

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ -
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ БИОФИЗИЧЕСКИЙ
ЦЕНТР ИМЕНИ А.И. БУРНАЗЯНА»

На правах рукописи



Орлова Ольга Сергеевна

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

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Праскурничий Евгений Аркадьевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Новая коронавирусная инфекция SARS-Cov-2: клинико-эпидемиологические особенности	13
1.2. Постковидный период: особенности периода Long-COVID	20
1.3. Методы диагностики нарушений в период Long- COVID	26
1.4. Основные принципы лечения и реабилитации в периоде Long- COVID	31
1.5. Использование методов оксигенотерапии в лечении больных инфекционным поражением бронхолегочной системы	33
1.6. Гипербарическая оксигенация	35
1.7. Кислородно-гелевые респираторные смеси	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Демографические параметры и исходные характеристики включенных в исследование пациентов	44
2.2. Методы исследования	53
2.3. Методы статистической обработки	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	59
3.1. Характеристика пациентов в периоде Long-COVID. I этап исследования	59
3.1.1. Результаты оценки функций дыхательной системы у пациентов в периоде Long-COVID	65
3.1.2. Результаты оценки функции сердечно- сосудистой системы у пациентов в периоде Long-COVID	73
3.1.3. Оценка лабораторных показателей пациентов в периоде Long-COVID	75
3.1.4. Предикторы неблагоприятного течения периода Long-COVID	76

3.2. Сопоставление терапевтических эффектов гипербарической оксигенации, ингаляций кислородно-гелиевой смеси и их последовательной комбинации.	
II этап исследования.....	89
3.2.1. Результаты анализа, предъявляемых жалоб в обследуемых группах	91
3.2.2. Результаты анализа выраженности гипоксии в обследуемых группах на фоне применения ГБО и КГС	96
3.2.3. Результаты оценки респираторных функций в обследуемых группах	97
3.2.4. Дополнительная оценка эффективности ингаляций подогреваемой КГС ..	101
3.3. Комплексная характеристика применения ГБО у пациентов с Long-COVID. III этап исследования	102
3.3.1. Результаты анализа динамики жалоб, предъявляемых пациентами в периоде Long-COVID в обследуемых группах.....	103
3.3.2. Результат оценки теста 6-минутной ходьбы у пациентов в группе ГБО и контрольной группе	108
3.3.3. Результаты анализа выраженности гипоксии в обследуемых группах	110
3.3.4. Результаты сравнительной оценки динамики показателей, характеризующих респираторную функцию, в группе применения ГБО и контрольной группе	112
3.3.5. Результаты оценки функции сердечно-сосудистой системы у пациентов в периоде Long-COVID в группе применения ГБО и контрольной группе.....	116
3.3.6. Влияние ГБО на показатели кроветворения, коагуляции, воспаления, липидного спектра	119
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	123
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

До 2023 года мир столкнулся с тремя крупными вспышками коронавирусной инфекции, самой масштабной из которых стало распространение нового коронавируса в 2019 года (SARS-CoV-2), которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемией. Коронавирусная инфекция – вызов для мирового здравоохранения: высокая смертность, слабая готовность, изучение вируса, его патогенеза, методов борьбы, разработка профилактических и реабилитационных мер. За эти годы произошел огромный скачок в разных сферах жизни человека, особенно в медицине. Если изначально все силы были направлены на борьбу с острой инфекцией, оказание помощи инфицированным, то в последующем на первый план вышли последствия коронавирусной инфекции, и во главе угла был поставлен вопрос о диагностике, лечении уже постковидных проявлений. У значительной части пациентов в период реконвалесценции, при отсутствии данных за репликацию вируса, продолжают оставаться определенные симптомы болезни, или даже появляются новые клинические проявления [121, 128, 139].

До недавнего времени данные случаи в литературе обозначались термином «постковидный синдром». Все чаще используется классификация постковидного периода, разделяющая период Long-COVID (долгого), длящегося от 4 до 12 недель, и постковидного синдрома, возникающего спустя 12 недель после подтвержденной коронавирусной инфекции [24].

В литературе встречается разные данные по процентному соотношению встречаемости постковидных проявлений, однако, все описывают разнообразие предъявляемых жалоб и симптомов. Основные из которых – слабость, недомогание после физической нагрузки, одышка, кашель, нейрокогнитивные состояния, развитие депрессии, тревоги раздражительности, бессонницы,

подавленности [137]. Это состояние, возникающее после коронавирусной инфекции, по мере развития пандемии поражает все большее число людей [58].

Актуальной проблемой является динамическое наблюдение пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-Cov-2, проведение комплексного обследования, анкетирования [143]. Раннее выявление жалоб, симптомов и изменений органных функций поможет улучшить прогноз и течения постковидного периода, предотвратит обострение или появления новых заболеваний. Обозначение факторов риска важно не только для профилактики острой инфекции, но и в развитии постковидных изменений и их своевременного лечения [147]. Проблематичность, слабая эффективность стандартных терапевтических стратегий у данной категории больных, диктует необходимость поиска новых методов лечения. В этой связи актуальным представляется внедрение новых подходов и методов лечения клинических проявлений перенесенной ранее коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, в особенности тех терапевтических технологий, которые способны оказывать быстрое и эффективное влияние на сохраняющуюся симптоматику. Среди перспективных подходов в данном отношении может выступать использование в лечении в указанный период гипербарической оксигенации (ГБО) и кислородно-гелиевых респираторных смесей (КГС). Учитывая клиническую картину, наличие гипоксии, одышки, нарушение функциональных респираторных показателей, гиперкоагуляцию в периоде Long-COVID, данные методы, в особенности ГБО, способны оказать положительное терапевтическое действие [10], а также ингаляции КГС [40]. Роль ГБО в настоящее время в качестве метода лечения последствий коронавирусной инфекции признается все большим количеством исследователей и практикующих специалистов, однако в структуре терапевтических вмешательств остается недооцененной [39]. Ингаляции КГС широко используются при лечении бронхолегочной патологии [14], однако, в период Long-COVID их применение подробно не изучено.

Степень разработанности темы

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

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности клинической симптоматики, имеющей место у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID и идентифицировать симптомы, отличающиеся наибольшей резистентностью к проведенной терапии.
2. Определить факторы, ассоциирующиеся с наибольшей выраженностью респираторных нарушений в период Long-COVID.
3. Оценить терапевтическую эффективность гипербарической оксигенации в отношении коррекции респираторных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID.
4. Изучить возможности клинического применения и особенности влияния на симптомы гипоксии у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

SARS-CoV-2, в период Long-COVID нормобарической оксигенации с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода.

5. Провести сравнительную характеристику эффективности коррекции респираторных нарушений у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода.

6. Проанализировать целесообразность комбинированно-последовательного использования гипербарической оксигенации и ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси у пациентов в период Long-COVID в отношении коррекции респираторных нарушений, развившихся после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной практике было проведено комплексное обследование включающее анкетирование, сбор жалоб, определения уровня гипоксии, лабораторную диагностику, оценку функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы у пациентов в период Long-COVID, и получающих лечение, включающее курс гипербарической оксигенации и/или ингаляции подогреваемой кислородно-гелиевой смеси.

Обозначены предикторы неблагоприятного течения периода Long-COVID и предикторы снижающие эффективность лечения, включающее курс гипербарической оксигенации.

Обозначены группы пациентов, которые нуждаются в применении гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых смесей в период Long-COVID.

Обоснована эффективность применения гипербарической оксигенации у пациентов в период Long-COVID.

Обозначены эффекты действия применения подогреваемой кислородно-гелиевой респираторной смеси в периоде Long-COVID.

