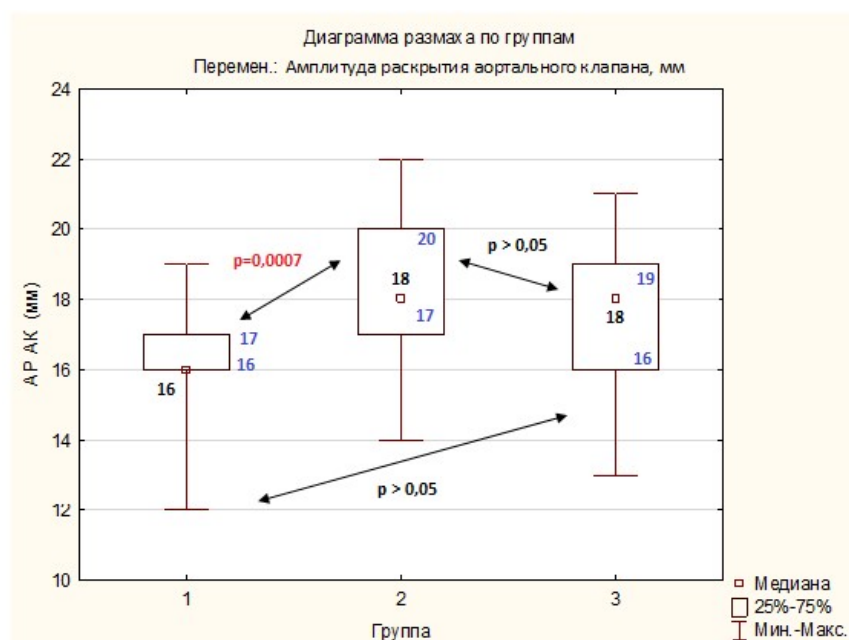
Продолжение Таблицы 20

ДТ митрального клапана, мс	177 [154-204]	161 [144-186]	164 [142-189]
Скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, см/с	10,8 [8,2-12,5]	11,3 [8,6-13,5]	10,8 [10,0-12,7]
Градиент давления митрального клапана, мм рт. ст.		1,7 [1,2-2,3]	2,0 [1,3-2,5]
Регургитация по площади митрального клапана, %	15,1 [7,9-21,2]	11,7 [8,6-15,2]	8,3 [5,7-13,6]
Регургитация по площади трикуспидального клапана, %	12,9 [7,2-20,5]	14,2 [8,1-23,0]	12,4 [7,9-14,7]
ДТ трикуспидального клапана, мс	172,0 [147,0-196,5]	157,5 [125,0-193,0] #↓	200,0 [178,0-211,0] #↑
Скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, см/с	11,2 [7,3-11,3]	10,5 [9,2-12,9]	10,0 [9,5-10,8]
Диаметр лёгочной артерии, мм	24,0 [22,0-26,0] ●↓ ◇↓	27,5 [25,0-30,0] ●↑	28,0 [26,0-30,0] ◇↑
Диаметр правой ветви лёгочной артерии, мм	17,0 [16,0-18,5] ●↓ ◇↓	20,0 [18,0-22,0] ●↑	19,0 [18,0-20,0] ◇↑
Систолическое давление лёгочной артерии, мм рт. ст.	16,0 [14,0-19,0] ●↓	25,0 [17,0-28,0] ●↑	23,0 [18,0-25,0]
Гидроперикард, n (%)	5 (17%)	50 (50%)	10 (50%)
ДДЛЖ 1 тип, n (%)	11 (37%)	5 (5%)	0 (0%)
ДДЛЖ 2 тип, n (%)	1 (3%)	40 (40%)	8 (40%)
ДДЛЖ 3 тип, n (%)	0 (0%)	8 (8%)	1 (5%)
ДДПЖ 1 тип, n (%)	0 (0%)	4 (4%)	0 (0%)

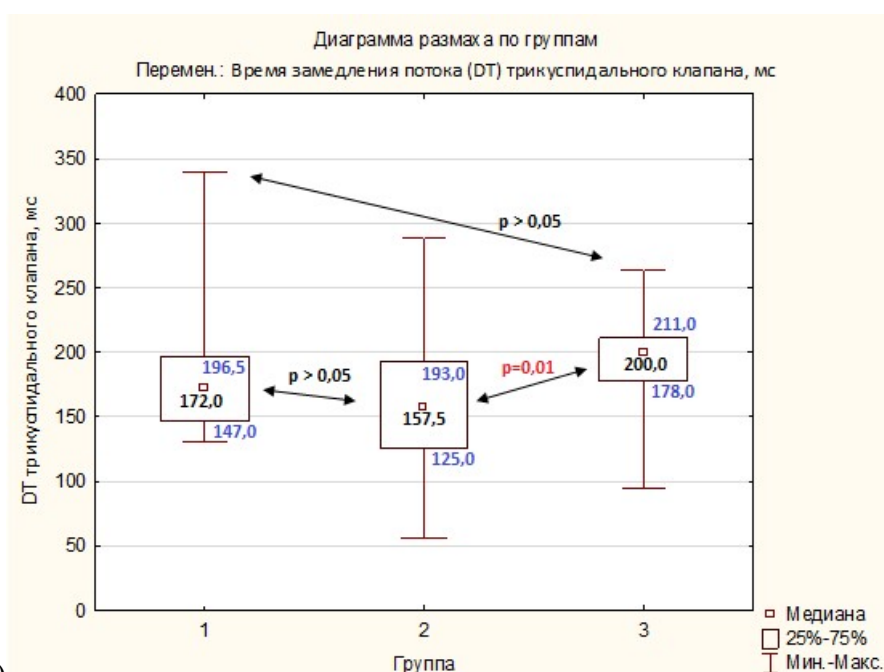
Продолжение Таблицы 20

ДДПЖ 2 тип, n (%)	0 (0%)	62 (62%)	12 (60%)
ДДПЖ 3 тип, n (%)	0 (0%)	10 (10%)	1 (5%)
Гипокинезы, n (%)	15 (50%)	50 (50%)	8 (40%)

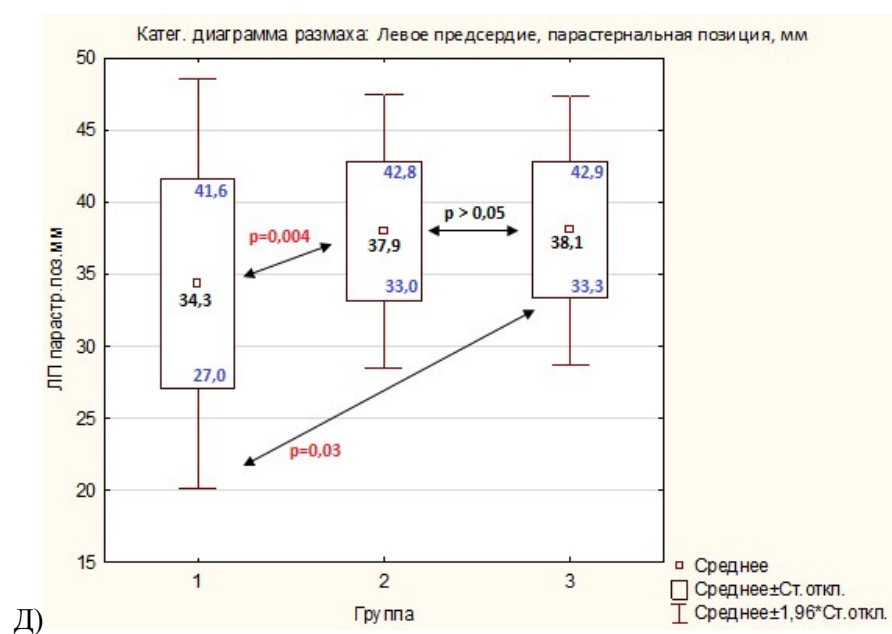
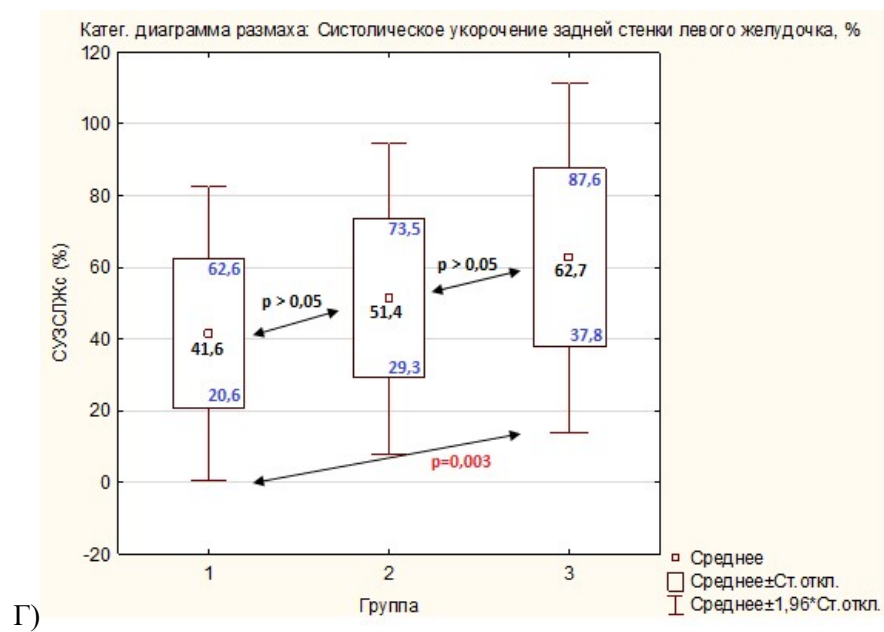
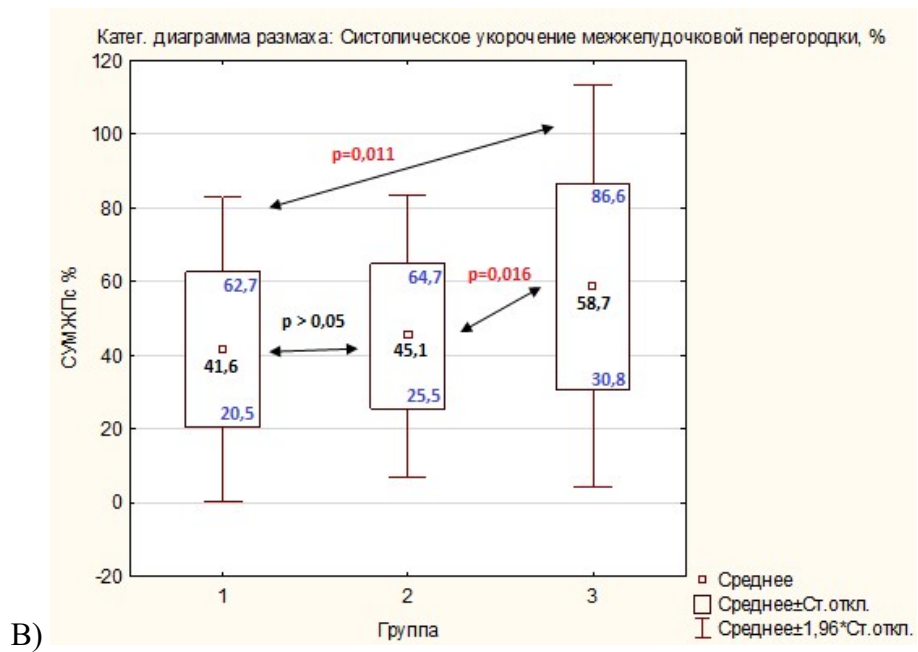
Примечание: ASE – методика Американского эхокардиографического общества, DT – время замедления скорости раннего диастолического наполнения, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка; • - статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 1-ой (контрольной) и 2-ой (пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) группами; ◊ - статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 1-ой (контрольной) и 3-ей (пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) группами; # - статистически значимое различие ($p < 0,05$) между 2-ой (пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) и 3-ей (пациенты через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19) группами

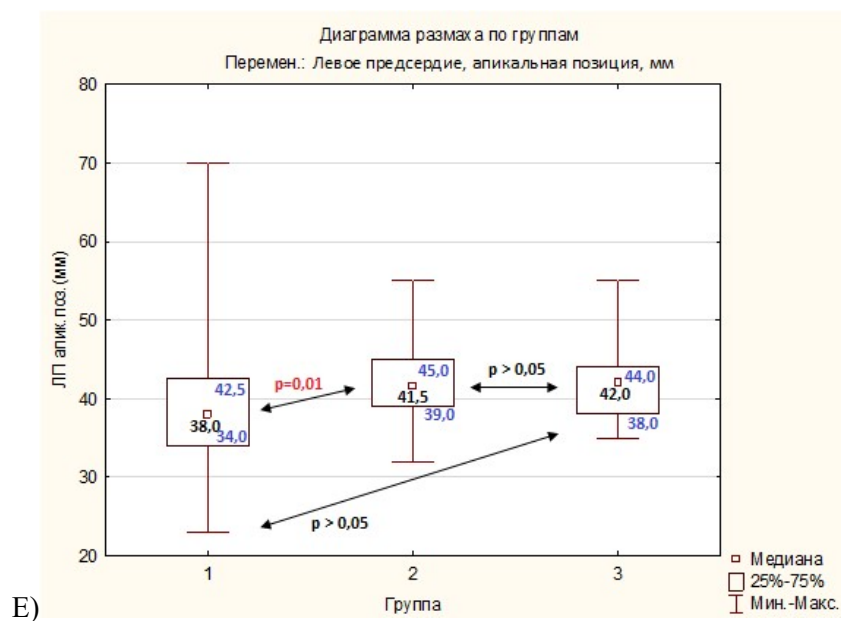


А)

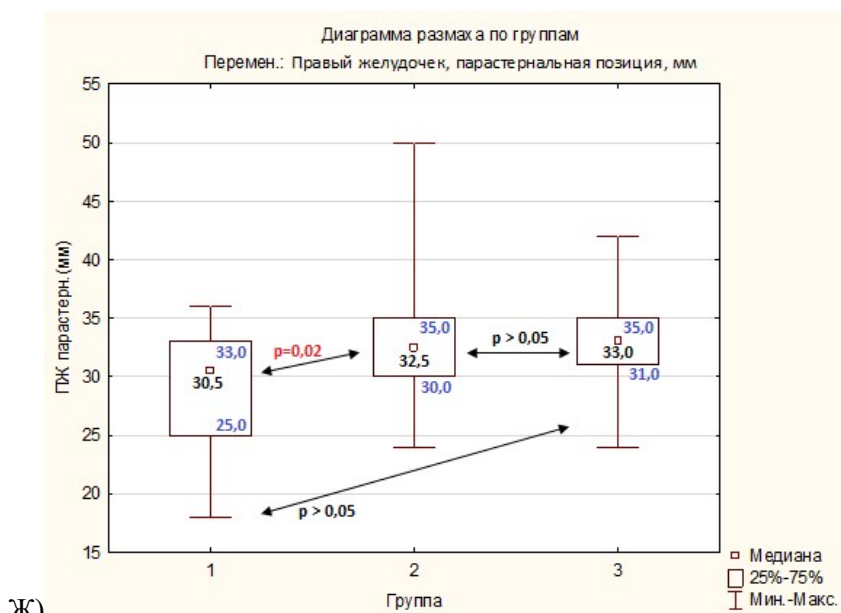


Б)