Впервые проведено сравнение эффектов при применении гипербарической оксигенации и ингаляций подогреваемой кислородно-гелиевой смеси и их сочетания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в настоящем исследовании статистические и практически обоснованные данные о предикторах неблагоприятного течения постковидного периода, критериях, которые должны учитываться при лечении в период Long-COVID, эффективности методов гипербарической оксигенации и кислородно-гелиевых смесях, а также их комбинации методов.

Результаты исследования позволяют дополнить данные об особенностях течения периода Long-COVID, подчеркивают важность комплексного обследования пациентов, выявление нарушений и их раннюю коррекцию.

Исследование вносит свой вклад в доказательную базу применения гипербарической оксигенации, как метода оказывающий быстрый саногенный эффект у пациентов в периоде Long-COVID, и метода с использованием ингаляций подогревания кислородно-гелиевой смеси.

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

Методология и методы исследования

Проведено открытое нерандомизированное проспективное наблюдательное исследование с формированием параллельных групп. В ходе работы использованы: теоретический анализ, наблюдение и сравнение, статистическая обработка материала.

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

3. Гипербарическая оксигенация в сравнении с ингаляциями кислородно-гелиевой респираторной смеси при использовании в период Long-COVID обладает более высокой терапевтической эффективностью, определяя большую степень регресса респираторной симптоматики, выраженности гипоксии, повышение толерантности к физической нагрузке, а также выраженность предъявляемых субъективных жалоб, улучшение показателей функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких. При этом комбинированно-последовательное применение данных методов не улучшает показатели лечения, достигнутые при применении только гипербарической оксигенации.

Степень достоверности и апробация результатов

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

Апробация результатов данного исследования проходила 03.03.2023 в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России при совместном заседании кафедры терапии и кафедры восстановительной медицины.

Личный вклад автора

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Публикации

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

Получено 2 патента государственной регистрации базы данных:

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

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

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую работу в поликлиники №2 ФГБУ Федерального клинического центра высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФКЦ ВМТ ФМБА России). Материалы, полученные в результате проведенного исследования, используются в качестве лекционного материала и при проведении семинарских занятий с клиническими ординаторами и слушателями циклов дополнительного профессионального образования, обучающимися на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ДПО «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Структура и объем диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2: клинико-эпидемиологические особенности Статистика, эпидемиология

В конце декабря 2019 года в городе Ухань провинции Хубэй были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной неизвестным возбудителем. Патоген, ранее не выявлявшийся в человеческой популяции, оказался оболочечным РНК-содержащим вирусом из рода Betacoronavirus и получил название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). В марте 2020 года ВОЗ объявила о пандемии заболевания, вызываемого данным вирусом и получившего название COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года) [92, 181].

Пандемию новой коронавирусной инфекции без преувеличения можно назвать одним из важнейших медицинских, социальных и экономических вызовов современности. За прошедшие 3 года достигнуты значительные успехи в области изучения этиологии, патогенеза, диагностики и лечения COVID-19; разработана и внедрена в клиническую практику вакцинопрофилактика данного заболевания [49, 54, 91, 93, 84, 116, 126, 167]. В настоящее время все большее внимание исследователей и врачей привлекают долгосрочные осложнения новой коронавирусной инфекции. Данная проблема считается крайне актуальной с учетом высокой частоты развития потсковидных проявлений, неблагоприятного влияния на качество жизни пациентов и их трудоспособность, недостаточной изученности его патогенеза, отсутствием общепринятой лечебной и реабилитационной тактики [17, 112, 121, 128, 142, 187].

По данным официальной статистики заболеваемости коронавирусной инфекцией по состоянию на апрель 2023 года общее количество случаев COVID-19 в мире превысило 683 млн. За период пандемии зарегистрировано более 6 млн.

826 тысяч летальных исходов. Общемировая заболеваемость COVID-19 в настоящее время составляет 64 тыс. на 1 млн. населения. В мире наибольшее количество случаев COVID-19 приходится на США, Индию, Бразилию, Францию и Россия. В США за период пандемии зарегистрировано более 1 млн. связанных с COVID-19 летальных исходов, в Индии – более 550 тыс., в Бразилии – более 660 тыс. Общемировой уровень летальности от COVID-19 за весь период пандемии составляет 1,1%. Россия в настоящее время находится на 5-м месте по количеству заболевших COVID-19 за весь период пандемии. Общее количество случаев составило более 22 млн., количество летальных исходов – 397 тыс. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Москве, Санкт-Петербурге, Московской области. Несмотря на некоторое снижение заболеваемости COVID-19 в последние месяцы, по-прежнему данный показатель остается значительным в большинстве стран мира.

Этиология и патогенез

Возбудитель COVID-19 – вирус SARS-CoV-2 – относится к оболочечным РНК-содержащим вирусам из семейства Coronaviridae. Представители данного семейства характеризуются наличием булавовидных пепломеров на поверхности вирусной частицы, что придает им сходство с короной. Размер вириона составляет 50-200 нм. В состав шипов вируса входит рецептор-связывающий гликопротеин. Являясь S-белком, он обладает большим сродством к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ2) клеток человека [93, 164, 165].

К настоящему времени известно более 1000 генетических линий SARS-CoV-2, однако большинство мутаций не имеют функционального значения. ВОЗ выделяет варианты SARS-CoV-2, вызывающие обеспокоенность (VOC – variant of concern) и вызывающие интерес (VOI – variant of interest). К вариантам VOC относятся варианты альфа, бета, гамма, дельта и омикрон, к VOI – варианты лямбда и мю. В последнее время наибольший интерес представляют варианты

дельта и омикрон, для которых характерно наличие мутаций, повышающих контагиозность вируса и сродство его S-белка к рецепторам АПФ2, а также снижающих узнаваемость антигенов вируса антителами [9].

Заражение начинается с проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы АПФ2. Показано, что рецепторы АПФ2 экспрессируются в цитоплазматической мембране различных клеточных популяций – альвеолярных клетках II типа, энтероцитах тонкого кишечника, клетках желудка и тонкого кишечника, эндотелиоцитах, клетках надпочечников, головного мозга и др. [158]. Для проникновения вируса внутрь клеток дополнительно требуется клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2/ TMPRSS2), которая способствует активации S-протеина вируса и его связыванию с рецептором АПФ2 [91, 116, 126, 173].

Местом первоначального проникновения SARS-CoV-2 считаются эпителиоциты носовой полости, экспрессирующие рецепторы АПФ2. В дальнейшем наблюдается проникновение вируса в эпителий верхних дыхательных путей, сопровождающееся активацией иммунной системы, что приводит к появлению характерных клинических проявлений (кашель, повышение температуры тела, признаки интоксикации). У большинства пациентов заболевание останавливается на данном этапе. Примерно в трети случаев происходит поражение нижних дыхательных путей. Основной мишенью для SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, поражение которых приводит к характерному признаку новой коронавирусной инфекции – диффузному альвеолярному повреждению [82]. В зависимости от вирусной нагрузки и состояния организма защитные механизмы направлены на элиминацию инфекции. Если этого не происходит, заболевание переходит в тяжелую стадию, что приводит к «цитокиновому шторму» [26].

В определенных случаях наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта с клинической картиной гастроэнтероколита, что объясняется экспрессией рецептора АПФ2 энтероцитами и клетками желудка [80]. Для SARS-CoV-2 также весьма характерно поражение эндотелия сосудов, миокарда, почек, центральной

нервной системы и других органов и систем, что может объясняться как экспрессией клетками данных органов рецепторов АПФ2, так и наличием других механизмов проникновения вируса [54].