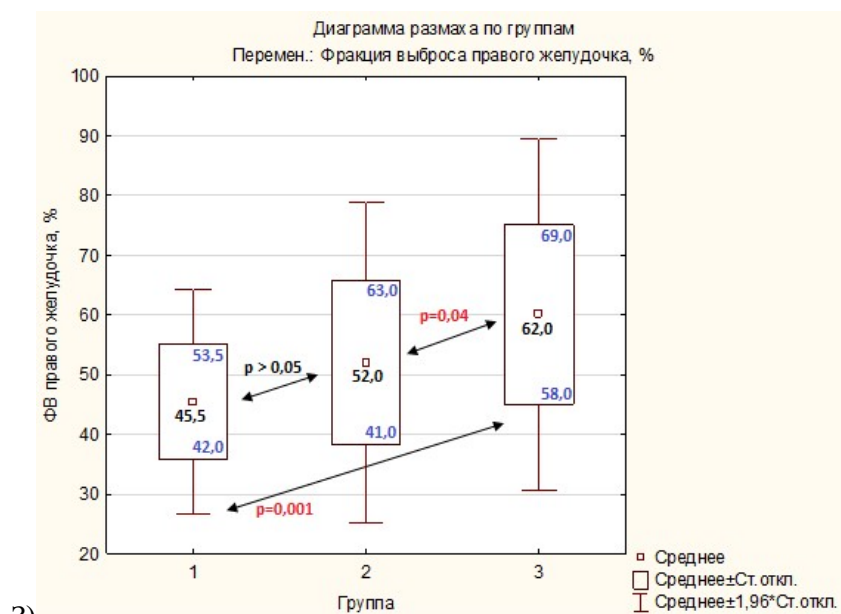




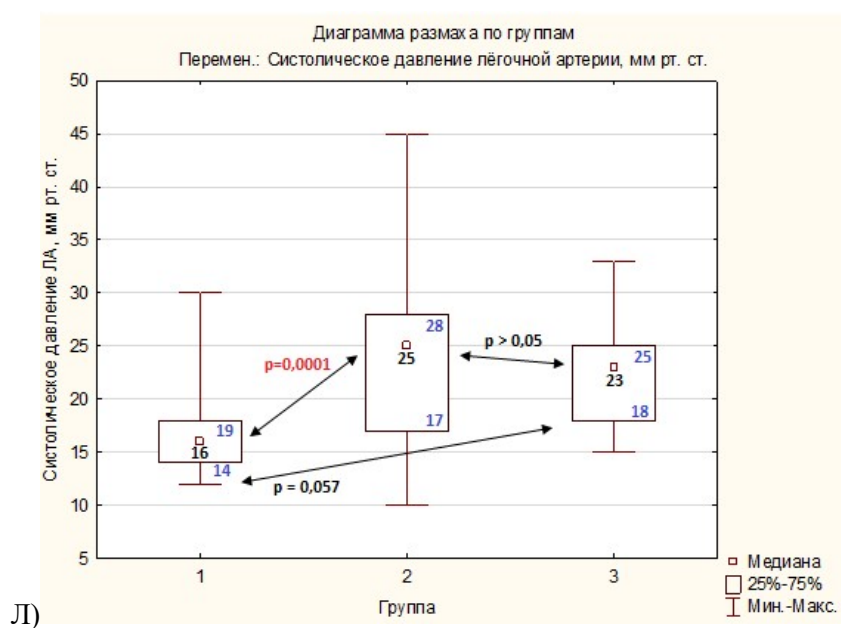
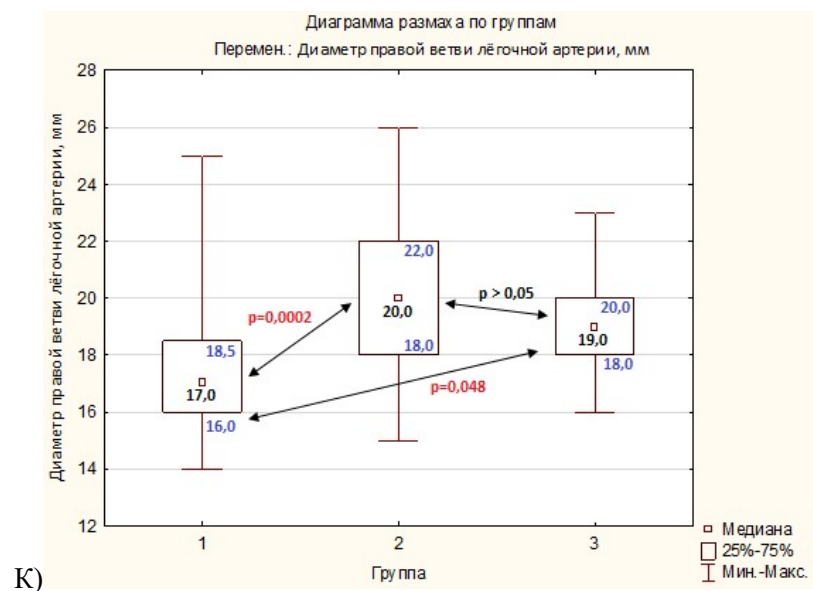
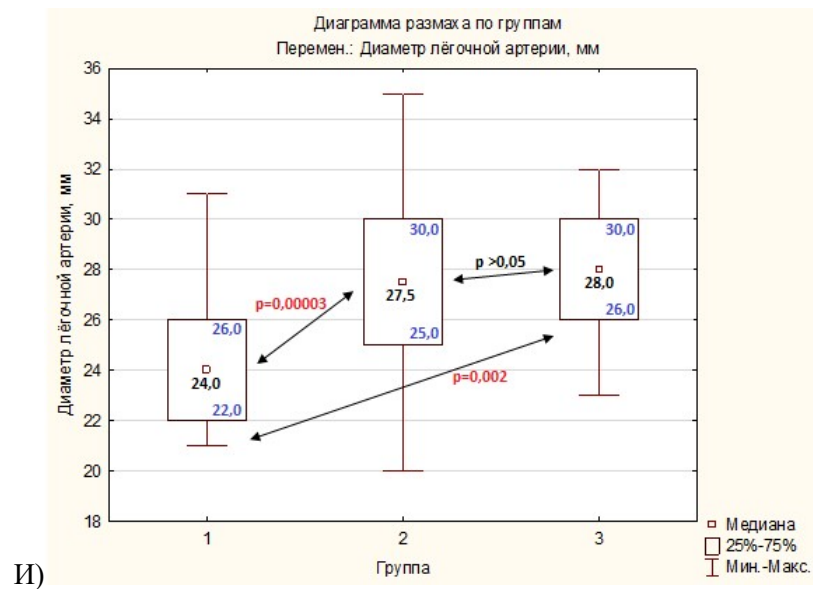
Е)



Ж)



З)



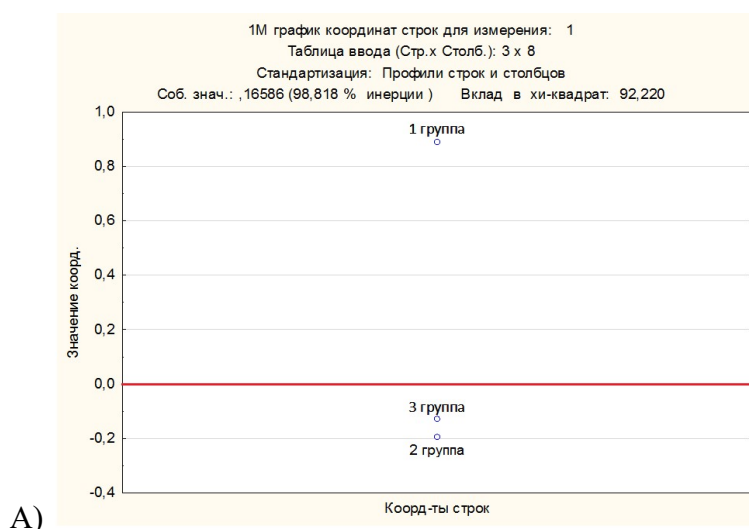
Примечание: АР АК – амплитуда раскрытия аортального клапана, ДТ – время замедления скорости раннего диастолического наполнения, СУМЖП – систолическое укорочение межжелудочковой перегородки, СУЗСЛЖ –

систолическое укорочение задней стенки левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ФВ – фракция выброса, ЛА – легочная артерия; "черное" число под обозначением среднего/медианы – среднее арифметическое/медиана данной группы; "синее" число на границах ящика – верхняя и нижняя квартили/± стандартное отклонение

Рисунок 21 – Результаты дисперсионного анализа Фишера/Краскела-Уоллеса для контрольной группы и групп пациентов через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, в случаях, имевших статистически значимые различия: А) Амплитуда раскрытия аортального клапана, Б) Время замедления скорости раннего диастолического наполнения трикуспидального клапана, В) Систолическое укорочение межжелудочковой перегородки, Г) Систолическое укорочение задней стенки левого желудочка, Д) Размер левого предсердия в парастернальной позиции, Е) Размер левого предсердия в апикальной позиции, Ж) Размер правого желудочка в парастернальной позиции, З) Фракция выброса правого желудочка, И) Диаметр легочной артерии, К) Диаметр правой ветви легочной артерии, Л) Систолическое давление в легочной артерии

Таблица 21 – Анализ статистической значимости различий гидроперикарда, диастолической дисфункции и гипокинезов по данным ЭхоКГ между обследованными пациентами: контрольная группа и через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	χ^2 -квадрат Пирсона, p-value	Коэффициент корреляции Крамера V
Гидроперикард > 5 мм	0,01	0,26
ДДЛЖ 1 тип	0,00000	0,42
ДДЛЖ 2 тип	0,03	0,29
ДДЛЖ 3 тип	0,77	0,06
ДДПЖ 1 тип	0,42	0,11
ДДПЖ 2 тип	0,00000	0,47
ДДПЖ 3 тип	0,24	0,14
Гипокинезы	0,43	0,11
Примечание: ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка		





Б)

Примечание: ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка

Рисунок 22 – Одномерные графики анализа соответствий по столбцам и строкам в разных группах исследования (А) для характеристики гидроперикарда и диастолической дисфункции (Б)

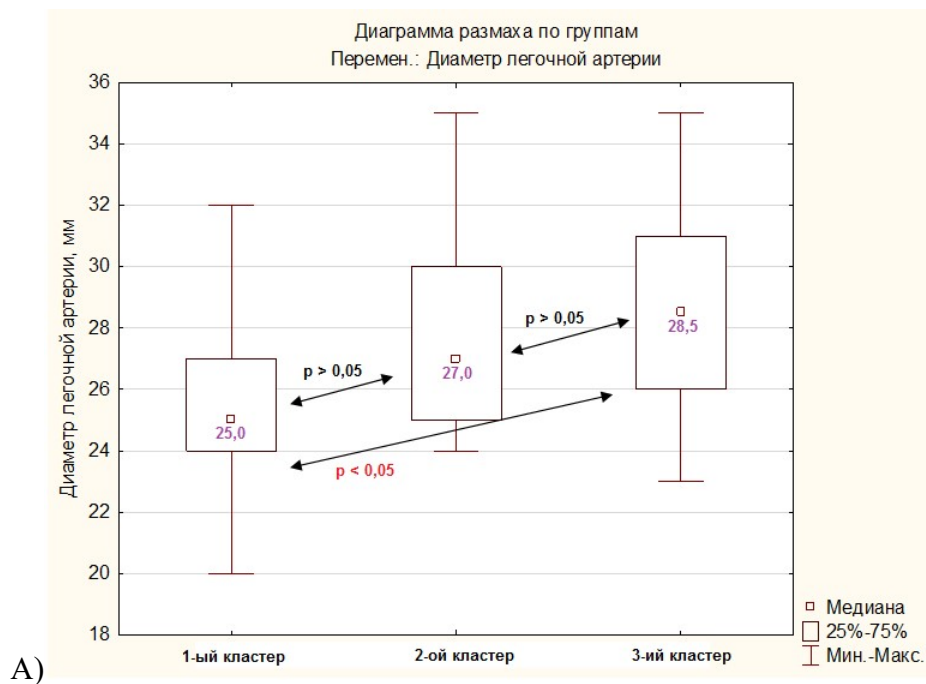
Так как сравнение частоты диастолической дисфункции обоих желудочков 3-го типа, с одной стороны, не показало статистически значимых различий между группами, но, с другой стороны, эта дисфункция не определялась ни у одного пациента из контрольной группы – ее объединили со 2-м типом для учета в дальнейшем анализе этой когорты пациентов с наиболее выраженными нарушениями.

В связи с высокой частотой одновременного поражения обоих желудочков, одной из вероятных причин подобных изменений может являться перенесенный миокардит. С другой стороны, у пациентов, в сравнении с обследованными контрольной группы, чаще регистрировались поражение правых отделов сердца, повышенное систолическое давление в лёгочной артерии, чему соответствовали увеличенные диаметры главного ствола и правой ветви лёгочной артерии. Возможной причиной данных изменений могла являться патология малого круга кровообращения в остром периоде COVID-19 (инфильтративные изменения в легких, микротромбозы сосудов). Кроме того, правый желудочек обладает меньшими адаптивными способностями, что обуславливало более выраженные ЭхоКГ изменения (расширение полости, влекущее за собой по механизму Франка-Старлинга увеличение фракции выброса). Адаптивные изменения со стороны левых отделов сердца заключались в увеличении размеров левого предсердия.

3.6 Разделение пациентов основной группы по степени выраженности изменений в сердечно-сосудистой системе

С помощью ЭхоКГ было обнаружено, что патологические изменения, как правило, сочетались между собой. Эмпирически была выдвинута гипотеза о неоднородности основной группы по степени повреждения миокарда. Для её проверки был проведен кластерный анализ. Признаки, по которым он проводился – диаметр основного ствола и правой ветви легочной артерии, систолическое давление в ней, гидроперикард, наличие диастолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков 2-3-го типов. Данный выбор обуславливался тем, что по этим признакам наблюдалось однонаправленное, статистически значимое отклонение групп пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, от контрольной группы.

При проведении кластеризации методом К-средних, использование способа максимизации расстояний между кластерами и способа, основанного на постоянных интервалах, давало один и тот же результат. В итоге получено 3 подгруппы: 1-я – 22 пациента, 2-я – 30 пациентов, 3-я – 48 пациентов. По данным дисперсионного анализа полученные кластеры статистически значимо отличались по всем признакам, положенным в основу разделения. Далее в графическом виде представлена разница между полученными подгруппами (Рисунки 23, 24).



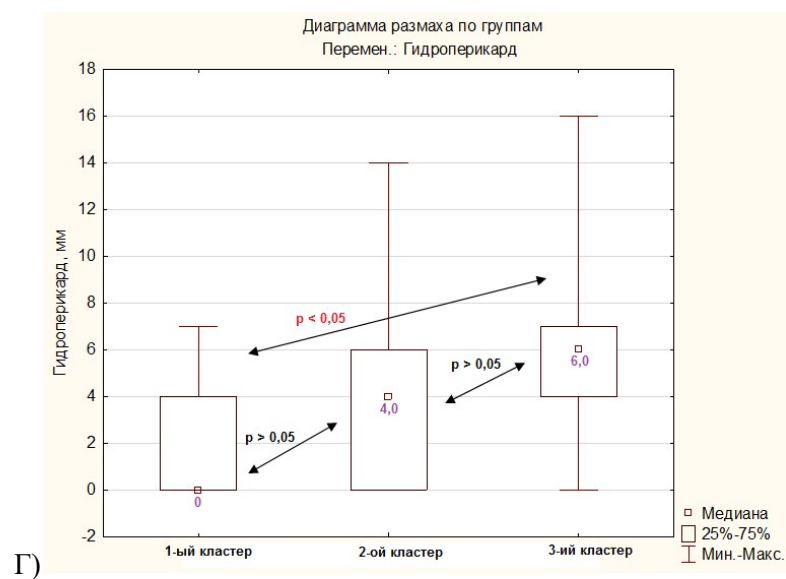
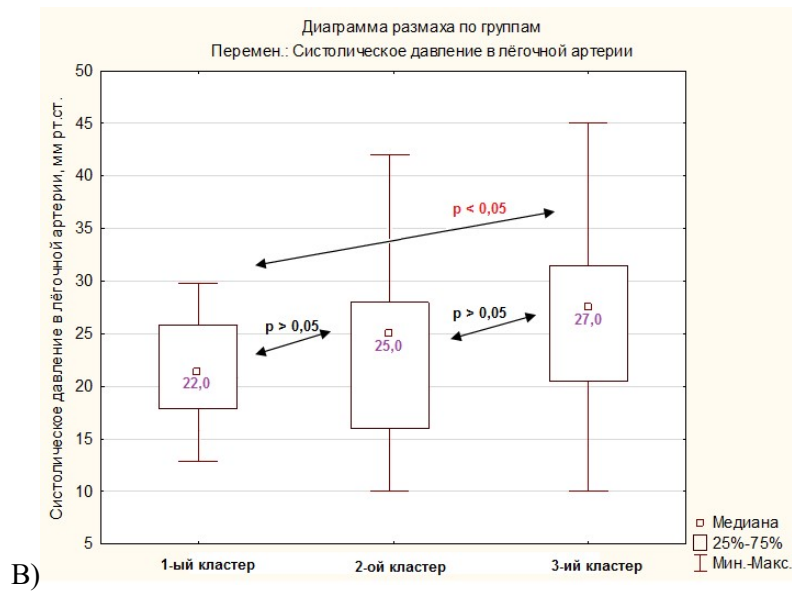
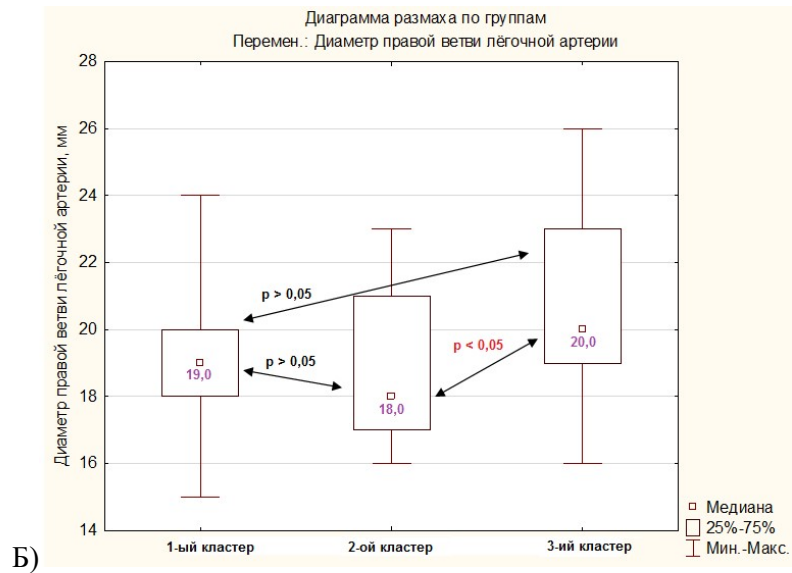
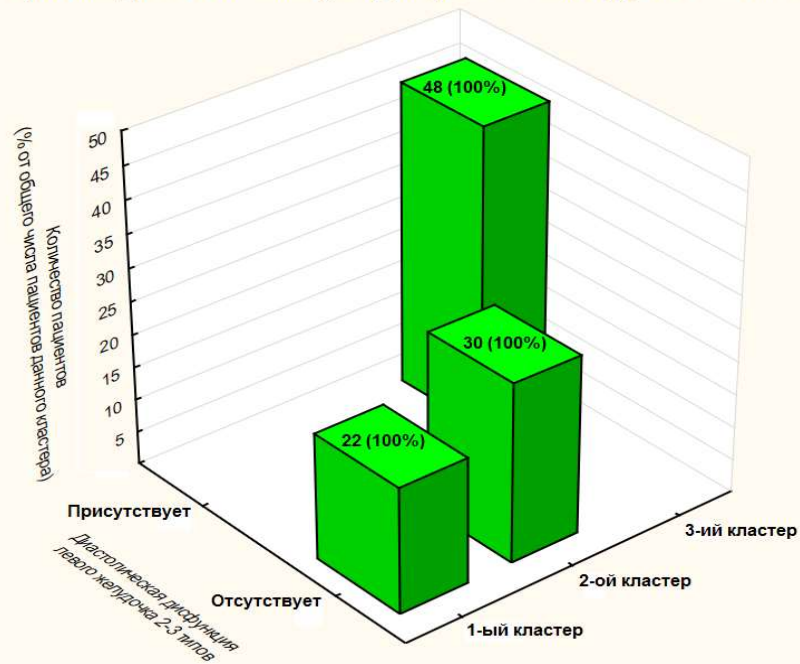


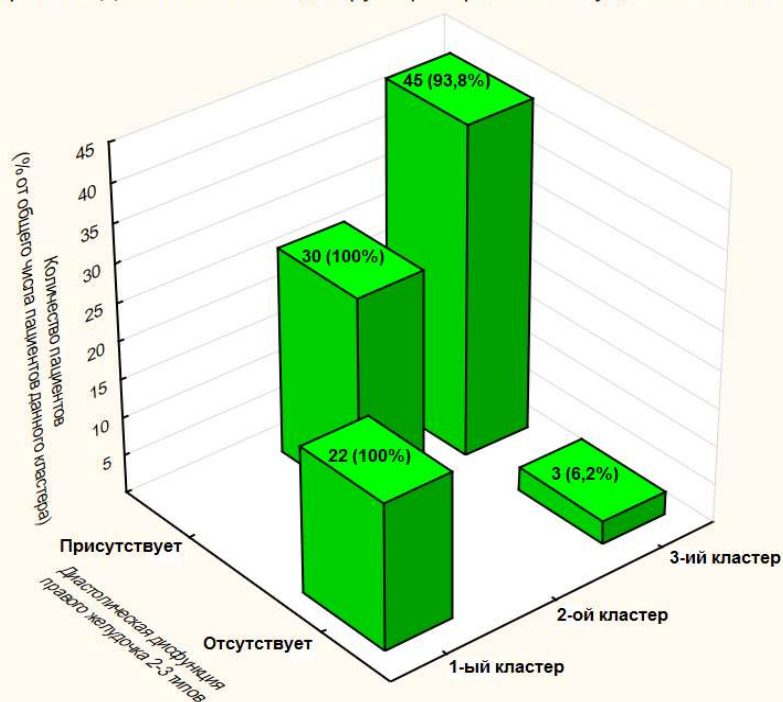
Рисунок 23 – Диаграммы размаха для количественных переменных, по которым проводилась кластеризация – диаметр легочной артерии (А) и её правой ветви (Б), систолическое давление в легочной артерии (В), гидроперикард (Г)

3М Гистограмма: Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 типов



А)

3М Гистограмма: Диастолическая дисфункция правого желудочка 2-3 типов



Б)

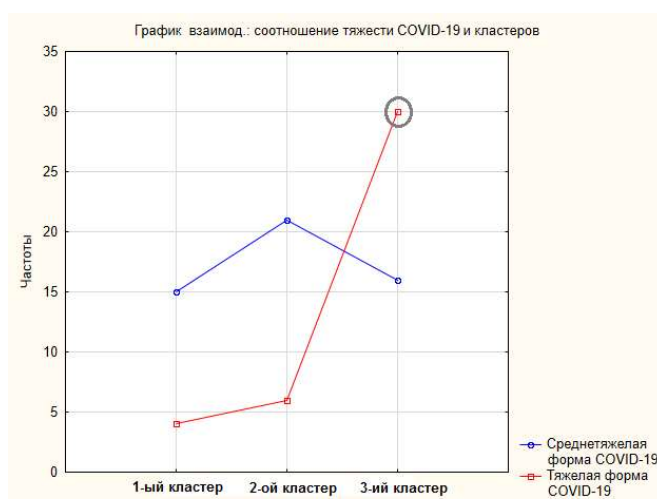
Рисунок 24 – 3М диаграммы для категориальных переменных, по которым проводилась кластеризация – диастолическая дисфункция миокарда левого (А) и правого (Б) желудочков 2-3-го типов

Из представленных данных видно, что 1-й кластер – это пациенты с наименьшими изменениями в сердечно-сосудистой системе по всем указанным выше переменным. Напротив, 3-й кластер характеризовался максимальной выраженностью изменений, а 2-й занимал промежуточное положение.

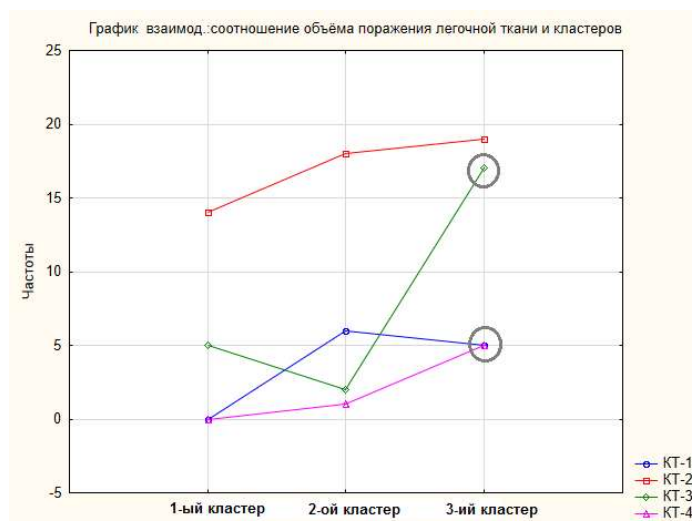
Важной деталью являлось то, что выделенные кластеры не различались по частоте сопутствующей патологии (Таблица 22). То есть причиной группировки являлась перенесенная коронавирусная инфекция COVID-19, а не какие-либо анамнестические факторы. С другой стороны, значимыми оказались степень тяжести перенесенной инфекции и объём поражения легочной ткани (Таблица 22). Пациенты с тяжелой формой COVID-19 в остром периоде и большой площадью поражения легочной ткани (КТ-3, КТ-4), в основном, относились к 3-му кластеру (Рисунок 25). Расчет отношений рисков отнесения к 3-ему кластеру (против объединенных 1-ого и 2-ого) при тяжелой форме COVID-19 равен 2,44 [95% ДИ 1,56-3,81]; при наличии поражения легких объемом КТ-3, КТ-4 - 1,89 [95% ДИ 1,3-2,77].

Таблица 22 – Характеристика кластеров по сопутствующей патологии и тяжести течения коронавирусной инфекции COVID-19

Показатель	P-value χ^2 Пирсона
Возраст	0,07
Избыточная масса тела	0,86
Ожирение 1 степени	0,66
Ожирение 2 степени	0,34
Ожирение 3 степени	0,19
Сахарный диабет 2 типа	0,11
Гипертоническая болезнь	0,19
Нарушения ритма сердца	0,64
Гипотиреоз	0,68
Тяжелая форма острой фазы COVID-19	0,00014
Объём поражения легких по данным компьютерной томографии в острой фазе COVID-19 (КТ-3, КТ-4)	0,01



А)



Б)

Рисунок 25 – Графики взаимодействий частот между кластерами и тяжестью течения коронавирусной инфекции (А), объемом поражения легких (Б) в остром периоде COVID-19

Найденные нами кластеры не показали какой-либо значимой связи с субъективной картиной постковидного синдрома. Для расчета отношений рисков первые два кластера были объединены в одну группу для сравнения с наиболее пораженным третьим кластером (Таблица 23). При проведении расчета мощности коэффициента корреляции Фи величиной 0,3 при объеме выборки 100 пациентов было получено значение 85%, что свидетельствует об определенной надежности нашего результата в отношении необнаружения более значимых связей.

Таблица 23 – Характеристика кластеров по субъективной "кардиологической" симптоматике

Жалобы	P-value χ^2 Пирсона	Коэффициент корреляции Фи	Отношение рисков [95% доверительный интервал]
"Кардиологические" жалобы (хотя бы одна из нижеперечисленных)	0,35	-0,13	0,87 [0,71-1,08]
Усталость	0,61	-0,09	0,87 [0,64 - 1,19]
Одышка	0,43	0,07	1,14 [0,76-1,70]
Отеки	0,88	0,02	0,95 [0,59-1,53]
Тахикардия	0,61	-0,05	0,88 [0,49-1,58]
Сердцебиение	0,11	0	1,00 [0,46-2,17]
Головокружение	0,53	-0,11	0,64 [0,27-1,50]
Боли в груди	0,72	0,08	1,36 [0,61-3,10]

Продолжение Таблицы 23

Повышение артериального давления	0,09	0,03	1,17 [0,43-3,21]
"Перебои" в работе сердца	0,32	-0,11	0,33 [0,04-3,09]

3.7 Анализ взаимосвязи состояния сердечно-сосудистой системы с состоянием других систем

Следующей задачей являлся поиск взаимосвязей между состоянием сердечно-сосудистой системы и другими системами органов. Среди показателей, характеризующих систему кровообращения, были отобраны те же, что применялись в процедуре кластеризации: диаметр основного ствола и правой ветви легочной артерии, систолическое давление в легочной артерии, гидроперикард, наличие диастолической дисфункции миокарда левого и правого желудочков 2-3-го типов. Причина такая же – по этим признакам имелось однонаправленное, статистически значимое отличие групп пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, от контрольной группы. Способы поиска взаимосвязей с другими системами – множественный регрессионный анализ для количественных переменных и логистический регрессионный анализ для категориальных. Данный выбор обусловлен способностью моделей, построенных таким путём, отражать совместное влияние нескольких факторов. С одной стороны, это позволяет увидеть потенцирующие эффекты влияния факторов друг на друга, с другой стороны, дает возможность избавиться от коллинеарных эффектов.

Результаты проведения множественного регрессионного анализа и логистического регрессионного анализа представлены в Таблицах 24, 25. Для визуализации полученных методом логит-регрессии данных были построены ROC-кривые с помощью нейронных сетей (Рисунок 26).

Таблица 24 – Результаты множественного регрессионного анализа для количественных переменных, оценивающих состояние сердечно-сосудистой системы у основной группы исследования

Показатель	Уравнение регрессии	Коэффициент детерминации
Диаметр лёгочной артерии	$- 3,03 + 0,29138 * \text{альбумин} + 0,04449 * \text{креатинин} + 0,25110 * \text{С-реактивный белок} - 0,17202 * \text{Cancer Antigen 125} + 0,61490 * \text{тромбиновое время}$	0,301

Продолжение Таблицы 24

Диаметр правой ветви лёгочной артерии	14,84105 + 6,75605 * абсолютное количество эозинофилов + 0,00586 * мочева кислота + 1,72103 * абсолютное количество Cluster of Differentiation 4 лимфоцитов	0,241
Систолическое давление в лёгочной артерии	9,706622 + 5,678016 * Липопротеины высокой плотности + 1,949187 * фибриноген	0,129

Во всех построенных моделях наблюдались очень низкие коэффициенты детерминации, что указывало на крайне слабую связь диаметра легочной артерии со своими предикторами и практически отсутствие связи диаметра правой ветви легочной артерии и систолического давления легочной артерии. По имеющимся данным, диаметр легочной артерии связан с белковым обменом, функцией почек, воспалительным статусом и коагуляционной способностью.

Таблица 25 – Результаты логит-регрессии для категориальных переменных, оценивающих состояние сердечно-сосудистой системы у основной группы исследования

Показатель	Уравнение регрессии	Отношение шансов	Процент верных предсказаний
Гидроперикард	0,1838199 + 5,842138 * абсолютное количество эозинофилов - 0,009080546 * количество иммуноглобулинов класса М в крови	4,74	68,4%
Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3-го типов	-3,923325 + 0,5056502 * глюкоза + 0,9242317 * простатспецифический антиген + 0,2047545 * уровень иммуноглобулинов класса М к SARS-CoV-2	5,08	68,1%
Диастолическая дисфункция правого желудочка 2-3-го типов	-11,80774 + 0,2056447 * альбумин - 0,009674961 * уровень иммуноглобулинов класса М + 1,133697 * фибриноген + 0,3392653 * уровень иммуноглобулинов класса М к SARS-CoV-2	10,63	79,6%

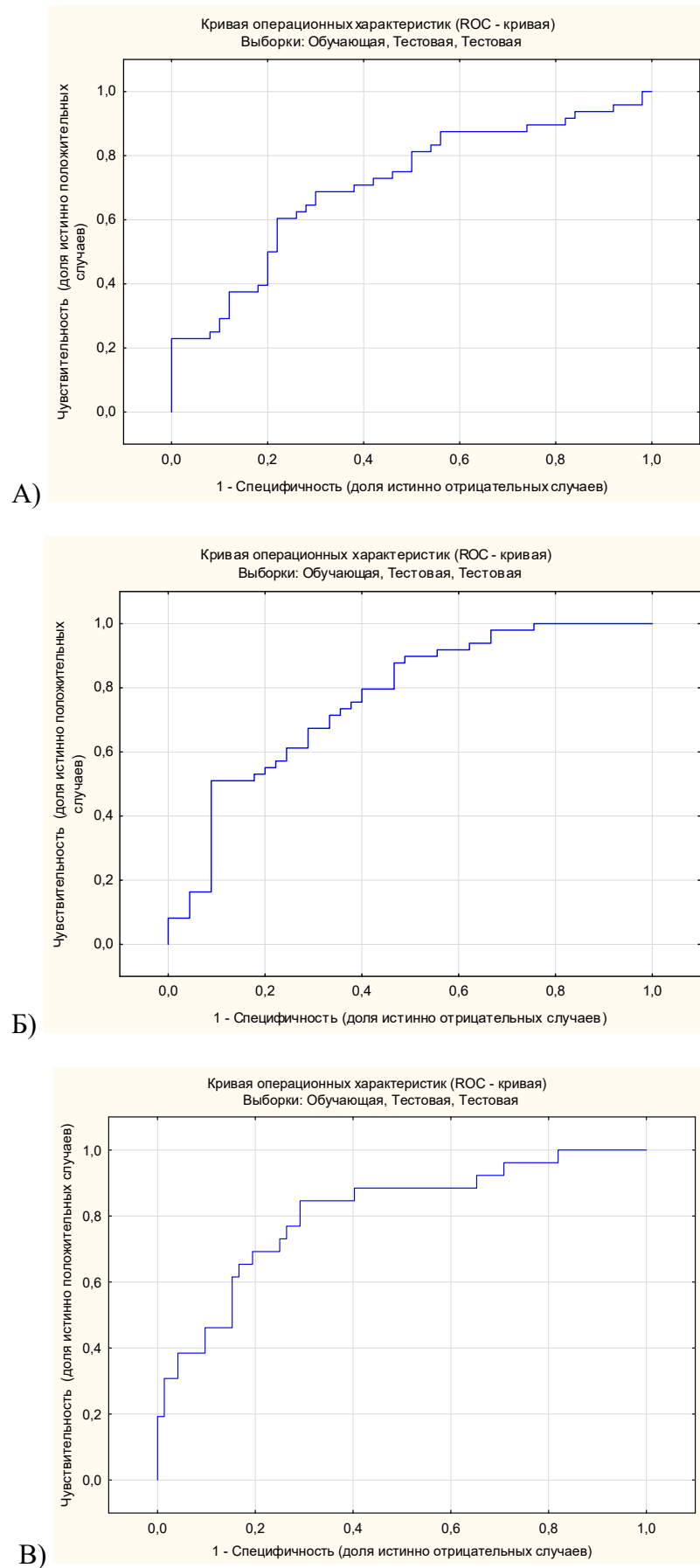


Рисунок 26 – ROC кривые, построенные на основе логистических регрессионных моделей для гидроперикарда (А), диастолической дисфункции миокарда левого (Б) и правого (В) желудочков у основной группы исследования

Построенные модели логистической регрессии, в целом, можно охарактеризовать как удовлетворительные, поскольку они отражают умеренную связь предикторов с откликом. Для данных показателей наиболее значимой оказалась связь с иммунологическими маркерами, уровнем иммуноглобулинов класса М к SARS-CoV-2, менее значимая – с уровнем гликемии, уровнем онкомаркеров, показателями коагулограммы.

В соответствии с описанной выше методологией, также были проведены множественный регрессионный и логит-регрессионный анализы для тех же показателей ЭхоКГ, но изолированно для 3-го, "самого неблагоприятного" кластера пациентов основной группы. Результаты представлены в Таблицах 26, 27 и на Рисунке 27.