Большое значение в патогенезе новой коронавирусной инфекции имеет поражение иммунокомпетентных клеток, которое нередко наблюдается в тяжелых случаях заболевания и приводит к развитию лимфопении, синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Тяжелое течение COVID-19 характеризуется развитием цитокинового шторма, обусловленного высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактор некроза опухолей и др.) и системной дисрегуляцией систем врожденного и приобретенного иммунитета, которые сопровождаются специфическим повреждением эндотелия сосудов (так называемая SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелиальная дисфункция) [112, 116, 175, 188]. Поражение сосудов микроциркуляторного русла и формирование протромботического состояния играют важнейшую роль в развитии повреждения легких и синдрома полиорганной недостаточности. У больных с тяжелым легочным повреждением при длительном проведении искусственной вентиляции легких часто также наблюдается присоединение вторичной бактериальной и/или грибковой инфекции [189].

Клиническая картина и диагностика

Основные клинические проявления COVID-19: повышение температуры тела, кашель, чихание, одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Среди других клинических проявлений – тошнота, рвота, диарея, головная боль, скелетно-мышечные боли; в отдельных случаях уже в дебюте заболевания развиваются кровохарканье, спутанность сознания и др. [61, 75, 80]. В большинстве случаев в

клинической картине заболевания доминируют признаки поражения дыхательной системы [167].

Описано несколько основных вариантов течения COVID-19. В большинстве случаев заболевания протекает бессимптомно или характеризуется признаками, характерными для любой острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Примерно у трети пациентов развивается повреждение легких, которая может протекать как с наличием так и без дыхательной недостаточности, или в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с тяжелым легочным поражением, требующим проведения ИВЛ [82, 91, 167, 177]. В самых тяжелых случаях развиваются признаки септического шока, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Тяжесть течения заболевания (легкая, среднетяжелая, тяжелая или крайне тяжелая) определяется наличием и выраженностью признаков дыхательной недостаточности, а также наличием признаков нестабильности гемодинамики [9].

К настоящему времени опубликованы результаты достаточно большого количества крупных исследований с анализом особенностей клинической картины, лабораторных и инструментальных изменений при COVID-19 [76, 134, 151, 185]. Прямое сравнение результатов этих исследований достаточно проблематично с учетом наличия регионарных особенностей течения инфекции, а также методологических различий (время проведения исследования, методология формирования выборки, метод оценки симптомов и др.).

По данным анализа данных большого количества исследований с суммарным включением более 20 тыс. пациентов с COVID-19 самыми частыми проявлениями заболевания являются: сухой кашель (62,5%), повышение температуры тела (58,9%), миалгии/артралгии (35,6%), головная боль (32,4%), одышка (27,4%), диарея (18,5%), общая слабость (8,9%), кашель с продукцией мокроты (7,3%), абдоминальная боль (6,5%), тошнота (5%), заложенность носа (4,9%), рвота (4,6%) [75].

По данным анализа данных более 1000 пациентов, проходивших лечение от COVID-19 в стационаре Москвы, наиболее частыми клиническими проявлениями

заболевания являются повышение температуры тела (73,2%), слабость (72,7%), кашель (62,8%) и одышка (55,4%), несколько реже наблюдаются признаки поражения верхних дыхательных путей (28%), аносмия и/или агевзия (17,4%), признаки поражения желудочно-кишечного тракта (7,4%). Примерно в 16,6% случаев заболевание имело бессимптомное течение [19].

Диагностика COVID-19 включает сбор жалоб и анамнеза заболевания (в том числе, эпидемиологического), физикальное обследование, инструментальную и лабораторную диагностику. Для установление этиологического диагноза используются прямые и непрямые методы лабораторной диагностики. К прямым методам относятся определение РНК вируса методом амплификации нуклеиновых кислот или антигенов вируса с применением иммунохроматографических методов, к непрямым – определение выявлением иммуноглобулинов классов IgG, IgM и IgA [115, 166]. Другие методы лабораторной диагностики (общеклинические исследования крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение содержания прокальцитонина и др.) используются с целью оценки тяжести течения заболевания, определения риска развития осложнений, сопутствующей патологии и оптимизации тактики ведения пациентов (в частности, решения вопроса о назначении противовоспалительной терапии) [9]. Среди прогностических маркеров ведущее значение имеют D-димер, С-реактивный белок, ферритин, ИЛ-6, прокальцитонин, предсердный натрийуретический пептид [150].

Основным методом выявления поражения легких при COVID-19 является компьютерная томография (КТ), реже используются рентгенография или ультразвуковое исследование. К характерным признакам поражения легочной ткани при COVID-19 относятся очаговые изменения по типу «матового стекла», а также диффузное повреждение альвеол и появление ателектаз [20, 136]. Для оценки выраженности поражения используется следующая классификация: КТ-0 – нет поражения легочной ткани; КТ-1 – поражено до 25%; КТ-2 – повреждено от 25 до 50%; КТ-3 – поражено от 50 до 75%; КТ-4 – повреждено более 75% [12]. Среди госпитализированных пациентов по некоторым данным с COVID-19

преобладают пациенты с КТ-1 (43,9%) и КТ-2 (23,2%), реже наблюдаются более тяжелые варианты поражения легких (КТ-3 у 5,7% пациентов, КТ-4 – у 2,6%); в 24,5% поражение легких при проведении КТ не выявляется (КТ-0) [19]. В начале пандемии коронавирусной инфекции поражение легких было названо пневмонией, со временем отошли от определения «пневмонии». Более правильным, учитывая морфологию и соответствующие изменения легочной ткани, называть термином «вирусное поражение легких» [14].

Лечение

Выделяют этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение COVID-19. Этиотропное лечение включает применение противовирусных препаратов (фавипиравир, молнупиравир, ремдесивир, умифеновир, интерферон-альфа и другие), антиковидной плазмы, иммуноглобулина человека против COVID-19, иммунотерапия. Эффективность применения данных препаратов была показана в ряде рандомизированных клинических исследований [9, 64, 90]. Основные направления патогенетической терапии – применение противовоспалительных препаратов и генно-инженерных препаратов моноклональных антител. Применяются ингибиторы янус-киназ 1,2, антагонисты рецептора ИЛ-6 и блокаторы ИЛ-6, а также антагонист рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β . У пациентов с цитокиновым штормом применяются глюкокортикостероиды [179]. На фоне терапии генно-инженерными препаратами и глюкокортикостероидами необходим тщательный контроль инфекционных осложнений, а при присоединении вторичных инфекций – рациональная антибактериальная и антимикотическая терапия. Важнейшим направлением терапии пациентов с COVID-19 является антитромботическая терапия [59]. Симптоматическая терапия проводится с целью снижения температуры тела, уменьшения выраженности симптомов ринита/ринофарингита, уменьшения кашля [9].

Интенсивная терапия дыхательной недостаточности при COVID-19 может включить кислородотерапию, высокопоточную оксигенацию в сочетании с про-

позицией, неинвазивную вентиляцию легких в режиме СРАР, инвазивную ИВЛ, экстракорпоральную мембранную оксигенацию. В тяжелых случаях заболевания большое значение имеют инфузионная терапия, поддержка кровообращения, нутриционная поддержка и другие компоненты интенсивной терапии [60, 84].