Таблица 26 – Результаты множественного регрессионного анализа для количественных переменных, оценивающих состояние сердечно-сосудистой системы у 3-го кластера основной группы исследования

Показатель	Уравнение регрессии	Коэффициент детерминации
Диаметр лёгочной артерии	$28,46208 + 0,07207 * \text{уровень гемоглобина} - 0,77372 * \text{общих холестерина} - 4,87026 * \text{Tlag}$ (время задержки начала образования сгустка после контакта плазмы со вставкой активатором)	0,430
Диаметр правой ветви лёгочной артерии	$6,15727 + 9,59681 * \text{абсолютное количество эозинофилов} + 0,15462 * \text{Cancer Antigen 19-9} - 0,16896 * \text{уровень свободного тироксина} + 0,69804 * \text{тромбиновое время}$	0,432
Систолическое давление в лёгочной артерии	$- 17,87301 + 2,1207 * \text{общий холестерин} + 2,78735 * \text{фибриноген} + 0,25605 * \text{объем форсированного выдоха за 1 с/ форсированная жизненная емкость легких}$	0,279

Таблица 27 – Результаты логит-регрессионного анализа для категориальных переменных, оценивающих состояние сердечно-сосудистой системы у 3-го кластера основной группы исследования

Показатель	Уравнение регрессии	Отношение шансов	Процент верных предсказаний
Гидроперикард	$-1,3669 - 1,332465 * \text{триглицериды} + 1,27351 * \text{объем форсированного выдоха за 1 секунду} - 0,2877426 * \text{ревматоидный фактор}$	15,0	80,4%

Продолжение Таблицы 27

Диастолическая дисфункция левого желудочка 2-3 типов	Анализ не проводился, так как данный признак имеется у всех пациентов данного кластера	-	-
Диастолическая дисфункция правого желудочка 2-3 типов	Анализ не информативен, так как данный признак имеется у 45 пациентов из 48.	-	-



Рисунок 27 – ROC кривая, построенная на основе логистической регрессионной модели для гидроперикарда у 3-го кластера основной группы исследования

Можно думать, что качество полученных моделей в целом выше, чем для всей основной группы. Сила связи предикторов с откликами была умеренной для диаметров легочной артерии и ее правой ветви, а также гидроперикарда, и слабой для систолического давления лёгочной артерии. Значимыми факторами оказались функция дыхания, липидный обмен, иммунологический статус, состояние системы коагуляции, уровни онкомаркеров, гормонов щитовидной железы и гемоглобина.

Учитывая разнородность пациентов основной группы исследования, есть необходимость в дифференцированном подходе диспансерного наблюдения в зависимости от тяжести имеющихся изменений в сердечно-сосудистой системе. Поэтому с помощью нейронных сетей был разработан классификатор для отнесения пациента в один из кластеров. В качестве

дифференцирующих критериев были отобраны те же показатели, на основе которых проводилась кластеризация: диаметры общего ствола и правой ветви легочной артерии, систолическое давление в ней, гидроперикард, диастолическая дисфункция миокарда правого и левого желудочков 2-3-го типов. Далее с помощью модуля "Автоматизированные нейронные сети" построены 20 многослойных персептронов с сохранением пяти наилучших вариантов для анализа. Из полученных пяти нейросетей выбрана та, которая наилучшим образом решала поставленную задачу классификации (эффективность классификатора – 100%, ошибок нет).

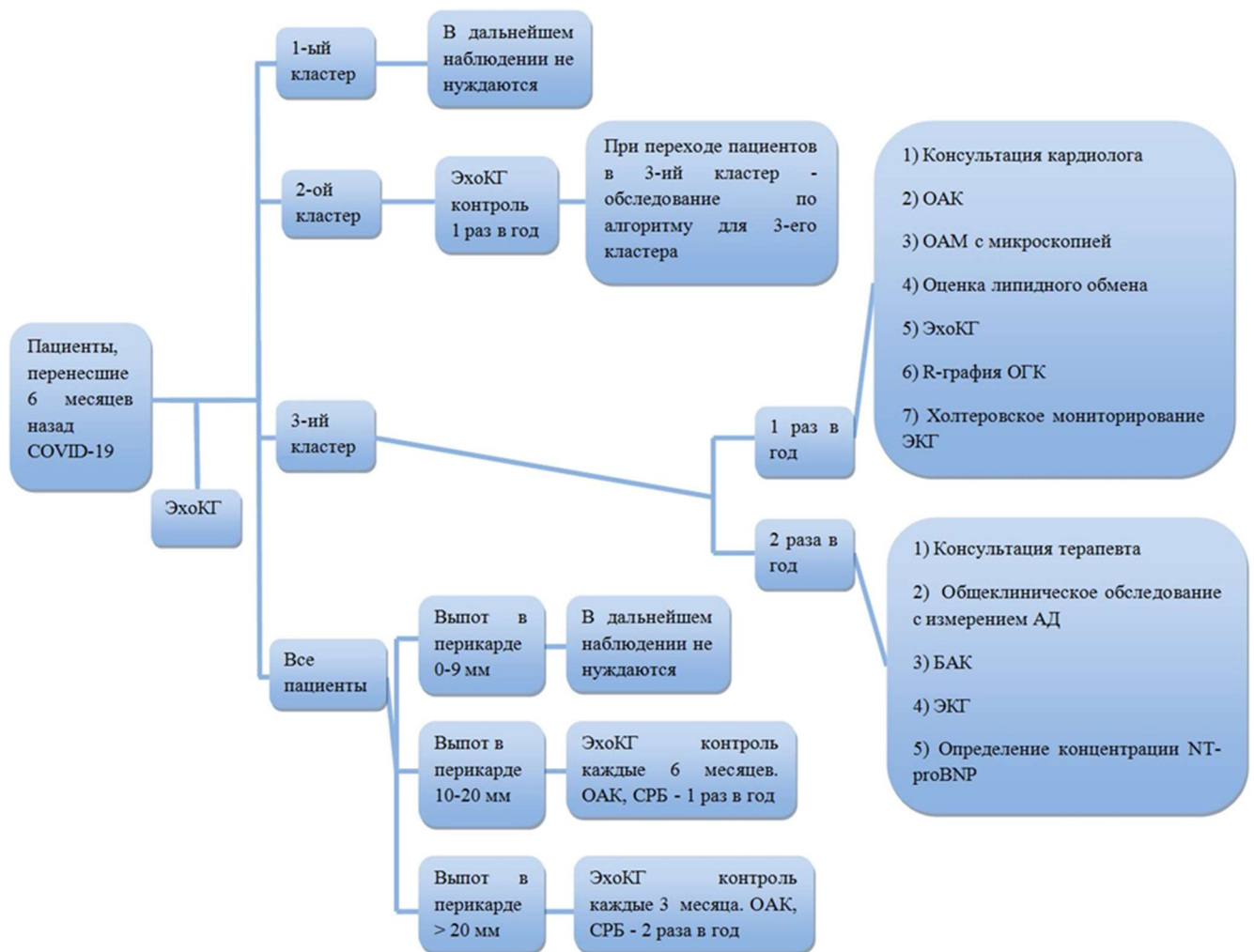
ГЛАВА 4. ТАКТИКА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

С учетом полученных результатов обследования пациентов и последующей обработки данных, анализа литературных источников был разработан алгоритм диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (Рисунок 28). Данный алгоритм позволяет использовать индивидуализированный подход в зависимости от степени патологических изменений в системе кровообращения.

Мы полагаем, что наиболее информативным методом первичной оценки состояния сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде является ЭхоКГ. По результатам исследования можно сделать вывод о том, что 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 – это достаточный срок для выявления когорты наиболее пораженных пациентов. С помощью ЭхоКГ можно определить диаметр легочной артерии и ее правой ветви, систолическое давление в легочной артерии, уровень жидкости в перикарде и тип диастолической дисфункции желудочков – основные показатели для нейросетевого алгоритма, который позволяет отнести пациентов к конкретному кластеру.

При анализе патологических изменений в сердце у разных кластеров в наибольшей степени обращает на себя внимание диастолическая дисфункция обоих желудочков. По нашему мнению, это основная характеристика, определяющая тяжесть пациентов в постковидном периоде. В этой связи наш алгоритм обследования 3-го кластера основывается на схеме диспансерного наблюдения при хронической СН I-II функциональных классов по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Второй кластер, как пограничный по степени поражения сердца, требует динамического ЭхоКГ наблюдения для своевременного выявления развивающегося ухудшения состояния пациентов с соответствующей коррекцией дальнейшей тактики.

Наша схема учитывает пациентов с гидроперикардом, в связи с его высокой встречаемостью, стабильностью во времени и, зачастую, значимыми объемами жидкости. На основе действующих национальных клинических рекомендаций по перикардитам мы описали схему диспансерного наблюдения пациентов с умеренным и выраженным выпотом в полость перикарда.



Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ОАК – общий анализ крови; СРБ – С-реактивный белок; ОАМ – общий анализ мочи; R-графия ОГК – рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ – электрокардиограмма; АД – артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; БАК – биохимический анализ крови (электролиты, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевины, креатинин, глюкоза); оценка липидного обмена – общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды

Рисунок 28 – Алгоритм диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Мы не предложили коррекцию рекомендаций для пациентов с легочной гипертензией в связи с тем, что через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 легочная гипертензия не была зарегистрирована в нашей когорте и уровень систолического давления в легочной артерии переставал значительно отличаться от показателя в контрольной группе. При разработке схемы диспансерного наблюдения нами не учитывались другие, характерные для постковидного периода, патологические изменения в сердце из-за отсутствия четких нозологических единиц, формируемых на их основе.

При анализе данных в отношении повреждения миокарда (уровень тропонина I выше верхней границы нормы), полученных нами в ходе исследования и имеющихся в международных источниках (Elevated cardiac troponin concentration in the absence of an acute

coronary syndrome: https://www.uptodate.com/contents/elevated-cardiac-troponin-concentration-in-the-absence-of-an-acute-coronary-syndrome?source=bookmarks_widget), мы не нашли возможности практического применения полученной информации. В международной практике скрининг уровня тропонина среди населения не рекомендуется. Повышение тропонина не коррелировало с патологией сердечно-сосудистой системы согласно данным других методов в нашем исследовании. В связи с чем, мы не можем рекомендовать исследование тропонина I у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

В ходе расчетов взаимосвязей между состоянием сердечно-сосудистой системы и состояниями других систем мы получили множественные слабые корреляционные связи. Результаты нашего анализа не позволили выявить достаточно значимую ассоциацию между кардиальной патологией постковидного периода и изменениями в других системах. В связи с этим мы не можем рекомендовать расширение схемы диспансерного наблюдения за счет обследования других органов и систем при выявлении патологии сердечно-сосудистой системы.

При разработке схемы диспансерного наблюдения мы стремились получить наиболее простой алгоритм, не перегруженный деталями, для удобства использования в практическом здравоохранении. Все указанные в схеме методы обследования доступны для применения в амбулаторно-поликлиническом звене, не являются эксклюзивом крупных исследовательских центров.

Для упрощения использования данной схемы диспансерного наблюдения нами была разработана программа для ЭВМ: «Программа для определения тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19» (<https://medicaldss.com/projects/dispensary-observation-after-covid.html>). Интерфейс программы отображен на рисунке №29. После введения шести эхокардиографических параметров: диаметр основного ствола и правой ветви легочной артерии, систолическое давление в ней, выраженность гидроперикарда, тип диастолической дисфункции правого и левого желудочков – мы получаем алгоритм диспансерного наблюдения для конкретного пациента. На Рисунках 30, 31, 32 приведено три примера использования данной программы.

Программа для определения тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Программа предназначена для оптимизации тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19. В основе дифференцированного подхода к динамическому наблюдению за данной группой пациентов лежат различия в выраженности изменений в сердце и крупных сосудах, оцененные с помощью эхокардиографического метода.

Программа позволяет на основе разработанного алгоритма проводить классификацию пациентов с последующим распределением в одну из трех групп, в зависимости от степени выраженности изменений сердечно-сосудистой системы, определяющейся на основании шести эхокардиографических параметров: диастолическая дисфункция левого желудочка (ДДЛЖ), принимающая значение из множества А={отсутствует, 1 тип, 2 тип, 3 тип}, диастолическая дисфункция правого желудочка (ДДПЖ) с значениями из множества А, гидроперикард (мм), диаметр ствола лёгочной артерии (дЛА) (мм), диаметр правой ветви лёгочной артерии (пр. ветвь ЛА) (мм), систолическое давление в лёгочной артерии (сист. давл. ЛА) (мм рт. ст.). По завершении распределения пациентов по группам программа позволяет разработать специализированную схему динамического наблюдения, определяющую объём и частоту использования различных диагностических методов, с возможностью последующей, корректировки в зависимости от степени выраженности гидроперикарда (0-9 мм, 10-20 мм, более 20 мм) тремя различными методами и составить окончательный вариант рекомендованной схемы обследования для каждого пациента, с детальным указанием объёма и частота выполнения соответствующих диагностических мероприятий.

дЛА		мм
Пр. ветвь ЛА		мм
Сист. давл. ЛА		мм рт. ст.
ДДЛЖ		
Отсутствует		▼
ДДПЖ		
Отсутствует		▼
Гидроперикард		мм
Результат		

Авторы программы: Быстров Александр Олегович, Мойсова Диана Леонидовна, Шкиря Татьяна Васильевна, Руденко Ольга Валентиновна, Городин Владимир Николаевич.

Рисунок 29 – Интерфейс программы для ЭВМ

дЛА	23	мм	1-ый кластер + выпот в перикарде 0-9 мм - в дальнейшем наблюдении не нуждается
Пр. ветвь ЛА	17	мм	
Сист. давл. ЛА	22	мм рт. ст.	
ДДЛЖ			
Отсутствует			▼
ДДПЖ			
Отсутствует			▼
Гидроперикард	4	мм	
Результат			

Рисунок 30 – Пример №1 использования программы для ЭВМ

дЛА	25	мм
Пр. ветвь ЛА	17	мм
Сист. давл. ЛА	24	мм рт. ст.
ДДЛЖ		
Отсутствует		
ДДПЖ		
2 тип		
Гидроперикард	13	мм
Результат		

2-ой кластер + выпот в перикарде 10-20 мм

1) ЭхоКГ каждые 6 месяцев. ОАК, СРБ - 1 раз в год

2) При переходе пациентов в 3-ий кластер - обследование по алгоритму для 3-его кластера + выпота в перикарде 10-20 мм

Рисунок 31 – Пример №2 использования программы для ЭВМ

дЛА	28	мм
Пр. ветвь ЛА	19	мм
Сист. давл. ЛА	28	мм рт. ст.
ДДЛЖ		
2 тип		
ДДПЖ		
2 тип		
Гидроперикард	8	мм
Результат		

3-ий кластер + выпот в перикарде 0-9 мм

1 раз в год	2 раза в год
1) Консультация кардиолога	1) Консультация терапевта
2) ОАК	2) Общеклиническое обследование с измерением АД
3) ОАМ с микроскопией	3) БАК (электролиты, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевины, креатинин, глюкоза)
4) Оценка липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды)	4) Регистрация ЭКГ
5) ЭхоКГ	5) Определение концентрации NT-proBNP
6) Р-графия ОГК	
7) Холтеровское мониторирование ЭКГ	

Примечание: дЛА – диаметр основного ствола легочной артерии; Пр. ветвь ЛА – диаметр правой ветви легочной артерии; Сист. давл. ЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка; ЭхоКГ – эхокардиография; ОАК – общий анализ крови; СРБ – С-реактивный белок; ОАМ – общий анализ мочи; Р-графия ОГК – рентгенография органов грудной клетки; ЭКГ – электрокардиограмма; АД – артериальное давление; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; БАК – биохимический анализ крови

Рисунок 32 – Пример №3 использования программы для ЭВМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неоднократно показано, что постковидный синдром является мультисистемной патологией с самыми разнообразными проявлениями, сохраняющимися в течение длительного времени после того, как инфекция SARS-CoV-2 уже утихла. Можно говорить о том, что long COVID стал всемирной неинфекционной эпидемией, наложившейся на пандемию коронавирусной инфекции. Сообщается о разнообразнейшей симптоматике данной патологии, включающей более 200 различных клинических проявлений. Существуют как легкие, неспецифические и обратимые симптомы, так и тяжелые, стойкие, приводящие к инвалидизации пациентов [78, 109, 116, 139, 151, 166, 173]. Постковидный синдром, по данным разных исследований, встречается у 0–93% пациентов, наибольшая распространенность отмечалась в когортах госпитализированных пациентов. При этом, long COVID в значительной степени распространен среди молодого работоспособного контингента, перенесшего легкие формы инфекции [78, 109, 129, 132, 137, 171]. В некоторых опубликованных исследованиях с участием пациентов через 2 года после перенесенной коронавирусной инфекции прослеживалась тенденция к уменьшению числа пациентов с субъективной симптоматикой, но полного ее разрешения не наблюдалось [112, 137], в другом – существенной динамики не наблюдалось [115]. В нашем исследовании у всех пациентов был выявлен хотя бы один симптом, возникавший после коронавирусной инфекции и сохранявшийся до момента осмотра через 6 месяцев. При этом 97 пациентов из 100 предъявляли более одной жалобы, которые относились к разным системам. С одной стороны, столь высокая частота предъявляемых жалоб в нашей выборке может объясняться присутствием пациентов только после стационарного лечения в острой фазе. С другой стороны, тщательный опрос и осмотр в течение 1 часа 15 минут с разъяснением значения медицинской терминологии также был способен повысить выявляемость жалоб у обследуемых.

Одним из звеньев постковидного синдрома являются кардиологические последствия. По данным крупного когортного исследования, включавшего более 150 000 человек, было выявлено увеличение на 55% риска комбинированного сердечно-сосудистого исхода через 1 год после перенесенного COVID-19 [119]. Значительно повышался риск развития ишемической болезни сердца, инсульта, аритмий сердца, миокардита и перикардита, СН, тромбоэмболических осложнений [129, 156]. В другом крупном когортном исследовании, включавшем около 50 000 человек, проходивших стационарное лечение во время острой фазы COVID-19, в течение 8 месяцев после выписки в 29,4% случаях потребовалась повторная госпитализация, а 12,3% из них умерли. Одной из основных причин смерти были серьезные

неблагоприятные сердечно-сосудистые события, встречаемость которых была в 3 раза выше, чем в контрольной группе [144].