1.2. Постковидный период: особенности периода Long-COVID

Терминология, клинические проявления и патогенез

В настоящее время большое внимание уделяется долговременным последствиям и осложнениям перенесенной коронавирусной инфекции. Известно, что у значительной части пациентов после острого периода COVID-19 при отсутствии данных за репликацию вируса продолжают оставаться определенные симптомы болезни или даже появляются новые клинические проявления [121, 128, 139]. Данные случаи в литературе чаще всего обозначались термином «постковидный синдром», хотя необходимо отметить, что до настоящего времени устойчивая терминология для описания данных состояний вызывала трудности [84, 187]. Так, например, некоторые авторы используют термин «постострый COVID» для описания нарушений, регистрируемых через 3-12 недель после начала заболевания и «хронический COVID» - для описания признаков, которые выявляются через 12 недель и более после острой стадии заболевания [124]. В других работах под термином «постковидный синдром» понимают симптомы и признаки, выявляемые спустя 4 недели и более острой инфекции [141, 142]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в 2020 году предложил использовать следующую терминологию:

- 1) острая COVID-19 (острая) стадия инфекции – первые 4 недели;
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19 – признаки и симптомы, наблюдаемые в первые 4-12 недель;

3) постковидный синдром – признаки и симптомы, сохраняющиеся или развивающиеся через 12 недель и более, которые не могут быть объяснены другими причинами.

Также активно используется термин длинный (продолжительный) COVID-19, который используется для описания признаков, развивающихся или сохраняющихся после острой стадии инфекции. По мнению ряда авторов данный термин включает в себя как текущий симптомный COVID-19, так и постковидный синдром [121, 140, 157].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10), выделены следующие коды, касающиеся постковидного периода: U08.9- Личный анамнез COVID-19, неуточненный; U09.9 – состояние после COVID-19, неуточненное; U10.9 – мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в декабре 2022 года Post-COVID condition (состояние после Covid-19) характеризуется наличием продолжающихся симптомов или развитием новых симптомов спустя 3 месяца от возникновения первых симптомов острой коронавирусной инфекции, и длящихся не менее 2 месяцев [185].

По данным CDC (Centers for Disease Control) Long-COVID включает признаки, симптомы и состояния, которые продолжаются или развиваются после первоначального заражения не менее чем через 4 недели от момента инфицирования [71].

В настоящий момент можно встретить различную терминологию, обозначающую данный период и состояние: Long-COVID, затяжной COVID, постострый COVID, постковидное состояние, хронический COVID, длительный COVID, долгосрочные последствия COVID [71].

Все же, согласно многим публикациям принято выделять Long- COVID, как период сохраняющихся клинических проявлений от 4 до 12 недель с момента острой инфекции, а «постковидный» синдром – от 12 недель. [24].

Данные о частоте развития Long-COVID и постковидного синдрома, а также отдельных клинических проявлений в литературе противоречивы, что во многом объясняется использованием разных методов оценки и включением пациентов с различной тяжестью заболевания. Тем не менее не вызывает сомнения, что частота развития Long-COVID является достаточно значительной, что определяет его значительное медико-социальное значение. Показано, что среди пациентов, получавших амбулаторное лечение, примерно у каждого пятого сохраняются определенные симптомы спустя 5 недель после начала заболевания, чаще всего – астения, кашель и головная боль [121]. При анализе баз данных с включением стационарных пациентов, показано, что признаки длительного COVID-19 спустя 60 дней выявляются с частотой 32,6-87% [63, 69, 157].

В настоящее время описано более 50 вариантов клинических проявлений Long-COVID [121]. Клинические проявления постковидного периода условно подразделяются на следующие основные группы [142]:

1. конституциональные нарушения (астения, снижение аппетита, общая слабость, гипертермия и др.);
2. неврологические нарушения (головная боль, снижение когнитивных функций, головокружение, синкопальные состояния и др.);
3. нарушения со стороны дыхательной системы (одышка, кашель, боль в грудной клетке и др.);
4. кардиоваскулярные нарушения (нарушения ритма сердца и др.);
5. гастроэнтерологические нарушения (диарея, тошнота, рвота, абдоминальная боль и др.);
6. офтальмологические нарушения (нечеткость зрения, ксерофтальмия и др.);
7. оториноларингологические нарушения (снижение вкуса и обоняния, шум в ушах, гипоакузия и др.);
8. психиатрические нарушения (нарушения сна, депрессия, тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство и др.);

9. мышечно-скелетные нарушения (утомляемость, артралгия, миалгия и др.).

Согласно литературным данным, наиболее частыми клиническими проявлениями Long-COVID являются усталость / утомляемость, головная боль, нарушение произвольного внимания и другие варианты мягких когнитивных нарушений, миалгии/артралгии, одышка [62]. По данным метаанализа с суммарным включением более 47 тыс. пациентов, наиболее распространёнными являются 5 проявлений Long-COVID: утомляемость (57%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [128].

Симптомы со стороны дыхательной системы являются частыми проявлениями Long-COVID, среди них с наибольшей частотой выявляются одышка, затрудненное дыхание и кашель [144]. Одышка и снижение толерантности к физической нагрузке выявляются через 2-4 месяца после выписки у 10-40% пациентов, проходивших стационарное лечение, а затрудненное дыхание – у 65% [73, 147].

По данным ВОЗ важным является определение причины, патогенеза и лечение данного состояния, а также целесообразным является оказание комплексной медицинской помощи таким пациентам [185].

Патогенез

Считается, что с патогенетической точки зрения постковидных проявлений является весьма гетерогенным состоянием. Большинство клинических проявлений Long-COVID имеют субъективный характер и могут в значительной степени объясняться психологическими факторами [122]. В то же время отдельные нарушения (например, одышка у пациентов с выраженным пневмофиброзом) являются проявлением вызванного инфекцией поражения конкретных органов и систем. Это косвенно подтверждается и противоречивостью данных относительно взаимосвязи признаков Long-COVID с тяжестью заболевания в остром периоде. Следует отметить, что до настоящего

времени патофизиологические механизмы развития большинства признаков Long-COVID еще находятся на этапе предварительного изучения [47, 77, 120].

С патогенетической точки зрения, выделяют следующие основные механизмы развития постковидных проявлений [121,187]:

- прямое последствие поражения органов и систем во время острого периода болезни;
- сохранение персистирующего провоспалительного состояния или образование аутоантител;
- персистенция вируса в организме или повторное заражение;
- осложнения, связанные с лечением активной инфекции (последствия длительной ИВЛ, побочные эффекты лекарственных препаратов и др.) или декомпенсация сопутствующей коморбидной соматической патологии;
- психологические нарушения.

Примером патогенетической гетерогенности может быть такое частое проявление Long-COVID как кашель. У большинства пациентов в рамках Long-COVID развивается постинфекционный кашель (сухой, редко – продуктивный). Патогенез кашля при коронавирусной инфекции может быть обусловлен «механическим» раздражением С-волокон, отсутствует прямое вирусное повреждающее действие [15]. В то же время описаны случаи кашля после COVID-19 вследствие развития спонтанного пневмоторакса, как проявление бронхоэктазии, дебюта бронхиальной астмы в постковидном периоде, а также как проявление гипервентиляционного синдрома [48]. Гетерогенной с точки зрения патогенеза является и одышка. У большинства пациентов одышку связывают с развитием легочного поражения, при этом факторами риска развития одышки являются наличие ОРДС в остром периоде с массивным повреждением альвеолярной ткани и проведение длительной ИВЛ. Считается, что большинство случаев одышки в рамках Long-COVID обусловлено интерстициальным поражением легких после перенесенной пневмонии, более редкими причинами являются поражение мелких дыхательных путей, бронхоэктазии и развитие легочной гипертензии [143]. В то же время в литературе описано достаточно

большое количество случаев развития одышки после COVID-19 легкого или умеренного течения, что может быть связано с развитием гипервентиляционного синдрома [184].

Особую значимость в контексте постковидных дыхательных нарушений имеют характерные легочные изменения, в основе развития которого лежат сложные патофизиологические механизмы. Ведущую роль в развитии данной патологии при COVID-19 отводят трансформирующему фактору роста бета (TGF- β), ИЛ-1 и ИЛ-6 [144], а также развитию микротромбозов, связанных с активацией комплимента C3, приводящей к образованию C3a, C5a комплимента, с последующей активации тромбоцитов, тромбина и тканевого фактора [163].

1.3. Методы диагностики нарушений в период Long- COVID

Жалобы

Анализ жалоб является в настоящее время ведущим подходом к диагностике постковидного периода (как Long-COVID, так и постковидного синдрома), что обусловлено отсутствием установленных биомаркеров для большинства вариантов постковидных нарушений. Кроме того, абсолютное большинство жалоб у пациентов в постковидный период имеют субъективный характер и могут быть оценены только на основании самоанализа пациента. В большинстве проведенных исследований для структурированной оценки всего многообразия используются специально разработанные опросники [121, 128]. В то же время необходимо отметить, что при выявлении жалоб, указывающих на структурную поражение, таких как одышка, затрудненное дыхание или кашель, важным является проведение дополнительного лабораторного и инструментального обследования.

Шкалы, опросники, пробы

Для диагностики оценки выраженности дыхательных нарушений у пациентов в периоде Long-COVID широко используются различные шкалы, опросники и пробы. Для оценки выраженности одышки чаще всего используется шкала mMRC (от англ. - modified Medical Research Council dyspnoea scale), которая позволяет определить влияние одышки на активность пациента (от 0 – возникновение одышки только при интенсивной нагрузке до 4 – одышка не позволяет выйти из дома или появляется при переодевании) [171]. Шкала mMRC рекомендована к использованию как инструмент оценки эффективности реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией на 2 и 3 этапах реабилитации временными методическими рекомендациями от 2020. По данным

Х. Wu и соавторы [186], одышка является крайне распространённым симптомом у пациентов после перенесенного COVID-19, её частота составляет 81%, 30%, 12% и 5% через 3, 6, 9 и 12 месяцев соответственно (как минимум 1 балл по mMRC). При этом в большинстве случаев одышка является легкой. По шкале mMRC у 6% пациентов через 3 месяца после коронавирусной инфекции выявляется одышка умеренной степени. Другим инструментом оценки дыхательных нарушений является проба Штанге, также рекомендованная в качестве инструмента оценки эффективности реабилитации (толерантность к физической нагрузке и гипоксии) пациентов после коронавирусной инфекции. Данная проба проводится следующим образом: пациент в положении сидя делает глубокий вдох и выдох, а затем глубокий вдох и задерживает дыхание (норма для не спортсменов составляет 40-60 с) [5].

Большое значение при обследовании пациентов перенесших COVID -19, в том числе, в динамике имеет оценка психологического состояния пациента, которое оказывает значительное влияние на течение реабилитационного процесса. Чаще всего в качестве инструмента скрининга используется Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, от англ. - Hospital Anxiety and Depression Scale), которая является достаточно простым и надежным инструментом для оценки выраженности симптомов тревоги и депрессии [153, 156]. Шкала включает 14 вопросов (по 7 для оценки тревоги и депрессии) и предназначена для самостоятельного заполнения пациентом. По данным V. Damico и соавторы [153], через год после выписки в когорте пациентов, которым проводилась интенсивная терапия, признаки тревоги по шкале HADS наблюдаются у 25,6% пациентов, признаки депрессии – у 44,2%. Более сложным инструментом оценки выраженности депрессии является шкала Гамильтона, которая заполняется квалифицированным клиницистом и является в настоящее время наиболее распространённой шкалой для оценки эффективности лечения депрессии [183].

Особенности лабораторных показателей

В большинстве случаев рекомендуется проводить общий анализ крови, определять концентрацию С-реактивного белка и D-димера, которые рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров Long-COVID [118].

Среди изменений лабораторных показателей, связанных с развитием постковидных нарушений, можно отметить изменения количества нейтрофилов, отношение количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также уровня С-реактивного белка. По данным одного из исследований, количество нейтрофилов больше медианного значения, а также уровень фибриногена или отношение количества нейтрофилов и лимфоцитов в верхнем тертиле ассоциированы с 5-кратным увеличением риска постковидных проявлений у женщин. У мужчин концентрация С-реактивного белка более 0,3 мг/дл, уровень фибриногена или количество нейтрофилов в верхнем тертиле ассоциированы с 10-17-кратным увеличением риска развития постковидного синдрома [145]. В то же время следует отметить, что через 3 месяца после перенесенного COVID-19 в большинстве случаев отмечается нормализация показателей воспаления [123].

Нередко у пациентов с Long-COVID и постковидным синдромом сохраняются нарушения в системе гемостаза и фибринолиза. Показано, что примерно в четверти случаев через 4 месяца после COVID-19 сохраняется повышение концентрации D-димера, в то же время другие маркеры (протромбиновое время, фибриноген, количества тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время) более, чем в 90% случаев нормализуются к данному периоду [155].

Показано, что у пациентов с Long-COVID через 3 месяца после перенесенного заболевания в 40% случаев выявляется гипокапния, при этом гипоксемия в большинстве случаев полностью разрешается [123]. В литературе описаны случаи сохранения гипоксемии (SpO₂ 94-96%) у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции [35].

Особенности инструментальных методов исследования

Большое значение для обследования пациентов в периоде Long-covid при планировании респираторной реабилитации имеет инструментальное обследование, позволяющее оценить структурные изменения легких и функциональные показатели дыхательной системы. Признаками обратного развития по данным КТ являются уменьшение зон матового стекла, уменьшение в объеме консолидации, резидуальные уплотнения паренхимы, отсутствие плеврального выпота, ассоциированного с COVID-19 [35].

По данным проведенных исследований, достаточно часто у пациентов после перенесенного COVID-19 сохраняются структурные изменения легких по данным КТ [51, 122, 146]. Определенные изменения при проведении КТ выявляются в 78% случаев через 3 месяца после перенесенной инфекции, в 48% случаев – через 6 месяцев и 27% случаев через год. Характерными изменениями у пациентов в течение года после перенесенной новой коронавирусной инфекции являются: участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла, зоны ретикулярных изменений, линейные уплотнения или ателектазы вдоль реберной плевры, нарушения архитектоники сосудов и бронхов, толстые линейные участки консолидации и перилобулярные участки уплотнения, участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» являются наиболее стойким изменением [9, 149].

Изменения в легких у пациентов после COVID-19 в настоящее время не рекомендовано рассматривать как фиброз, чаще всего используется термин «фиброзоподобные изменения» [9]. В одном из крупных исследований при повторном проведении КТ через 4 месяца после начала заболевания показано, что изменения по типу «матового стекла» выявляются в 62%, признаки расширения бронхов – в 89%. Медиана объема поражения легочной ткани в данном периоде составляет 15%. Важно отметить, что объем поражения легочной ткани

статистически значимо коррелирует с результатами функциональных легочных тестов, нарушения по данным которых выявляются в 13% случаев [146].

По данным R. Torres-Castro и соавторами [161], через 3 месяца после COVID-19 в 39% случаев сохраняется нарушение диффузионной способности легких, в 15% случаев – рестриктивные нарушения, в 7% случаев – признаки обструкции дыхательных путей. В исследовании, проведенном О.И. Савушкиной и соавторами [13], проведена оценка динамики функциональных показателей системы дыхания через 4 месяца после госпитализации по поводу COVID-19. В исследование было включен 31 пациента, в качестве инструментальных методов исследования использовались легочные функциональные тесты: спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), и импульсная осциллометрия (ИОС). В рамках исследования оценка показателей системы дыхания проводилась дважды: в среднем на 44-й день от начала заболевания и 104-й день после первого визита. При первой оценке у 77% пациентов было выявлено снижение DLCO в легкой степени, все остальные показатели были в пределах референсных значений. При повторной оценке снижение DLCO сохранялось у 58% пациентов. Необходимо также отметить, что при сравнении показателей 1-го и 2-го визита была выявлена положительная динамика в виде статистически значимого увеличения спокойной и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), общей емкости легких (ОЕЛ), DLCO, а также снижение соотношений ОФВ1/ФЖЕЛ и остаточного объема легких/ОЕЛ [13].