Таким образом, long COVID приводит к значительной нагрузке на систему здравоохранения, ранее перегруженную пандемией COVID-19, снижению качества жизни пациентов, росту инвалидизации и смертности, увеличению частоты госпитализаций, необходимости оказания специализированной медицинской помощи, потребности в реабилитации пациентов. При этом основной причиной этих последствий выступает кардиальная патология постковидного периода [41, 129].

В современном мире существует большой запрос на исследования сердечно-сосудистых осложнений long COVID. Результаты динамического наблюдения этой группы пациентов помогут выявить основные механизмы развития данной патологии, чтобы затем выстроить грамотную тактику диспансеризации и коррекции возникших проблем. Такая постановка вопроса привела к формулировке задач нашего исследования, максимально ориентированного на практические нужды современного здравоохранения. Первой задачей исследования выступала клинично-лабораторная и инструментальная характеристика сердечно-сосудистой патологии у пациентов постковидного периода среди молодых людей и средней возрастной группы (18-59 лет) без выраженной коморбидной патологии. Субъективная картина кардиологического long COVID в нашем исследовании по набору жалоб во многом соответствовала таковой в работах подобной направленности [28, 90, 109, 116, 129, 130, 137, 141, 149, 171], однако, такую жалобу как ""перебои" в работе сердца" мы не встречали в других источниках литературы.

Распространенность, предъявленных пациентами проблем, согласно данным разных авторов, очень сильно варьировала в зависимости от дизайна исследования. С одной стороны, в большинстве случаев наши результаты согласовывались с двумя крупнейшими метаанализами со строгой методологией [90, 171]. С другой стороны, в нашем исследовании значительно чаще встречались отеки и повышение артериального давления (Рисунок 33). Подобные расхождения, возможно, связаны с тщательностью обследования на нашем этапе и, напротив, недоучетом данных пациентов на более ранних этапах наблюдения – в доковидный период. Общая частота "кардиологических" жалоб, после исключения из подсчетов "усталости" как наиболее частой и неспецифической, у наших пациентов, перенесших COVID-19, составляла 79%, что соответствовало результатам других исследований – 6,0-86,04% [57, 63, 78, 112, 118, 139, 171].

Жалобы	Данные мировой литературы	Данные полученные в ГБУЗ СКИБ
• Усталость	• 0,6-93%	• 62%
• Одышка	• 1,0-87%	• 51%
• Отеки	• 2,6%	• 42%
• Тахикардия	• 4,8-57%	• 32%
• Ощущение сердцебиения	• 0,5-55,4%	• 22%
• Головокружение	• 0,9-49,6%	• 19%
• Боли в груди	• 0,4-73,1%	• 16%
• Повышение АД	• 0,4-1,7%	• 14%
• "Перебои" в работе сердца	• -	• 4%

Примечание: ГБУЗ СКИБ - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Специализированная клиническая инфекционная больница"

Рисунок 33 – Сравнительная характеристика распространенности "кардиологических" жалоб между основной группой исследования и мировыми данными [90, 171]

Согласно нашим данным, факторами риска "кардиальных" проявлений постковидного синдрома являются женский пол (наиболее значимый фактор) и сопутствующая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение) [13]. Данные взаимосвязи были представлены и другими авторами [41, 56, 109, 116, 129]. В зарубежных исследованиях также значимыми факторами оказались возраст, тяжесть течения острой фазы COVID-19 и этническая принадлежность [41, 56, 109, 112, 116, 129, 141]. Расхождения в данных вполне объяснимы, если учитывать ограничения по возрасту в нашем исследовании и участие в нем только больных, получавших лечение в стационаре.

В отличие от других авторов, мы сделали акцент на факторах риска "кардиального" постковида, что позволяло нам сформулировать несколько положений. Во-первых, по-видимому, факторы риска являются универсальными, не зависящими от конкретной системы, что указывает на полиорганность и тесную взаимосвязь проблем. Во-вторых, наличие сопутствующей кардиологической патологии и возраст влияют независимо друг от друга. Также важный момент – это универсальность факторов риска независимо от принадлежности к

нашей этнической популяции, в стране с более низким уровнем дохода, что не изучалось в других работах [56, 116].

Данные физикального обследования сердечно-сосудистой системы в мировой литературе по постковидному синдрому практически отсутствуют, зачастую описываются вместе с жалобами пациентов. Поэтому сравнение наших результатов с данными из других источников оказалось невозможным. Мы ясно понимаем все недостатки этих методов (зависимость от навыков доктора, телосложения пациента, большие затраты времени), но у них есть и достоинства (доступность, экономичность). Кроме того, они регламентированы в любом алгоритме обследования и оценки состояния. Наши результаты указывают на значительное несоответствие между слабовыраженными объективными находками и распространенными жалобами пациентов. С другой стороны, мы наблюдали высокую частоту соответствия между проявлениями, заметными пациентам и их фактической встречаемостью (отеки, тахикардия, повышенное артериальное давление). Сравнительную скудность полученных данных можно объяснить исключением в нашей выборке тяжелой коморбидной патологии и ограниченным сроком наблюдения. Возможно, физикальные методы будут более результативными при налаживании скрининга с участием наиболее пораженных пациентов через более длительный период после COVID-19. Сравнение с другими источниками доступно по итогам исследования вегетативной нервной системы. В этом вопросе мы наблюдаем большой разброс литературных данных – частота ортостатической постуральной тахикардии варьировала от 0 до 69% [40, 75, 116, 142, 178]. Мы выявляли вегетативную дисфункцию у 1/3 обследованных пациентов.

В отношении повышения уровней биомаркеров повреждения миокарда также нет ясности, данные зарубежных авторов противоречат друг другу, исследования значимо отличаются по дизайну. Так, в литературных источниках можно встретить распространенность повышения уровня сердечного тропонина от 0 до 20%, NT-proBNP – от 0 до 23% случаев [40, 44, 50, 53, 77, 99, 114, 140]. В нашей работе уровень тропонина I был повышен у 10% обследованных, NT-proBNP у 0%. Выявить значимые взаимосвязи этих показателей с другими лабораторными данными не удалось. Отсутствие повышения NT-proBNP, скорее всего, связано с исключением пациентов с хронической СН из исследования на этапе отбора.

Электрокардиографические изменения в постковидном периоде разнообразны и довольно распространены. Так, список встречаемых изменений включает: синусовую тахикардию, неспецифические изменения сегмента ST, элевацию ST без признаков ишемии миокарда, неспецифические изменения зубца T, удлинение интервала QT, низковольтажную ЭКГ, развитие новой полной или неполной блокады ножки пучка Гиса [28, 109]. Большая часть этих отклонений встречалась и у наших пациентов. Некоторые изменения, которые нами не были зафиксированы, отмечались в других работах: полная атриовентрикулярная блокада,

желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков [28, 129]. Частота подобных тяжелых аритмий, как правило, не превышала 1-2% [129]. Их отсутствие в нашей работе можно объяснить регистрацией ЭКГ однократно через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. Также мы не включали в исследование лиц с тяжелой коморбидной патологией и пациентов с подобными тяжелыми нарушениями ритма сердца, выявленными в острой фазе COVID-19. Наши данные в значительной степени соответствовали крупному зарубежному обзорному исследованию, объединившему результаты 8 работ, анализировавших данные ЭКГ [114]. Авторы этой публикации аналогично отмечали, что для острой фазы COVID-19 характерны многочисленные неспецифические изменения ЭКГ, которые значимо регрессируют через 6 месяцев. Напротив, нарушения автоматизма сердца через полгода выявляются чаще: в нашем исследовании это была миграция водителя ритма, в обзорной статье – синусовые тахикардия и брадикардия. В связи с выраженным уменьшением неспецифических изменений ЭКГ их частота оказалась сопоставимой с таковой в группе контроля, то есть характеризовала сопутствующую патологию. В нашей работе можно отметить ассоциацию сахарного диабета 2 типа и признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (отношение рисков 2,526 при 95% доверительном интервале 1,048-6,090) [114].

Ряд полученных нами данных отличает их от других работ. Во-первых, отмечалась статистически значимая связь между гипертрофией левого желудочка и повышенным уровнем тропонина I, с отношением рисков 2,963 (95% доверительный интервал 1,208-7,270). Во-вторых, найдена ассоциация между молодым возрастом, отсутствием гипертонической болезни и нарушением ритма сердца вне зависимости от его формы (с молодым возрастом – отношение рисков 0,493 при 95% доверительном интервале 0,265-0,917, с отсутствием гипертонической болезни – отношение рисков 0,343 при 95% доверительном интервале 0,160-0,737). В первом случае, скорее всего, связь обусловлена функциональными изменениями, при гипертрофии миокарда – неадекватной нагрузкой в условиях нарушения метаболизма и диабетической микроангиопатии. У молодых пациентов без гипертонической болезни, возможно, нарушения ритма сердца связаны с вегетативной дисфункцией. Прямых подтверждений этому в нашем исследовании нет, но в других источниках приводится именно такое объяснение [45, 46, 129].

К сожалению, в нашей работе не удалось использовать методы исследования, верифицирующие, вероятно, имевший место у пациентов миокардит, в связи с недоступностью МРТ сердца с контрастированием, недоступностью и неадекватной опасностью эндомиокардиальной биопсии.

Результаты ЭхоЭКГ исследования очень сильно различались по данным разных источников. Предпосылок для подобных расхождений много: дизайн исследования (степень тяжести острой фазы COVID-19, время от неё до проведения обследования), разные

ультразвуковые аппараты и операторы, различия в протоколах исследования. По данным мировой литературы для постковидного синдрома характерны следующие изменения по данным ЭхоКГ: неблагоприятное ремоделирование левого и правого желудочков, нарушение диастолической и/или систолической функции желудочков, гипертрофия левого желудочка, дилатация правого желудочка, легочная гипертензия, перикардальный выпот, глобальный гипокинез, уменьшение глобальной продольной деформации левого или правого желудочка [48, 50, 52, 109, 114, 129, 140, 148]. Не в каждом исследовании упоминались сразу все перечисленные выше нарушения, распространенность патологических изменений среди обследованных также различна. Следует отметить искажающее статистику влияние отсутствия единых определений и терминологии. Некоторые авторы приводят сводные данные по обоим желудочкам или соединяют систолическую и диастолическую дисфункцию в одно понятие, используют интегративное понятие "неблагоприятного ремоделирования" и так далее. В некоторых источниках сообщалось об отсутствии значимых изменений на ЭхоКГ, соответствии показателей основной группы таковым в группе контроля [50, 161]. Сравнительная характеристика наших данных с другими литературными источниками представлена на схеме (Рисунок 34).

При анализе полученных данных можно отметить некоторые сильные стороны нашего исследования. Во-первых, ЭхоКГ проводилась дважды с интервалом в полгода, чего не встречалось в других источниках. Другие авторы проводили динамическое наблюдение с меньшим промежутком времени между обследованиями, чаще проводили сравнение с острым периодом инфекции или акцентировали внимание на других нарушениях, приводя очень скудную информацию по ЭхоКГ. Во-вторых, в отличие от многих исследований, в нашей работе имелась группа контроля. В-третьих, нами целенаправленно выявлялась диастолическая дисфункция каждого желудочка с ее разделением на типы. Эти отличия в дизайне сильно затрудняют сопоставление наших данных с другими источниками литературы.

При сравнении наших результатов с данными других исследований мы получили сходную частоту снижения систолической функции левого желудочка, не отличавшуюся от ее частоты в контрольной группе [9]. При этом статистически значимой динамики фракции выброса левого желудочка не отмечалось ($p > 0,05$), что встречалось и в других работах [9, 50, 52, 148], позволяет сопоставлять наших пациентов с обследованными в более ранние сроки после COVID-19 [50, 52, 148].

Нарушения, выявленные по данным ЭхоКГ	Данные мировой литературы	Данные, полученные в ГБУЗ СКИБ
Неблагоприятное ремоделирование желудочков	от 0% до 29% (20% - правого, 6% - левого, 3% - бивентрикулярно)	-
Снижение фракции выброса левого желудочка	0-16%	10% через 6 мес, 15% через 12 мес
Диастолическая дисфункция желудочков	0-60% (ЛЖ - 16%). ДДЛЖ 1 типа - 16,7%, ДДЛЖ 2 типа - 1,5% (через 12 месяцев)	ДДЛЖ 1 типа 5% (6 мес), 0% (12 мес), ДДЛЖ 2 типа 40% (6 мес), 40% (12 мес), ДДЛЖ 3 типа 8% (6 мес), 5% (12 мес) ДДПЖ 1 типа 4% (6 мес), 0% (12 мес), ДДПЖ 2 типа 62% (6 мес), 60% (12 мес), ДДПЖ 3 типа 10% (6 мес), 5% (12 мес)
Гипертрофия левого желудочка	0-2%	55% через 6 месяцев, 35% через 12 месяцев
Дилатация правого желудочка	3-39%	28% через 6 месяцев, 15% через 12 месяцев
Легочная гипертензия	0-50%	6% через 6 месяцев, 0% через 12 месяцев
Выпот в перикарде	0-22%	50% через 6 мес, 50% через 12 мес
Глобальный гипокинез	0-2%	1% через 6 месяцев, 0% через 12 месяцев
Уменьшение глобального продольного стрейна левого желудочка	11-72,5%	-
Уменьшение глобального продольного стрейна правого желудочка	19,3%	-

Примечание: ГБУЗ СКИБ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Специализированная клиническая инфекционная больница", ЛЖ – левый желудочек, ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка, ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка

Рисунок 34 – Сравнительная характеристика данных ЭхоКГ, полученных в ГБУЗ "Специализированная клиническая инфекционная больница" [4, 9, 19, 20, 21, 22, 24], с мировыми данными (приведено из [48, 50, 52, 109, 114, 129, 134, 140, 141, 148, 167]).

Распространенность диастолической дисфункции у обследованных пациентов в нашей основной группе превосходила подобные показатели в других исследованиях, с учетом совокупной встречаемости всех трех ее типов. При этом значимой динамики данных показателей за период наблюдения не регистрировалось [9]. Поскольку в некоторых исследованиях отмечался выраженный рост частоты ее встречаемости в более ранние сроки (с 5 до 40% с 3-го по 6-й месяцы после острого инфекционного процесса, с 55% до 60% с 60-го по 100-й дни после перенесенного COVID-19) [50, 114], то частота диастолической дисфункции в нашей и других работах может считаться сопоставимой. Дифференцированные данные по диастолической дисфункции были найдены только в одном источнике, в котором сообщали о ДДЛЖ 1 и 2 типов через 1 год после перенесенной инфекции в 16,7% и 1,5% случаев соответственно [167]. В этом исследовании пациенты были тщательно отобраны – исключались те, у кого в анамнезе были ишемическая болезнь сердца, аритмии сердца, артериальная гипертензия, пороки клапанов сердца, астма, хроническая обструктивная болезнь легких и синдром обструктивного апноэ сна – что является возможной причиной различий полученных данных. В упоминаемой работе не представлены данные исследования правого желудочка [167]. Поэтому сопоставление выявленных нами различий между основной группой и контролем (значимо более частая встречаемость ДДЛЖ и ДДПЖ 2 типа через 6 и 12 месяцев после COVID-19) с другими работами затруднительно. Наиболее детальный из ранее применявшихся протокол ЭхоКГ является особенностью нашей работы.

У обследованных нами пациентов отмечалась высокая частота гипертрофии миокарда левого желудочка. Между тем индекс массы миокарда левого желудочка, толщина стенок левого желудочка не имели статистически значимых различий между контрольной и основной группами [9]. Поэтому можно предположить, что такая распространенность гипертрофии миокарда левого желудочка характеризует нашу популяцию данного возраста с соответствующей сопутствующей патологией.

Частота дилатации правого желудочка в нашей работе соответствовала таковой в других исследованиях. При этом также, как и в зарубежных работах [9, 134, 140, 148], отмечалась тенденция к улучшению показателей правого желудочка в динамике (уменьшение размера полости и увеличение фракции выброса).

Распространенность легочной гипертензии у наших пациентов основной группы не отличалась от таковой в других источниках. Через 6 месяцев после коронавирусной инфекции систолическое давление в легочной артерии было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, его величина имела тенденцию к уменьшению через 12 месяцев [9]. При этом значение давления выше порогового для гипертензии было у 6% пациентов через 6 месяцев после коронавирусной инфекции и ни у одного пациента через 12 месяцев. В других

исследованиях, проводившихся в более ранние сроки после COVID-19, легочная гипертензия в динамике либо сохранялась на одном уровне, либо выявлялась чаще [50, 52]. Возможно, благодаря срокам проведения нашей работы удалось выявить тенденцию к восстановлению некоторых структур сердечно-сосудистой системы, чего не наблюдалось в исследованиях, выполнявшихся в более ранний период от момента заражения SARS-CoV-2.

Выпот в перикарде в нашей основной группе встречался значительно чаще, чем по сообщениям других авторов и в группе контроля, не демонстрировал изменений в динамике [9]. С одной стороны, это можно объяснить тем, что не совсем ясен критерий установления выпота. Мы руководствовались европейскими рекомендациями по перикардиту [26], в которых установлено значение > 4 мм, но для других методов диагностики (КТ, МРТ). Диагностическое значение толщины слоя жидкости между листками перикарда для ЭхоКГ в регламентирующих документах не указано. Авторы других работ не отражают в описании методов исследования свой критерий установления наличия этого патологического состояния. С другой стороны, наши значения частоты выпота в полость перикарда совпадают с частотой, выявленной с помощью МРТ сердца – 1-73% [50, 114, 178], которая также отличалась от контрольных групп, что говорит о сопоставимости с мировыми данными.