Таким образом, представленные данные демонстрируют важность динамической оценки функционального состояния дыхательной системы у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции для оптимизации программы медицинской реабилитации. Остаточные нарушения, как по данным КТ, так и по данным функциональных тестов сохраняются у значительной части пациентов, что дополнительно обосновывает проведение программ респираторной реабилитации.

1.4. Основные принципы лечения и реабилитации в периоде Long- COVID

Совершенствование методов реабилитации пациентов с Long-COVID и постковидным синдромом является одной из наиболее актуальных задач борьбы с новой коронавирусной инфекцией с учетом крайне высокой частоты его встречаемости и неблагоприятного влияния на качество жизни пациентов [81, 159, 160, 176].

В целом для реабилитации пациентов с коронавирусной инфекцией применимы все основные принципы реабилитации в целом: максимально раннее начало, непрерывность, комплексный характер, индивидуальность построения реабилитационных программ и др. Согласно отечественным временным рекомендациям, реабилитация пациентов с новой коронавирусной инфекцией должна начинаться в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии и затем продолжаться по мере перевода пациента в стационарное отделение и после выписки домой. Важнейшим принципом реабилитации является привлечение мультидисциплинарной бригады специалистов, включая лечащего врача, врача лечебной физической культуры, врача-физиотерапии, инструктора-методиста лечебной физической культуры и других специалистов [9].

Сложность построения реабилитационных программ в постковидный период определяется необходимостью учитывать различные факторы – выраженность и тяжесть органных и тканевых поражений; наличие ятрогенных поражений, связанных с побочным действием лекарственных препаратов и медицинских манипуляций (в частности, проведением длительной ИВЛ), коморбидную патологию и эмоционально-психологический фон пациента [66].

Респираторная реабилитация является одним из важнейших направлений реабилитации данных пациентов, что обусловлено высокой частотой встречаемости остаточных дыхательных нарушений у данной категории пациентов [86, 113]. Под респираторной реабилитацией подразумевается

комплексное вмешательство, основанное на тщательной оценке состояния пациента и направленное на поддержание хорошего физического состояния, улучшение психологического состояния и качества жизни пациентов [22, 23].

Построение программ респираторной реабилитации зависит прежде всего от доминирующих у пациента респираторных нарушений (гипоксемия, гипоксемия с гиперкапнией, легочная гипертензия, бронхообструктивный синдром и др.), что определяет применение того или иного комплекса реабилитационных методик. В настоящее время для респираторной реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию используются [22]:

1. легочные/дренажные реабилитационные комплексы (физические тренировки, массаж грудной клетки, упражнения с положительным давлением в конце выдоха, респираторная гимнастика, постуральный массаж, метод активного циклического дыхания и др.);

2. дренажные реабилитационные комплексы с тренажерами (гиперинфляционная (объем расширяющая) терапия с МВС, терапия положительным давлением с тренажерами РЕЕР / РЕР, терапия положительным давлением с тренажерами оРЕР);

3. дыхательные аппаратные реабилитационные комплексы (интрапульмональная перкуссионная вентиляция лёгких, аппаратная инсуффляция/эксуффляция с осцилляциями, длительная малопоточная оксигенотерапия);

4. реабилитационная лекарственная терапия (муколитики, бронхолитики, системные глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы, диуретики и др.).

В методических рекомендациях по лечению Long-COVID (Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия», 2022) включены также антиоксидантные, антигипоксантные препараты (фенилентиосульфат натрия, этилметилгидроксипиридина малат), введение бовгиалуронидаза азоксимер, у пациентов с признаками функционального дефицита легких [24].

1.5. Использование методов оксигенотерапии в лечении больных инфекционным поражением бронхолегочной системы

Оксигенотерапия остается одним из ведущих методов лечения дыхательной недостаточности различного генеза, в том числе, при инфекционном поражении бронхолегочной системы. Данный метод лечения при инфекционных поражениях используется для коррекции гипоксемии при условии сохранной проходимости дыхательных путей и отсутствия показания для проведения ИВЛ [1, 38, 46, 133]. Показанием для начала кислородотерапии является $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. Дополнительными показаниями к проведению оксигенотерапии являются ОРДС, гипотензия, снижение сердечного выброса, метаболический ацидоз, диспноэ без гипоксемии [38]. Показано, что в остром периоде COVID-19 в проведении кислородотерапии нуждаются около 40% инфицированных пациентов [74].

Одним из актуальных вопросов практического применения оксигенотерапии при поражениях бронхолегочной системы является выбор необходимой достаточной дозы кислородотерапии. Так как кривая диссоциации оксигемоглобина имеет S-образную форму, при повышении PaO_2 более 60 мм рт. ст. наблюдается лишь незначительный прирост SpO_2 , однако при этом может наблюдаться значительная задержка углекислого газа [1]. В настоящее время оптимальным считается поддержание SpO_2 в пределах 88–95% или PaO_2 в пределах 55–80 мм рт.ст. Следует отметить, что по данным опубликованного в 2020 году рандомизированного исследования, консервативная тактика (целевая SpO_2 88-92%, PaO_2 – 55-70 мм рт.ст.) не приводит к улучшению исходов по сравнению с более активной кислородотерапией (целевая SpO_2 более 96%, PaO_2 – 90-105 мм рт.ст.) [117]. Согласно отечественным рекомендациям по тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых, при проведении респираторной поддержки целесообразно стремиться к достижению показателей SpO_2 92-96% и PaO_2 65-80 мм рт.ст. (при наличии хронических заболеваний дыхательной

системы – SpO₂ 88-92%, PaO₂ 55-80 мм рт.ст.) [46]. Сходные целевые значения SpO₂ и PaO₂ представлены также в рекомендациях по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе [38]. Кислородотерапия проводится под контролем сатурации кислорода и газового состава крови.

В зависимости от объёма потока O₂-воздушная смесь все системы для кислородотерапии делятся на 2 группы [38, 67, 133]:

- низкопоточные (носовые канюли, носовые катетеры, простые маски);
- высокопоточные (маски Вентури, маски с резервуаром или маски без возвратного дыхания).

При различной скорости потока данные системы позволяют достигать различных значений FiO₂, хотя данный показатель в значительной степени зависит от состояния пациента. В настоящее время высокопоточная оксигенотерапия рассматривается как важный метод кислородной терапии у пациентов в остром периоде COVID-19 при развитии гипоксемической дыхательной недостаточности [38].

Основные эффекты оксигенотерапии – устранение артериальной гипоксемии и тканевой гипоксии, уменьшение одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке. Показано, что проведение оксигенотерапии улучшает центральную гемодинамику, снижает центральную инспираторную активность, улучшает функцию и меняет паттерн рекрутирования дыхательных мышц, улучшает мезентеральный и почечный кровоток [1]. Следует отметить, что оксигенотерапия не лишена целого ряда побочных эффектов. Среди возможных осложнений оксигенотерапии – повреждение легких (вплоть до диффузного легочного повреждения), развитие абсорбционных ателектазов и гиперкапнии [180].

В настоящее время длительная низкопоточная оксигенотерапия (ДОТ) рассматривается в качестве одного из методов респираторной реабилитации у пациентов в Long-COVID с целью ликвидации или минимизации проявлений дыхательной недостаточности [2, 22]. В течение длительного времени данный

метод применяется у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, хроническим легочным сердцем и некоторыми другими заболеваниями. В постковидном периоде показаниями для проведения ДОТ являются: $SpO_2 \leq 88\%$ или же более высокие значения SpO_2 при наличии других условий (десатурация при нагрузке, во время сна, коморбидные расстройства – Ht более 55%, эритроцитоз, легочная гипертензия, легочное сердце и др.)[2]. ДОТ в домашних условиях проводится с использованием портативных кислородных концентраторов медицинского назначения, которые обеспечивают разделение воздуха на фракции кислорода и азота. В качестве средства доставки кислорода в амбулаторных условиях используется «носовая канюля». Оксигенотерапия также в ряде случаев проводится во время занятий респираторной реабилитацией [17].

1.6. Гипербарическая оксигенация

В последние десятилетия наблюдается достаточно интенсивное развитие метода гипербарической оксигенации (ГБО). В основе применения ГБО лежит искусственное увеличение кислородной емкости крови в результате повышения pO_2 во вдыхаемой газовой смеси в условиях повышения общего барометрического давления внешней среды [3, 25, 52, 65, 109, 110]. История развития данного метода насчитывает практически два столетия, однако повсеместное и широкое распространение он получил лишь во второй половине XX века [85].

Для проведения ГБО необходимы специальные технические устройства – барокамеры, которые могут быть многоместными кислородно-воздушными или одноместными кислородными. Преимуществами многоместных барокамер является возможность присутствия персонала во время проведения процедуры и возможность использования широкого спектра аппаратуры, однако такие барокамеры достаточно сложны с точки зрения технической эксплуатации. Одноместные барокамеры более просты в эксплуатации, однако характеризуются повышенной пожароопасностью и не позволяют обеспечивать доступ персонала

во время процедуры. Некоторые барокамеры обеспечивают техническую возможность проведения ГБО у пациентов на ИВЛ [65].

Основой эффекта ГБО лежит повышение кислородной емкости крови и других жидких сред организма, которые при этом становятся более эффективными переносчиками кислорода. При проведении ГБО происходит значительное повышение парциального напряжения кислорода в плазме крови, что значительно ускоряет его диффузию. Эффективность процедуры зависит от избыточного давления в барокамере. Например, при избыточном давлении 1,2-2 АТА парциальное давление возрастает до 1000 и более мм рт.ст. за счет увеличения растворения кислорода в плазме крови, при избыточном давлении 3 АТА за счет возрастания кислородной емкости плазмы возможно удовлетворение потребности тканей в кислороде без участия гемоглобина [25]. ГБО высокоэффективно устраняет любую форму кислородной недостаточности и при этом может поддерживать метаболические потребности тканей при снижении объёмной скорости кровотока [25, 52].

Основным отрицательным последствием применения ГБО может быть токсический эффект, обусловленный увеличением образования активных форм кислорода вследствие кислородной интоксикации. Следует отметить, что условной границе терапевтического и токсического эффекта ГБО является давление 3 АТА и выше. Режим проведения ГБО, а также их периодичность, определяются в большинстве случаев индивидуально. Как правило, используется абсолютное давление 1,3-2,0 АТА, длительный период изопрессии составляет 40-60 минут, частота проведения – 1 раз в сутки (редко – 2-3 раза в сутки), курс включает 8-10 процедур [25]. Следует отметить, что в настоящее время считается доказанной безопасностью ГБО при давлении до 2,5 АТА. Выделяют так называемые «мягкие» режимы ГБО (1,3-2,0 АТА) и более жесткие режимы (более 2 АТА) [4].

К настоящему времени эффективность ГБО показана при широком круге заболеваний. К так называемым абсолютным показаниям (заболевания или состояния, при которых ГБО имеет решающее значение как высокоэффективный

метод) относятся, в частности, клостридиальная инфекция, отравления окисью углерода, отравление метгемоглобинообразователями (MtHb), газовая эмболия сосудов, декомпрессионная болезнь, баротравма лёгких и ботулизм. Получены весомые доказательства в пользу эффективности ГБО при острой травматической ишемии (краш-синдром), постгипоксической энцефалопатии, реперфузионном синдроме, острой массивной кровопотере, острая почечной и печеночной недостаточности, панкреонекрозе, динамической кишечной непроходимости и др. [25, 182]. По данным международного общества Подводной и Гипербарической медицины (UHMS), ГБО может рассматриваться как эффективный метод лечения при 14 различных заболеваниях [127].

Накоплен достаточно большой опыт применения ГБО при новой коронавирусной инфекции, подтверждающий краткосрочную эффективность данного метода по данным исследований как отечественных [4, 11, 12, 27, 35, 50], так и зарубежных авторов [89, 96, 106, 138, 174]. В рандомизированном исследовании показано, что ГБО приводит к более быстрой коррекции гипоксемии, но не влияет на необходимость проведения ИВЛ и летальность [106]. Следует отметить, что до настоящего времени, несмотря на положительные результаты отдельных исследований, доказательная база применения ГБО при COVID-19 ограничена. По данным систематического обзора, представлены слабые доказательства, что ГБО при COVID-19 является перспективным методом коррекции гипоксемии [89].

Предполагается, что при COVID-19 положительный эффект ГБО может быть обусловлен несколькими механизмами: устранение гипоксемии; опосредованное образование активных форм кислорода снижение вирусной нагрузки; антитромботический эффект; модуляция иммунного ответа и продукции цитокинов [174].

В исследовании, проведенном О.А. Левиной и соавторами [4], показана безопасность и эффективность при COVID-19 «мягких» режимов ГБО (первый сеанс – до 1,4 АТА, последующее повышение до 1,6 АТА). После ГБО отмечено увеличение насыщения крови кислородом у пациентов в состоянии как средней

тяжести, так и у больных в тяжелом состоянии. Также в данном исследовании была подтверждена безопасность данного метода. По данным С.С. Петрикова и соавторами [12], ГБО при COVID-19 приводит к повышению насыщения гемоглобина кислородом, снижению интенсивности перекисного окисления липидов, активации антиоксидантной системы организма, а также нормализации процессов апоптоза.

Отдельного обсуждения требует вопрос о выборе режима для проведения ГБО при COVID-19. В представленных к настоящему времени работах использовались как «мягкие», так и «жесткие» режимы. Основным обоснованием для применения «мягких» режимов является повышение безопасности процедуры, что крайне важно с учетом неполноты сведений о патогенезе новой коронавирусной инфекции. Кроме того, «мягкие» режимы являются более комфортными для пациента и могут давать преимущество в плане психоэмоционального состояния пациента. «Жесткие» режимы являются потенциально более эффективными, но в то же время несут больший риск развития осложнений. Считается, что применение «мягких» режимов при COVID-19 является предпочтительным [4]. Вопрос о выборе режимов ГБО при COVID-19 нуждается в дальнейшем изучении.

Значительный интерес представляет применение ГБО в респираторной реабилитации у пациентов с сохраняющимися симптомами в постковидный период. Данный вопрос к настоящему времени прицельно изучался в нескольких исследованиях [36, 37, 39, 107, 111]. К.Н. Поляков и соавторами [37] представили опыт положительного применения ГБО в «мягких» режимах (1,4-1,6 АТА) в комплексе с дыхательной гимнастикой у 10 пациентов с перенесенным COVID-19. Было показано уменьшение одышки, увеличение насыщения крови кислородом, увеличение толерантности к физическим нагрузкам, улучшение когнитивных функций. По данным другой работы, ГБО в «мягких» режимах на этапе реабилитации приводит к увеличению насыщения крови кислородом, снижению вегетативного индекса Кердо, увеличению продолжительности выполнения пробы с задержкой дыхания на выдохе [36]. По данным Е.А. Туровой

и соавторами [39], ГБО (0,15-0,3 атм.) при включении в программу реабилитации пациентов после COVID-19 на амбулаторном этапе приводит к увеличению функциональных возможностей организма, уменьшает признаки системного воспаления, симпатoadреналовой активности и оксидативного стресса. М.В. Очколяс и соавторами [35] описали положительный эффект ГБО 1,2-1,5 АТА (увеличение сатурации, снижение когнитивных нарушений) при постковидном синдроме на выборке из 65 пациентов. В исследовании, проведенном Т. Robbins и соавторами [107], на выборке из 10 пациентов показана эффективность ГБО (до 2,4 АТА) в отношении уменьшения выраженности утомляемости и улучшения когнитивных функций. Во всех проведенных исследованиях подтверждена безопасность и хорошая переносимость ГБО в постковидном периоде.