Глобальный гипокинез миокарда у больных после COVID-19 встречался крайне редко, независимо от дизайна исследования. Его частота в нашем исследовании не отличалась от данных других работ. Скорее всего, это указывает на отсутствие крайней выраженности поражения миокарда в течение первого года после перенесенной коронавирусной инфекции.

В нашей работе отмечалось достоверное увеличение линейных размеров левого предсердия у пациентов основной группы, по сравнению с контрольной группой [9]. При этом статистически значимого увеличения объема левого предсердия не отмечалось, что делает полученный результат несколько противоречивым. Наши данные по этому вопросу находят подтверждение в одном зарубежном исследовании [178].

По данным ЭхоКГ в динамике мы наблюдали статистически значимое увеличение систолического укорочения стенок левого желудочка через 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, что косвенно указывало на восстановление сократительной способности миокарда левого желудочка [9]. Подобная тенденция, хотя и по показателю глобальной продольной деформации, отмечалась в некоторых других работах [44, 134]. Подобно проведению МРТ сердца с контрастированием, оценка глобальной продольной деформации миокарда с помощью ЭхоКГ – малодоступный метод, не входящий в широкую практику, не применявшийся в нашем исследовании. Мы не рассчитывали на него при составлении схем диспансерного наблюдения и не можем его рекомендовать для широкого внедрения.

В последнее время все большее распространение в медицине находят технологии искусственного интеллекта и машинного обучения. В вопросах изучения постковидного синдрома также внедряются эти современные методики. На данный момент существуют алгоритмы для определения в фазе long COVID развития тромбоэмболии легочной артерии и легочного фиброза, раннего прогнозирования возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, выявления факторов риска постковидного синдрома, определения длительности симптомов и степени тяжести этого состояния [39, 89, 111]. Тем не менее, несмотря на разнообразие созданных моделей, некоторые результаты были впервые получены в нашем исследовании. До нашей работы никем не проводилась кластеризация пациентов по степени выраженности поражения сердца при постковидном синдроме. Также впервые нами была создана нейросетевая модель для проведения данной стратификации [17]. Ранее не использовалась подобная комплексная оценка сердечно-сосудистой системы для разработки подходов к диспансерному наблюдению. В отечественной практике приняты другие показания для проведения ЭхоКГ: снижение сатурации до 94% и менее, неудовлетворительные результаты теста с 6-минутной ходьбой [12]. На наш взгляд, при подобном подходе существует риск пропустить большую группу пациентов с выраженными изменениями в миокарде и оставить их без должного наблюдения.

К настоящему времени получено множество объективных данных о вовлечении разных органов и систем в патологический процесс при постковидном синдроме. Ряд авторов отмечали формирование хронического фиброза легких и легочной гипертензии, бронхоэктазов и констриктивного бронхиолита, нарушение диффузионной способности, появление рестриктивного синдрома [25, 41, 58, 59, 141, 169]. Со стороны иммунной системы наблюдали увеличение частоты выработки аутоантител и встречаемости аутоиммунных заболеваний, наличие клеток врожденного иммунитета с высокой активностью и повышенной экспрессией интерферона I типа и интерферона III типа, повышенные уровни цитокинов TNF (фактор некроза опухоли), IP-10 (белок, индуцированный гамма-интерфероном, 10 кДа), IL-1 β (интерлейкин-1 β) и IL-6 (интерлейкин-6), увеличение количества CD4⁺ Т-клеток при одновременном снижении CD8⁺ Т-клеток [41, 113, 155]. Выявлена высокая частота тромбозов и стойких нарушений коагуляции [41, 59, 113], повышенные уровни маркеров активации свертывания: Д-димера, фактора VIII, фактора фон Виллебранда, растворимого в плазме тромбомодулина [99, 109, 113]. Среди эндокринологических проблем установлены повышение частоты сахарного диабета 1 и 2 типов, инсулинорезистентности [25, 41, 105, 109]. В одном исследовании у трети пациентов возникала почечная дисфункция через 6 месяцев после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [25]. Другие авторы также отмечали повышенную частоту нарушения функции почек [41, 121, 129].

Зачастую разные исследователи пользовались аналитическим подходом и приводили данные о нарушениях в органах систем дискретно, независимо друг от друга. Во множестве литературных источников констатировалась мультисистемность постковидного синдрома, но, как правило, не проводился поиск взаимосвязи между нарушенными структурами и функциями. Лишь по данным одного источника при наличии аномалий в сердце, согласно МРТ исследованиям, статистически значимо чаще выявлялись полиорганные нарушения (>3 органов) в постковидном периоде [44]. В другой работе с помощью кластеризации пациентов с long COVID по жалобам выделяли кардиореспираторный фенотип в противоположность неврологическому и системно-воспалительному [112]. В контексте нашей работы нас больше всего интересовали зависимости сердечно-сосудистой системы с другими системами и органами. Нами не было найдено работ, учитывавших корреляционные взаимосвязи между нарушениями в сердечно-сосудистой системе и лабораторными маркерами, характеризующими работу других структур. Поэтому основной результат нашей работы – установление статистически значимых взаимосвязей сердечно-сосудистых нарушений с иммунной системой, воспалительным статусом, функцией почек, системой свёртывания крови, белковым, липидным, углеводным и пуриновым обменом, уровнем онкомаркеров и гуморальным иммунитетом к SARS-CoV-2 был получен впервые.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность "кардиологических" жалоб у пациентов с постковидным синдромом очень высока и составляет 79% (усталость – 62%, одышка – 51%, отеки – 42%, тахикардия – 32%, ощущение сердцебиения – 22%, головокружение – 19%, боли в груди – 16%, периодическое повышение артериального давления – 14%, "перебои" в сердце – 4%), чему соответствуют скудные физикальные данные (отеки – 39%, плохая переносимость ортостатической пробы – 27%, жесткое дыхание – 14%, аритмичный пульс – 13%, повышение артериального давления – 10%, брадикардия – 8%). Связь "кардиологических" жалоб и физикальных изменений у пациентов с постковидным синдромом слабая.

2. Наиболее значимыми, по сравнению с контрольной группой, патологическими изменениями у пациентов постковидного периода по данным эхокардиографического исследования являются: большая частота диастолической дисфункции левого и правого желудочков псевдонормального типа (40% и 62% соответственно), выпота в перикарде (50%), увеличенный диаметр легочной артерии (медиана 27,5 [первый-третий квартили: 25,0-30,0]) и ее правой ветви (медиана 20,0 [первый-третий квартили: 18,0-22,0]), повышение давления в ней (медиана 25,0 [первый-третий квартили: 17,0-28,0]). Связь субъективных "кардиологических" проявлений постковидного периода с инструментальными изменениями не обнаруживается (коэффициенты корреляции в интервале 0-0,13, при мощности 85% для коэффициента значением 0,3), что делает клиническую картину плохим ориентиром для прогнозирования состояния сердечно-сосудистой системы.

3. Факторы риска появления субъективных проявлений кардиологического постковидного синдрома отличаются от факторов риска формирования патологических изменений в сердце по данным эхокардиографии. Установленными факторами риска появления субъективных проявлений кардиологического постковидного синдрома являются: женский пол, наличие сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение). Факторами риска формирования патологических изменений по данным эхокардиографии являются: тяжесть течения и более выраженные изменения в легких в острую фазу COVID-19.

4. Наиболее значимые патологические эхокардиографические изменения в сердце слабо коррелируют с состоянием других систем органов (коэффициенты детерминации для уравнений множественного регрессионного анализа: 0,301 – для диаметра легочной артерии, 0,241 – для диаметра правой ветви легочной артерии, 0,129 – для систолического давления в легочной артерии; отношения шансов для оценки уравнений логистического регрессионного анализа: 4,74 – для гидроперикарда, 5,08 – для диастолической дисфункции левого желудочка 2-3-го

типов, 10,63 – для диастолической дисфункции правого желудочка 2-3-го типов). Наиболее выражена связь с показателями иммунного статуса, системы свертывания крови, уровнями онкомаркеров, белкового обмена, слабее – с углеводным, липидным и пуриновым обменами, функцией почек, воспалительным статусом. Слабая выраженность связи изменений в сердечно-сосудистой системе с состоянием других систем не позволяет дать однозначные рекомендации о необходимости сочетанного обследования других органов при выявленной патологии в сердце.

5. Пациенты в постковидном периоде неоднородны по степени выраженности патологических изменений в сердце, наиболее значимые из них комбинируются друг с другом. Поэтому целесообразно разделение пациентов на подгруппы, с выделением наиболее пораженной категории для организации дифференцированного подхода к диспансерному наблюдению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Все пациенты через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 нуждаются в проведении ЭхоКГ для определения степени выраженности патологических изменений в миокарде и тактики дальнейшего динамического наблюдения.

2. Пациенты с величиной выпота в перикарде 10-20 мм нуждаются в динамическом эхокардиографическом наблюдении каждые 6 месяцев и оценке воспалительного статуса (общий анализ крови, С-реактивный белок) 1 раз в год, если гидроперикард более 20 мм, то промежутки между ЭхоКГ исследованиями – 3 месяца, оценка воспалительного статуса 1 раз в 6 месяцев.

3. Пациенты, входящие в третий кластер (определение с помощью нейросетевой модели), требуют углубленного диспансерного наблюдения по схемам обследования при хронической СН, учитывая выраженность диастолической дисфункции обоих желудочков.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Дальнейшее клинико-лабораторное и инструментальное динамическое наблюдение за состоянием сердечно-сосудистой системы через большие промежутки времени.
2. Расширение спектра инструментального обследования: определение глобального продольного стрейна, проведение МРТ сердца с контрастированием.
3. Выявление особенностей кардиологических проявлений постковидного синдрома для разных штаммов SARS-COV-2, после нескольких случаев заболевания COVID-19, у вакцинированных пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CA – Cancer Antigen

CD – Cluster of Differentiation

COVID-19 – COronaVirusDisease

hs-тропонина – высокочувствительный сердечный тропонин

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

IL-1 β – интерлейкин-1 β

IL-6 – интерлейкин-6

IP-10 – Interferongamma-inducedprotein 10

NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида

ROC-кривые – Receiver Operating Characteristic curve

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

S-белок – спайковый белок

Tim-3 – T cell immunoglobulin mucin-3

TNF – фактор некроза опухоли

pH – водородный показатель

АД – артериальное давление

Анг – ангиотензин

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АФК – активные формы кислорода

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ДДЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка

ДДПЖ – диастолическая дисфункция правого желудочка

ДИ – доверительный интервал

ИМ – инфаркт миокарда

КТ – компьютерная томография

КШ – кардиогенный шок

ЛРА – логистический регрессионный анализ

МРА – множественный регрессионный анализ

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКС – острый коронарный синдром

ОР – отношение рисков

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РЗН – Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

СН – сердечная недостаточность

США – Соединенные Штаты Америки

ЭВМ – электронная вычислительная машина

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020): М-во здравоохранения РФ. URL: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_versija2.pdf (Дата обращения 01.09.2024).
2. Заболотских, И.Б. Интенсивная терапия: национальное руководство / под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Т. 1. – 1136 с. ISBN 978-5-9704-5017-8.
3. Канорский, С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28. – № 1. – С 16-31.
4. Клинические и эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 месяцев после выписки из стационара / Д. И. Панченко, С. Г. Канорский, А. О. Быстров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – С. 120. – DOI 10.17513/spno.31633.
5. Клиническое ведение случаев COVID-19. Вариативные рекомендации 25 января 2021 г.: Всемирная организация здравоохранения. – 2021. URL: WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1
6. Коган, Е.А. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №7. – С. 4–10. ISSN 0022-9040. DOI: 10.18087/cardio.2020.7.n1209
7. Миклишанская, С.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики / С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Н.В. Шестакова // Медицинский совет. – 2017. №12. 10.21518/2079-701x-2017-12-75-81
8. Миокардиты. Клинические рекомендации 2020. / Г.П.Арутюнов, Ф. Н. Палеев, О. М. Моисеева [и др.]. // Российское кардиологическое общество: одобр. на заседании Науч.-практ. совета М-ва здравоохранения Рос. Федерации 16.10.2020 г.: протокол №38/2-3-4)». URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedmt.pdf> (Дата обращения: 27.08.2024).
9. Обоснование модификации тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 / А. О. Быстров, В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2025. – Т. 17, № 3. – С. 65-73. – DOI 10.22625/2072-6732-2025-17-3-65-73.
10. Об утверждении порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в

первоочередном порядке: приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 01.07.2021 № 698н: зарег. 07.07.2021. № 64157. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202107070024> (Дата обращения: 27.08.2024).

11. Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения: приказ М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 27 апреля 2021 г. n 404н. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202106300043> (Дата обращения: 27.08.2024).

12. О внесении изменений в Программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов: Постановление Правительства РФ от 18 июня 2021 г. N 927. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400814271/> (Дата обращения: 27.08.2024).

13. Определение факторов риска развития кардиологических проявлений у пациентов с постковидным синдромом [Текст] / А. О. Быстров, В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: материалы XVIII научно-практической конференции 22–23 мая 2025 г. — Краснодар: Изд-во «Новация», 2025 — С. 33–35.

14. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией / В. Н. Городин, А. О. Быстров, Д. Л. Мойсова, Д. И. Панченко // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. — 2021. — № 3(40). — С. 72-84.

15. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025). Временные методические рекомендации: утв. Минздравом России) / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/ (Дата обращения: 20.06.2025).

16. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов др. // Российский кардиологический журнал. — 2020. Т.25. — №3. — С. 3801. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

17. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025619950 Российская Федерация. Программа для определения тактики диспансерного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 : № 2025613696 : заявл. 24.02.2025 : опубл. 21.04.2025 / Быстров А. О., Мойсова Д. Л., Шкиря Т. В., Руденко О. В., Городин В. Н. — 1 с.

18. Состояние сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде / В. Н. Городин, А. О. Быстров, Д. Л. Мойсова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2022. — Т. 20, № 2. — С. 75-84. — DOI 10.20953/1729-9225-2022-2-75-84.

19. Состояние сердечно-сосудистой системы через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / А. О. Быстров, В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского 27–29 марта 2023 г. — Москва: Изд-во общество с ограниченной ответственностью «Медицинское маркетинговое агентство», 2023. — С. 45–46.

20. Состояние сердечно-сосудистой системы через 6 и 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / В. Н. Городин, А. О. Быстров, Д. Л. Мойсова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России: материалы XVI научно-практической конференции 18–19 мая 2023 г. — Краснодар: Изд-во «Новация», 2023. — С. 31–33.

21. Характеристика нарушений сердечно-сосудистой системы у перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 [Текст] / В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова, А. О. Быстров [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: материалы XVII научно-практической конференции 16–17 мая 2024 г. — Краснодар: Изд-во «Новация», 2024. — С. 25–27.

22. Характеристика сердечно-сосудистых изменений у лиц, перенесших COVID-19 [Текст] / А. О. Быстров, В. Н. Городин, Д. Л. Мойсова [и др.] // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы VIII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 26–29 октября 2021 г. — Сочи: Изд-во «Новация», 2021. — С. 148–151.

23. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российское кардиологическое общество. — 2020. Т. 25. №11. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN.pdf (Дата обращения: 27.08.2024).

24. Эхокардиографические изменения у лиц, перенесших COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара / С. Г. Канорский, Д. И. Панченко, А. О. Быстров [и др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. — 2023. — Т. 11, № 37. — С. 17-24. — DOI 10.24412/2311-1623-2023-37-17-24.

25. 6-month Consequences of COVID-19 in Patients Discharged from Hospital: a Cohort Study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et. al.] // Lancet. — 2021. — Vol. 397. — № 10270. — P. 220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

26. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) / Y.

Adler, P. Charron, M. Imazio [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36. – № 42. – P. 2921–2964.

27. ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee /T. J. Gluckman, R. Niti, N. M. Bhave [et al.] // *Journal of the American College Of Cardiology*. – 2022. – Vol. 79. – № 17. – P. 1717-1756. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003>. (Accessed: 30.08.2024).

28. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review / C. Kole, E. Stefanou, N. Karvelas [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2023. – P. 1-16. DOI: 10.1007/s10557-023-07465-w.

29. Acute Pericarditis Secondary to COVID-19 / A. Marschall, R. Concepción Suárez, C. Dejuan Bitriá [et al.]. – 2020. – Vol.32. – № 3. – P. 221-222.

30. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus: World Health Organization. – 2021. URL: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1 (Accessed: 28.08.2024).

31. Acute and Chronic Effects of COVID-19 on the Cardiovascular System / V. Arévalos, L. Ortega-Paz, J. J. Rodríguez-Arias [et al.]// *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2021. – Vol. 8. – № 10. – P. 128. DOI: 10.3390/jcdd8100128.

32. Adeghate, E. A. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review / E. A. Adeghate, N. Eid, J. Singh // *Heart Fail Rev.* – 2021. – Vol. 26. – № 2. – P. 363-369. DOI: 10.1007/s10741-020-10037-x.

33. Ahmad, M. S. "LONG COVID": an Insight / M. S. Ahmad, R. A. Shaik, R. K. Ahmad // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2021. – Vol. 25. – № 17. – P. 5561-5577. DOI: 10.26355/eurrev_202109_26669

34. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 /M. Gheblawi, K. Wang, A. Viveiros[et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126. – №10. – P. 1456-1474. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

35. A Review of Coronaviruses Associated With Kawasaki Disease: Possible Implications for Pathogenesis of the Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 / F. F. Shahbaz, R. S. Martins, A. Umair [et al.] // *Clin Med Insights Pediatr.* – 2022. – № 16. – P. 11795565221075319. DOI: 10.1177/11795565221075319.

36. Arrhythmias and COVID-19: A Review / P. Dherange, J. Lang, P. Qian [et al.] // *J Am Coll Cardiol EP.* – 2020. – Vol. 6. – № 9. – P. 1193–1204.

37. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review / I. Cheruiyot, V. Kipkorir, B. Ngure [et al.] // *Ann Vasc Surg.* – 2021. – № 70. – P. 273-281. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.08.087.
38. Autonomic Dysfunction in 'Long COVID': Rationale, Physiology and Management Strategies / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli [et al.] // *Clin Med (Lond).* – 2021. Vol. 21. – № 1. – P. 63-67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
39. A Survey on the Role of Artificial Intelligence in Managing Long COVID / I. Ahmad, A. Amelio, A. Merla [et al.] // *Front ArtifIntell.* – 2024. – Vol. 6. – P. 1292466. DOI: 10.3389/frai.2023.1292466.
40. Autonomic Dysfunction in Post-COVID Patients with and without Neurological Symptoms: a Prospective Multidomain Observational Study / A. Buoite Stella, G. Furlanis, N. A. Frezza [et al.] // *J Neurol.* – 2022. – Vol. 269. – № 2. – P. 587–596. DOI: 10.1007/s00415-021-10735-y.
41. Beyond the Acute Illness: Exploring Long COVID and its Impact on Multiple Organ Systems / N. Bhattacharjee, P. Sarkar, T. Sarkar // *Physiol Int.* – 2023. – Vol.110. – № 4. – P. 291-310. DOI: 10.1556/2060.2023.00256.
42. CARD-COVID Investigators. Heart Failure in COVID-19 Patients: Prevalence, Incidence and Prognostic Implications / J. R. Rey, J. Caro-Codón, S. O. Rosillo [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – Vol.22. – №12. – P. 2205-2215. DOI: 10.1002/ehf.1990.
43. Cardiac Abnormalities in Athletes After SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review / J. C. van Hattum, J. L. Spies, S. M. Verwijs [et al.] // *BMJ Open Sport Exerc Med.* – 2021. – Vol. 7. – № 4. – P. e001164. DOI: 10.1136/bmjsem-2021-001164.
44. Cardiac Abnormalities in Long COVID 1-year Post-SARS-CoV-2 Infection / A. Roca-Fernandez, M. Wamil, A. Telford [et al.] // *Open Heart.* – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. e002241. DOI: 10.1136/openhrt-2022-002241.
45. Cardiac Arrhythmias in People who Have Had a Coronavirus Infection COVID-19: A review/ N. R. Yamoldinov, M. V. Dudarev, D. S. Sarksyanyan [et al.] // *TerArkh.* – 2023. – Vol. 95. – № 11. – P. 991-995. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202480.
46. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment / A. Huseynov, I. Akin, D. Duerschmied [et al.] // *Viruses.* – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 389. DOI: 10.3390/v15020389.
47. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Sahranavard, A. Akhavan Rezayat, M. ZamiriBidary [et al.] // *Arch Iran Med.* – 2021. – Vol.24. – №2. – P. 152-163. DOI: 10.34172/aim.2021.24.

48. Cardiac Impairments in Postacute COVID-19 with Sustained Symptoms: A Review of the Literature and Proof of Concept / J. Singh, L. Bhagaloo, E. Sy [et al.] // *Physiol Rep.* – 2022. – Vol. 10. – № 16. – P. e15430. DOI: 10.14814/phy2.15430. PMID: 35993433; PMCID: PMC9393908.
49. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 2954 COVID-19 Adult Survivors: A Comprehensive Systematic Review / N. Shafiabadi Hassani, H. Talakoob, H. Karim [et al.] // *J MagnReson Imaging.* – 2022. – Vol. 55. – №3. – P. 866-880. DOI: 10.1002/jmri.27852. PMID: 34309139
50. Cardiac Sequelae after Coronavirus Disease 2019 Recovery: a Systematic Review / M. S. Ramadan, L. Bertolino, R. Zampino [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27. – № 9. – P. 1250-1261. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.06.015.
51. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19 / V. Q. Chau, G. Giustino, K. E. Mahmood [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2020. – Vol.13. – № 10. – P. e007485. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485.
52. Cardiopulmonary Recovery after COVID-19: an Observational Prospective Multicentre Trial / T. Sonnweber, S. Sahanic, A. Pizzini [et al.] // *EurRespir J.* – 2021. – Vol. 57. – № 4. – P. 2003481. DOI: 10.1183/13993003.03481-2020.
53. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019 / Y. Szekely, Y. Lichter, S. Sadon [et al.] // *J Am SocEchocardiogr.* – 2021. – Vol. 34. – № 12. – P. 1273-1284. DOI: 10.1016/j.echo.2021.08.022.
54. Cardiovascular Disturbances in COVID-19: an Updated Review of the Pathophysiology and Clinical Evidence of Cardiovascular Damage Induced by SARS-CoV-2 / I. O. Lawal, M. M. Kgatele, K. Mokoala [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2022. – Vol.22. – №1. – P. 93. DOI: 10.1186/s12872-022-02534-8.
55. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen[et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol.5. – №7. – P. 811-818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
56. Characterising Long COVID: a Living Systematic Review / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir [et al.] // *BMJ Glob Health.* – 2021. – Vol.6. – №.9. – P. e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
57. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 38. – P. 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
58. Chippa, V. Post-Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome / Chippa V, Aleem A, Anjum F. // *StatPearls [Internet].* – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022. PMID: 34033370. URL: <https://scholarlyworks.lvhn.org/medicine/2040/>(Accessed: 31.08.2024).

59. Chronic Lung Injury after COVID-19 Pneumonia: Clinical, Radiologic, and Histopathologic Perspectives / M. J. Cha, J. J. Solomon, J. E. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2024. – Vol. 310. – № 1. – P. e231643. DOI: 10.1148/radiol.231643.
60. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – №11. – P. 1061–1069. DOI:10.1001/jama.2020.1585
61. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City / P. Goyal, J. J. Choi, L. C. Pinheiro[et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – №24. – P. 2372-2374. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
62. Clinical Characteristics of Tovel Coronavirus Cases in Tertiary Hospitals in Hubei Province / K. Liu; Y. Fang; Y. Deng [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2020. – Vol. 133. – № 9. – P.1025-1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744
63. Clinical Sequelae of COVID-19 Survivors in Wuhan, China: a Single-centre Longitudinal Study / Q. Xiong, M. Xu, J. Li [et al.] // *Clin Microbiol Infect*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 89-95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023.
64. Coronavirus-Induced Myocarditis: A Meta-Summary of Cases / J. S. Ho, C. H. Sia, M. Y. Chan [et al.] // *Heart Lung*. – 2020. – Vol. 49. – № 6. – P. 681-685. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.
65. COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction / A. Del Prete, F. Conway, D. G. Della Rocca [et al.] // *Card Electrophysiol Clin*. – 2022. – Vol. 14. – № 1. – P. 29-39. DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.004.
66. COVID-19 and Acute Myocarditis: Current Literature Review and Diagnostic Challenges / T. Çınar, M. İ. Hayiroğlu, V. Çiçek [et al.] // *Rev Assoc Med Bras (1992)*. – 2020. Suppl. 2. – P 48-54. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S2.48.
67. COVID-19 and Cardiogenic Shock. Different Cardiovascular Presentations with High Mortality / Á. Sánchez-Recalde, J. Solano-López, J. Miguelena-Hycka [et at.] // *Rev EspCardiol (Engl Ed)*. – 2020. – Vol.73. – №8. – P. 669-672. DOI: 10.1016/j.rec.2020.04.012.
68. COVID-19 and its Cardiovascular Effects: a Systematic Review of Prevalence Studies / P. Pellicori, G. Doolub, C. M. Wong [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – № 3. Art. №. CD013879. DOI: 10.1002/14651858.CD013879.
69. COVID-19 and Multiorgan Failure: A Narrative Review on Potential Mechanisms / T. Mokhtari, F. Hassani, N. Ghaffari [et al.] // *J Mol Histol*. – 2020. – Vol.51. – № 6. – P. 613-628. DOI: 10.1007/s10735-020-09915-3.

70. Covid-19 and the Cardiovascular System: a Comprehensive Review / R.B. Azevedo, B.G. Botelho, J.V.G. Hollanda [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 4-11. DOI: 10.1038/s41371-020-0387-4.
71. COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies / A. Roshdy, S. Zaher, H. Fayed [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – № 7. – P. 626975. DOI: 10.3389/fcvm.2020.626975.
72. COVID-19 and Thrombosis: The Role of Hemodynamics / S. Sastry, F. Cuomo, J. Muthusamy // *Thromb Res.* – 2022. – № 212. – P. 51-57. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.02.016.
73. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms / M. E. Colling, Y. Kanthi // *Vasc Med.* – 2020. – Vol.25. – №5. – P 471-478. DOI: 10.1177/1358863X20932640.
74. COVID-19 Associated with Immune Thrombocytopenia: a Systematic Review and Meta-Analysis / M. G. Alharbi, N. Alanazi, A. Yousef [et al.] // *Expert Rev Hematol.* – 2022. – № 12. – P. 1-10. DOI: 10.1080/17474086.2022.2029699.
75. COVID-19 Dysautonomia / B. P. Goodman, J. A. Khoury, J. E. Blair [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – №12. – P. 624968. DOI: 10.3389/fneur.2021.624968.
76. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) // *NICE Guideline.* – 2020. – № 188. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/> (Accessed: 31.08.2024).
77. COVID sortium Investigators: Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers / G. Joy, J. Artico, H. Kurdi [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2021. – Vol. 14. – № 11. – P. 2155-2166. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.04.011.
78. Definition and Measurement of post-COVID-19 Conditions in Real-World Practice: a Global Systematic Literature Review / J. Yang, K. Markus, K. M. Andersen [et al.] // *BMJ Open.* – 2024. – Vol.14. – № 1. – P. e077886. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077886.
79. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
80. Endothelial Dysfunction in Acute and Long Standing COVID-19: A Prospective Cohort Study / E. Oikonomou, N. Souvaliotis, S. Lampsas [et al.] // *Vascul Pharmacol.* – 2022. – №144. – P. 106975. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106975.
81. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic: The European Society for Cardiology. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Accessed: 10. 06. 2020)

82. Evaluation of Coagulation Function by Rotation Thromboelastometry in Critically Ill Patients with Severe COVID-19 Pneumonia / V. Pavoni, L. Ganesello, M. Pazzi [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2020. – Vol. 50. – № 2. – P. 281-286. DOI: 10.1007/s11239-020-02130-7.
83. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J. C. C. Lorenzi [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 591. – № 7851. – P. 639-644. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w.
84. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe [et al.] // *Circulation*. – 2018. – Vol.138. – № 20. – P. 618-651. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617.
85. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome / A. M. Baig // *ACS Chem Neurosci*. – 2020. – Vol.11. – №24. – P. 4017-4020. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00725.
86. Gandhi, R. S. The Complexity of Cardiovascular Long COVID: Where We are / R. S. Gandhi, B. Raman // *Cardiovasc Res*. – 2024. – Vol. 120. – №. 8. – P. 30-32. DOI: 10.1093/cvr/cvae090.
87. General Practitioners Should Provide the Cardiorespiratory Rehabilitation' 'Minimum Advice' for Long COVID-19 Patients / W. Benzarti, E. Toulgui, C. Prefaut [et al.] // *Libyan J Med*. – 2022. – Vol. 17. – №1. – P. 2009101. DOI: 10.1080/19932820.2021.2009101.
88. Global Longitudinal Strain by CMR Feature Tracking Is Associated With Outcome in HFPEF / A. A. Kammerlander, J. A. Kraiger, C. Nitsche [et al.] // *JACC Cardiovasc Imaging*. – 2019. – Vol. 12. – № 8. Pt. 1. – P. 1585-1587. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.02.016.
89. Gupta, A. Stacking Ensemble-Based Intelligent Machine Learning Model for Predicting Post-COVID-19 Complications / A. Gupta, V. Jain, A. Singh // *New GenerComput*. – 2022. – Vol. 40. – № 4. – P. 987-1007. DOI: 10.1007/s00354-021-00144-0.
90. Hayes, L. D. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review / L. D. Hayes, J. Ingram, N. F. Sculthorpe // *Front Med (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 8. – P. 750378. DOI: 10.3389/fmed.2021.750378.
91. Heart Failure after Myocardial Infarction: Incidence and Predictors / D. Jenča, V. Melenovský, J. Stehlik [et al.] // *ESC Heart Fail*. – 2021. – Vol.8. – №1. – P. 222-237. DOI: 10.1002/ehf2.13144.
92. Hong, J. H. Transcription Factors Involved in the Development and Prognosis of Cardiac Remodeling / J. H. Hong, H. G. Zhang // *Front Pharmacol*. – 2022. – Vol.13. – P. 828549. DOI: 10.3389/fphar.2022.828549.

93. How COVID-19 Can Cause Autonomic Dysfunctions and Postural Orthostatic Syndrome? A Review of Mechanisms and Evidence / Hassani M, FathiJouzdani A, Motarjem S [et al.] // *Neurol Clin Neurosci.* – 2021. – Vol.9. – №6. – P. 434-442. DOI: 10.1111/ncn3.12548.
94. Hypercoagulability of COVID-19 Patients in Intensive Care Unit: A Report of Thromboelastography Findings and Other Parameters of Hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue [et al.] // *J ThrombHaemost.* – 2020. – Vol.18. – № 7. – P. 1738-1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
95. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge / F. Violi, D. Pastori, R. Cangemi [et al.] // *ThrombHaemost.* – 2020. – Vol.120. – № 6. – P. 949-956. DOI: 10.1055/s-0040-1710317.
96. Hypofibrinolytic State and High Thrombin Generation May Play a Major Role in SARS-COV2 Associated Thrombosis / C. Nougier, R. Benoit, M. Simon [et al.] // *J ThrombHaemost.* – 2020. – Vol.18. – № 9. – P. 2215-2219. DOI: 10.1111/jth.15016.
97. Immunological Dysfunction Persists for 8 Months Following Initial Mild-to-Moderate SARS-CoV-2 Infection / C. Phetsouphanh, D. R. Darley, D. B. Wilson [et al.] // *Nat Immunol.* – 2022. – Vol.23. – № 2. – P. 210-216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x.
98. Indications of Persistent Glycocalyx Damage in Convalescent COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis / R. Vollenberg, P. R. Tepas, K. Ochs [et al.] // *Viruses.* – 2021. Vol. 13. – № 311. – P. 2324. DOI: 10.3390/v13112324.
99. Inflammatory and Vascular Biomarkers in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic Review and Meta-Analysis of over 20 Biomarkers / S. J. Yong, A. Halim, M. Halim [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. e2424. DOI: 10.1002/rmv.2424.
100. Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) Investigators. Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome / H. Fogarty, L. Townsend, H. Morrin [et al.] // *J ThrombHaemost.* – 2021. Vol.19. Iss.10. – P. 2546-2553. DOI: 10.1111/jth.15490. PMID: 34375505; PMCID: PMC8420256.
101. Jain, U. Effect of COVID-19 on the Organs / U. Jain // *Cureus.* – 2020. – Vol.12. – №8. – P. e9540. DOI: 10.7759/cureus.9540.
102. Kell, D. B. A Central Role for Amyloid Fibrin Microclots in Long COVID/PASC: Origins and Therapeutic Implications / D. B. Kell, G. J. Laubscher, E. Pretorius // *Biochem J.* – 2022. – Vol. 479. – №4. – P. 537-559. DOI: 10.1042/BCJ20220016.
103. Kumar, R. Acute Pericarditis as a Primary Presentation of COVID-19 / R. Kumar, J. Kumar, C. Daly // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol.13. – №8. – P. e237617. DOI: 10.1136/bcr-2020-237617.

104. Kurz, D.J. Cardiovascular Aspects of COVID-19 / D.J. Kurz, F.R. Eberli // *Swiss Med Wkly.* – 2020. – №150. – P. w20417. DOI: 10.4414/smw.2020.20417.
105. Lemos, J. R. N. Immunological and Virological Triggers of Type 1 Diabetes: Insights and Implications / J. R. N. Lemos, K. Hirani, M. von Herrath // *Front Immunol.* – 2024. Vol.14. – P. 1326711. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1326711.
106. Long COVID: a Clinical Update / T. Greenhalgh, M. Sivan, A. Perlowski [et al.] // *Lancet.* – 2024. – Vol. 404. – № 10453. – P. 707-724. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
107. Long COVID, a Comprehensive Systematic Scoping Review / H. Akbarialiabad, M. H. Taghrir, A. Abdollahi [et al.] // *Infection.* – 2021. – Vol. 49. – № 6. – P. 1163-1186. DOI: 10.1007/s15010-021-01666-x.
108. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms / Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R. [et al.] // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 700. DOI: 10.3390/v13040700.
109. Long COVID and the Cardiovascular System-Elucidating Causes and Cellular Mechanisms in Order to Develop Targeted Diagnostic and Therapeutic Strategies: a Joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases / Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2023. – Vol. 119. – № 2. – P. 336-356. DOI: 10.1093/cvr/cvac115. PMID: 35875883.
110. Long Covid Defined / E. W. Ely, L. M. Brown, H. V. Fineberg // *N Engl J Med.* – 2024. DOI: 10.1056/NEJMs2408466. PMID: 39083764. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39083764/> (Accessed: 31.08.2024).
111. Long-COVID Diagnosis: From Diagnostic to Advanced AI-driven Models / R. Cau, G. Faa, V. Nardi [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2022. – Vol. 148. – P. 110164. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110164.
112. Long COVID or Post-COVID-19 Condition: Past, Present and Future Research Directions / C. Fernández-de-Las-Peñas, A. V. Raveendran, R. Giordano [et al.] // *Microorganisms.* – 2023. – Vol. 11. – № 12. – P. 2959. DOI: 10.3390/microorganisms11122959.
113. Long COVID: Molecular Mechanisms and Detection Techniques / A. Constantinescu-Bercu, A. Lobiuc, O. A. Căliman-Sturdza [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 25. – № 1. – P. 408. DOI: 10.3390/ijms25010408.
114. Long COVID: Post-Acute Sequelae of COVID-19 with a Cardiovascular focus / B. Raman, D. A. Bluemke, T. F. Lüscher [et al.] // *Eur Heart J.* – 2022. – Vol. 43. – № 11. – P. 1157-1172. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.

115. Long COVID Prevalence and Impact on Quality of Life 2 Years after Acute COVID-19 / Y. Kim, S. Bae, H. H. Chang [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13. – P. 11207. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36995-4>. (Accessed: 31.08.2024).
116. Long-COVID Syndrome and the Cardiovascular System: A Review of Neurocardiologic Effects on Multiple Systems / N. L. DePace, J. Colombo // *CurrCardiol Rep.* – 2022. – Vol. 24. – № 11. – P. 1711-1726. DOI: 10.1007/s11886-022-01786-2.
117. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study / S. Charfeddine, H. Ibn Hadj Amor, J. Jdidi [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol.8. – P. 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758.
118. Long-Term Cardiac Pathology in Individuals with Mild Initial COVID-19 Illness / V. O. Puntmann, S. Martin, A. Shchendrygina [et al.] // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28. – № 10. – P. 2117-2123. DOI: 10.1038/s41591-022-02000-0.
119. Long-term Cardiovascular Outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe [et al.] // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28. – № 3. – P. 583-590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
120. Long-term Immunologic Effects of SARS-CoV-2 Infection: Leveraging Translational Research Methodology to Address Emerging Questions / M. J. Peluso, J. Donatelli, T. J. Henrich [et al.] // *Transl Res.* – 2022. – № 241. – P. 1-12. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.11.006.
121. Long-term Renal Outcomes of Patients with COVID-19: a Meta-analysis of Observational Studies / Y. Zhang, Y. Zhao, J. Wang [et al.] // *J Nephrol.* – 2023. – Vol. 36. – № 9. – P. 2441-2456. DOI: 10.1007/s40620-023-01731-8.
122. Neurological Manifestations Associated with SARS-CoV-2 and Other Coronaviruses: A narrative Review for Clinicians / A. Maury, A. Lyoubi, N. Peiffer-Smadja [et al.] // *Rev Neurol (Paris).* – 2021. – Vol. 177. – № 1-2. – P. 51-64. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.10.001.
123. New and Old Roles of the Peripheral and Brain Renin–Angiotensin–Aldosterone System (RAAS): Focus on Cardiovascular and Neurological Diseases / A. Mascolo, M. Sessa, C. Scavone [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – № 227. – P. 734–742. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.069.
124. Magnetic Resonance Imaging of Cardiovascular Manifestations Following COVID-19 / F. S. Tijmes, C. Marschner, P. Thavendiranathan [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* – 2023. – Vol. 58. – № 1. – P. 26-43. DOI: 10.1002/jmri.28677.
125. Maxwell, E. Living with Covid19: A Dynamic Review of the Evidence around Ongoing Covid19 Symptoms (Often Called Long Covid) / E. Maxwell // *NIHR CED.* – 2020. – 29 p.
126. Maxwell, E. Living with COVID19: A Dynamic Review of the Evidence around on Ongoing Covid19 (often Called Long Covid) / E. Maxwell // *The National Institute for Health. Research (NIHR).* – 2021. – 2-nd Rew. DOI: 10.3310/themedreview_45225.

127. MEA information on Post-viral fatigue (PVF) and Post-viral fatigue syndrome (PVFS) following coronavirus infection. – 2020. URL: <https://meassociation.org.uk/wp-content/uploads/MEA-PVF-and-PVFS-Following-Coronavirus-Infection-30.04.20.pdf> (Accessed: 30.08.2024)
128. Mehandru, S. Pathological Sequelae of Long-Haul COVID / S. Mehandru, M. Merad // *Nat Immunol.* – 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. 194-202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y.
129. Mohammad, K. O. Cardiac Manifestations of Post-Acute COVID-19 Infection / K. O. Mohammad, A. Lin, J. B. C. Rodriguez // *CurrCardiol Rep.* – 2022. – Vol.24. – № 12. – P. 1775-1783. DOI: 10.1007/s11886-022-01793-3.
130. Multi-Organ Impairment in Low-Risk Individuals with Long COVID / A. Dennis, M. Wamil, S. Kapur [et al.] // *medRxiv.* – 2020. DOI: 10.1101/2020.10.14.20212555. URL: https://www.researchgate.net/publication/346248551_Multi-organ_impairment_in_low-risk_individuals_with_long_COVID (Accessed: 30.08.2024).
131. Myocardial Injury and COVID-19: Possible mechanisms / S. Babapoor-Farrokhran, D. Gill, J. Walker [et al.] // *Life Sci.* – 2020. – Vol.15. – № 253. – P. 117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
132. Myocardial Oedema as a Consequence of Viral Infection and Persistence-A Narrative Review with Focus on COVID-19 and Post COVID Sequelae / N. G. Panagiotides, M. Poledniczek, M. Andreas [et al.] // *Viruses.* – 2024 – Vol. 16. – № 1. – P. 121. DOI: 10.3390/v16010121.
133. Myocardial Injury in Severe COVID-19 is Similar to Pneumonias of Other Origin: Results From a Multicentre Study / P. Jirak, R. Larbig, Z. Shomanova [et al.] // *ESC Heart Failure.* – 2021. – №8. – P. 37-46.
134. Myocardial Work and Vascular Dysfunction are Partially Improved at 12 Months after COVID-19 Infection / I. Ikonomidis, V. Lambadiari, A. Mitrakou [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2022. – Vol. 24. – № 4. – P. 727-729. DOI: 10.1002/ehhf.2451.
135. Oudit, G.Y. SARS-Coronavirus Modulation of Myocardial ACE2 Expression and Inflammation in Patients with SARS / G. Y. Oudit, Z. Kassiri, C. Jiang // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2009. – №39. – P. 618-625.
136. Pathophysiological Effects of SARS-CoV-2 Infection on the Cardiovascular System and its Clinical Manifestations – a Mini Review / J. C. Yugar-Toledo, L. B. T. Yugar, L. G. Sedenho-Prado [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – № 10. – P. 1162837. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1162837.
137. Persistence of post-COVID Symptoms in the General Population Two Years after SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis / C. Fernandez-de-Las-Peñas, K. I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // *J Infect.* – 2024. – Vol.88. – № 2. – P. 77-88. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.12.004.

138. 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.] // *CardiovascDiabetol.* – 2021. – Vol.20. – № 1. – P. 172. DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7.
139. Persistent Symptoms are Associated with Long Term Effects of COVID-19 Among Children and Young People: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies / S. Behnood, F. Newlands, L. O'Mahoney [et al.] // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18. – № 12. – P. e0293600. DOI: 10.1371/journal.pone.0293600.
140. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study / W. E. Moody, B. Liu, H. M. Mahmoud-Elsayed [et al.] // *J Am SocEchocardiogr.* – 2021. – Vol. 34. – № 5. – P. 562-566. DOI: 10.1016/j.echo.2021.01.020.
141. Persisting Shadows: Unraveling the Impact of Long COVID-19 on Respiratory, Cardiovascular, and Nervous Systems / C. M. Sideratou, C. Papanephytous // *Infect Dis Rep.* – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 806-830. DOI: 10.3390/idr15060072.
142. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? / G. Bisaccia, F. Ricci, V. Recce [et al.] // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2021. – Vol. 8. – № 11. – P 156. DOI: 10.3390/jcdd8110156.
143. Post COVID-19 Neurological Complications; a Meta-Analysis / J. O. Ahmed, S. A. Ahmed, M. N. Hassan [et al.] // *Ann Med Surg (Lond).* – 2022. – P. 103440. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103440
144. Post-covid Syndrome in Individuals Admitted to Hospital with Covid-19: Retrospective Cohort Study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // *BMJ.* – 2021. – Vol. 372. – № 693. DOI: 10.1136/bmj.n693.
145. Post-Intensive Care Syndrome: its Pathophysiology, Prevention, and Future Directions / S. Inoue, J. Hatakeyama, Y. Kondo [et al.] // *Acute Med Surg.* – 2019. – Vol. 6. – №3. – P. 233-246. DOI: 10.1002/ams2.415.
146. Proal, A. D. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms / A. D. Proal, M. B. VanElzakker // *Front Microbiol.* – 2021. – Vol.12. – P. 698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
147. Purdy, A. Myocarditis in COVID-19 presenting with cardiogenic shock: a case series / Adam Purdy, Firas Ido, Stacie Sterner, Eric Tesoriero, Tokunbo Matthews, Abhishek Singh // *European Heart Journal. Case Reports.* – 2021. – Vol.5. – № 2. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab028>. (Дата обращения 27.08.2024)
148. Recovery of Cardiac Function Following COVID-19 - ECHOVID-19: a Prospective Longitudinal Cohort Study / M. C. H. Lassen, K. G. Skaarup, J. N. Lind [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2021. – Vol. 23. – № 11. – P. 1903-1912. DOI: 10.1002/ejhf.2347.

149. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge / M. Bellan, D. Soddu, P. E. Balbo [et al.] // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol.4. – № 1. – P. e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
150. Review of Heart Failure in Patients with COVID-19 / H. Bashir, M. Yildiz, J. Cafardi [et al.] // Heart Fail Clin. – 2023. – Vol. 19. – № 2S. – P. 1-8. DOI: 10.1016/j.hfc.2023.03.002. PMID: 37169437.
151. Rochmawati, E. Persistent Symptoms Among Post-COVID-19 Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis / E. Rochmawati, A. C. Iskandar, F. Kamilah // J ClinNurs. – 2024. – Vol. 33. – № 1. – P. 29-39. DOI: 10.1111/jocn.16471.
152. Role of Contrast-Enhanced Cardiac MRI in Diagnosing Myocarditis with Different Clinical Courses / Stukalova O.V., Gupalo E.M., Mironova N.A. [et al.] // Russian Heart Journal. – 2016. – Vol. 15. – № 2. – P. 133–140.
153. Rossi, F. The Pathophysiological Role of Natriuretic Peptide-RAAS Cross Talk in Heart Failure / F. Rossi, A. Mascolo, V. Mollace // Int. J. Cardiol. – 2016. – № 226. – P. 121–125. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.03.080.
154. Sandoval, Y. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week / Y. Sandoval, A. S. Jaffe // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73. – №. 14. – P.1846-1860. ISSN 0735-1097. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>. (Accessed: 28.08.2024).
155. SARS-CoV-2 and Innate Immunity: the Good, the Bad, and the "Goldilocks" / B. L. Sievers, M. T. K. Cheng, K. Csiba [et al.] // CellMolImmunol. – 2024. – Vol. 21. – № 2. – P. 171-183. DOI: 10.1038/s41423-023-01104-y.
156. SARS-CoV-2 Infection Triggers Pro-Atherogenic Inflammatory Responses in Human Coronary Vessels / N. Eberhardt, M. G. Noval, R. Kaur [et al.] // bioRxiv [Preprint]. – 2023. – Vol. 2. – №. 10. – P. 899-916. DOI: 10.1101/2023.08.14.553245.
157. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis / A. L. Bailey, O. Dmytrenko, L. Greenberg [et al.] // JACC Basic Transl Sci. – 2021. DOI: 10.1016/j.jacbts.2021.01.002.
158. SARS-CoV-2 Related Myocarditis: What We Know So Far / R. Mistrulli, A. Ferrera, M. L. Muthukkattil [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol.12. – №14. – P. 4700. DOI: 10.3390/jcm12144700. PMID: 37510815.
159. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19 / E. Gusev, A. Sarapultsev, L. Solomatina [et al.] // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23. – №3. – P. 1716. DOI: 10.3390/ijms23031716. PMID: 35163638.

160. Shao, H. H. Pathogenic mechanisms of cardiovascular damage in COVID-19 / H. H. Shao, R. X. Yin // *Mol Med.* – 2024. Vol. 30. №1. – P. 92. DOI: 10.1186/s10020-024-00855-2. PMID: 38898389; PMCID: PMC11186295.
161. Short-term Cardiac Outcome in Survivors of COVID-19: a Systematic Study after Hospital Discharge / L. A. Sechi, G. Colussi, L. Bulfone [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2021. – Vol. 110. – № 7. – P. 1063-1072. DOI: 10.1007/s00392-020-01800-z.
162. Simmonds, P. Understanding the Outcomes of COVID-19 - Does the Current Model of an Acute Respiratory Infection Really Fit? / P. Simmonds, S. Williams, H. Harvala // *J Gen Virol.* – 2021. – Vol. 102. – №3. – P. 001545. DOI: 10.1099/jgv.0.001545.
163. Special Article - Acute Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection: A Review / C. Bavishi, R. O. Bonow, V. Trivedi [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2020. – Vol. 63. – № 5. – P. 682-689. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.013.
164. Stanton, T. Prediction of All-Cause Mortality from Global Longitudinal Speckle Strain: Comparison with Ejection Fraction and Wall Motion Scoring / T. Stanton, R. Leano, T. H. Marwick // *Circ Cardiovasc Imaging.* – 2009. – Vol.2. – № 5. – P. 356-364. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
165. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series / S. Bangalore, A. Sharma, A. Slotwiner [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 25. – P. 2478-2480. DOI: 10.1056/NEJMc2009020.
166. Suárez, D. Covid persistente y Discapacidad [Long Covid and Disability] / D. Suárez, E. Pascual, J. R. Soravilla // *Semergen.* – 2024. Vol. 50. Iss. 2:102189. Spanish. DOI: 10.1016/j.semerg.2023.102189. PMID: 38277734.
167. Subclinical Myocardial Dysfunction in Patients with Persistent Dyspnea One Year after COVID-19 / M. L. Luchian, A. Motoc, S. Lochy [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2021. – Vol.12. – № 1. – P. 57. DOI: 10.3390/diagnostics12010057.
168. Sustained Prothrombotic Changes in COVID-19 Patients 4 Months after Hospital Discharge / F. A. von Meijenfeldt, S. Havervall, J. Adelmeijer [et al.] // *Blood Adv.* – 2021. – Vol. 5. – № 3. – P. 756-759. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968.
169. Syndrome post-COVID-19 [Post-COVID-19 syndrome] / D. Montani, L. Savale, N. Noel [et al.] // *Bull Acad Natl Med.* – 2023. – Vol. 207. – № 6. – P. 812-820. DOI: 10.1016/j.banm.2023.01.029.
170. Systematic Review of Antiphospholipid Antibodies in COVID-19 Patients: Culprits or Bystanders? / T. Foret, V. Dufrost, L. Salomon Du Mont [et al.] // *CurrRheumatol Rep.* – 2021. – Vol. 23. – №8. – P. 65. DOI: 10.1007/s11926-021-01029-3.

171. Systematic Review of the Prevalence of Long COVID / M. Woodrow, C. Carey, N. Ziauddeen [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 10. – № 7. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad233>. (Accessed: 31.08.2024).

172. The Autonomic Aspects of the Post-COVID19 Syndrome / A. Dotan, P. David, D. Arnheim [et al.] // *Autoimmun Rev*. – 2022. – Vol.21. – № 5. – p. 103071. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103071.

173. The Burden of Persistent Symptoms after COVID-19 (Long COVID): a Meta-analysis of Controlled Studies in Children and Adults / A. Azzam, H. Khaled, N. Refaey [et al.] // *Virology*. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 16. DOI: 10.1186/s12985-024-02284-3.

174. The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review / Garg M, Maralakunte M, Garg S [et al.] // *Int J Gen Med*. – 2021. №14. – P. 2491-2506. DOI: 10.2147/IJGM.S316708. PMID: 34163217; PMCID: PMC8214209.

175. Thrombotic complications of COVID-19 / J. Avila, B. Long, D. Holladay [et al.] // *Am J Emerg Med*. – 2021. – № 39. – P. 213-218. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.065. PMID: 33036855.

176. Tomidokoro, D. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic / D. Tomidokoro, Y. Hiroi // *J Cardiol*. – 2022. – Vol. 79. – № 4. – P. 460-467. DOI: 10.1016/j.jjcc.2021.09.010.

177. Undiagnosed SARS-CoV-2 infection and outcome in patients with acute MI and no COVID-19 symptoms / Z. Akhtar, F. Chowdhury, M. A. Aleem [et al.] // *Open Heart*. – 2021. – Vol.8. – № 1. – P. e001617. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001617.

178. Unmasking Pandemic Echoes: An In-Depth Review of Long COVID's Unabated Cardiovascular Consequences beyond 2020 / M. L. Luchian, J. Higny, M. Benoit[et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2023. – Vol. 13. – №. 21. – P. 3368. DOI: 10.3390/diagnostics13213368.

179. Yong, S. J. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis / S. J. Yong // *ACS Chem Neurosci*. – 2021. – Vol.12 – №4. – P. 573-580. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793.