1.7. Кислородно-гелиевые респираторные смеси

В течение практически 100 лет в клинической медицине используются ингаляции кислородно-гелиевых смесей (КГС). Первый опыт клинического применения гелиокса был представлен в 1934 году Alvan Varach у пациентов с бронхиальной астмой. С физиологической точки зрения эффекты гелиокса реализуются за счет облегчения потока воздуха через дыхательные пути, уменьшения турбулентности и снижения общего сопротивления дыхательных путей [97, 169]. Данные эффекты объясняются более низкой плотностью гелия по сравнению с воздухом. Дополнительным эффектом является облегчение диффузии углекислого газа и кислорода в соответствии с законом Грэма (скорость диффузии газа обратно пропорциональна квадратному корню из его массовой плотности), что улучшает газообмен [169]. Применение гелиокса уменьшает образование ателектазов и облегчает пассивный выдох [104]. Кроме того, показано наличие у гелиокса противовоспалительных свойств, что также значимо при целом ряде заболеваний дыхательной системы. В частности, после применения гелиокса отмечено уменьшение сывороточного содержания маркеров воспаления, таких как ИЛ-6, ИЛ-8 и С-реактивный белок [169, 178].

Основываясь на результатах экспериментальных и клинических исследований, можно отметить, что применение гелиокса приводит к снижению частоты дыхания, уменьшению выраженности одышки, а также снижению использования при дыхании вспомогательной мускулатуры [88, 97]. Еще одним отмеченным клиническим эффектом гелиокса является уменьшение выраженности беспокойства у пациентов с дыхательными нарушениями [57].

Преимуществами применения гелиокса можно считать быстрое наступление клинически значимого эффекта (примерно в течение часа при ингаляционном способе применения), инертность, отсутствие документированных случаев токсичности и канцерогенности, а также наркотического эффекта [44]. Хотя гелий является биологически инертным газом, в некоторых экспериментальных исследованиях описаны его физиологические эффекты в условиях *in vitro* и *in vivo* [70]. Гелий является химически инертным, невзрывоопасным и негорючим газом, что облегчает его практическое применение [97].

В то же время необходимо отметить, что применение гелиокса не влияет на первопричину нарушения дыхания, в связи с чем применение кислородно-гелиевых смесей в настоящее время рассматривается лишь как компонент адъювантной терапии, основной точкой приложения которого является уменьшение выраженности симптомов или временное улучшение дыхания до устранения непосредственной причины дыхательных нарушений [44].

Одним из направлений исследований применения кислородно-гелиевых смесей является оценка эффектов прекондиционирования у здоровых лиц [70]. В эксперименте показано, что плазма крови, взятая от добровольцев через 6 часов после ингаляции гелия, обладает протективным эффектом в отношении ишемии в условиях *in vitro* [102]. Показано прекондиционирующее действие гелия при ишемизирующем воздействии на руку у здоровых лиц [102]. Показан нейропротективный эффект гелиокса на модели ишемии/реперфузии [100, 131].

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких десятков клинических исследований, посвященных применению гелиокса при различных

заболеваниях – ОРДС различной этиологии, крупе, постэкстубационном стридоре, дисфункции голосовых связок, тяжелых обострениях хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы, а также при травмах, интоксикациях, анемии и многих других заболеваниях [44, 53, 173]. Наибольшее количество исследований посвящено применению гелиокса в педиатрической практике у детей с ОРДС и бронхиолитом [169]. При ОРДС в нескольких рандомизированных исследованиях показано, что применение гелиокса может приводить к уменьшению продолжительности и потребности в ИВЛ, а также снижению частоты дыхательных движений и ряду других кратковременных положительных эффектов [87, 168]. Эти данные были подтверждены в опубликованном в 2016 году метаанализе клинических исследований, показавшем при использовании гелиокса снижение частоты интубации, уменьшение $paCO_2$, а также менее частое введение сурфактанта. В то же применение гелиокса у данной категории пациентов не приводит к снижению частоты летальных исходов и не влияет на продолжительность ИВЛ и госпитализации, частоту внутрижелудочковых кровоизлияний и другие вторичные конечные точки [132]. Таким образом, долговременная эффективность гелиокса при ОРДС у новорожденных нуждается в дальнейшем изучении.

Противоречивые данные получены и в отношении эффективности гелиокса у детей при крупе. По данным коокрановского обзора, опубликованного в 2021 году, терапия гелиоксом обладает некоторыми краткосрочными положительными эффектами у детей с крупом умеренной тяжести, получающих терапию дексаметазоном, однако для дальнейшего уточнения эффективности данного метода лечения необходимы дальнейшие исследования [98].

В нескольких исследованиях изучалась эффективность терапии гелиоксом у детей с облитерирующим бронхиолитом вирусной этиологии. Показано, что такая терапия является безопасной и может снижать выраженность клинических симптомов у неинтубированных пациентов, а также сокращать продолжительность госпитализации [99, 103, 125]. Получены данные свидетельствуют о том, что терапия гелиоксом может быть эффективна только

при проведении через плотно прилегающую маску для СИПАП-терапии [99]. Перспективным подходом также считается применение гелиокса в составе проточной кислородно-гелиевой терапии через носовые канюли [129]. Тем не менее до настоящего времени убедительные доказательства эффективности гелиокса при облитерирующем бронхиолите не получены, что подчеркивается в опубликованном в 2022 году метаанализе 6 рандомизированных исследований [103].

Заслуживают внимание результаты одного из немногих крупных (n=445) рандомизированных исследований, посвященных применению гелиокса у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ. Данное исследование было остановлено досрочно из-за низкой частоты неудачи неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) – интубации или летального исхода без интубации у пациентов обеих групп. По ряду вторичных конечных точек было показано преимущество гелиокса. В частности, при применении гелиокса показано более быстрое улучшение показателя частоты дыхания, рН, PaCO₂ и регресс признаков энцефалопатии. Следует также отметить, что при возникновении потребности в проведении ИВЛ, в группе пациентов, получавших гелиокс, было показано уменьшение продолжительности интубации и пребывания пациента в отделении интенсивной терапии. В то же время статистически значимых различий между группами по летальности выявлено не было [53].

Некоторые исследования продемонстрировали эффективность терапии гелиоксом у пациентов с бронхиальной астмой. Показано, что гелиокс при одновременной подаче с альбутеролом через небулайзер по сравнению с атмосферным воздухом приводит к более выраженному клиническому эффекту у детей, а у взрослых – к более выраженному и быстрому улучшению пиковой скорости выдоха. Также при применении гелиокса описано более выраженное увеличение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) [101]. Краткосрочная эффективность гелиокса при приступе бронхиальной астмы показана в рандомизированном исследовании с включением 109 пациентов [170].

Значительный интерес представляет изучение применения кислородно-гелиевых смесей при новой коронавирусной инфекции. В опубликованном в 2021 году рандомизированном исследовании показано, что у пациентов с подтвержденной пневмонией, вызванной COVID-19, и развитием дыхательной недостаточности ингаляция КГС (70% гелий/30% кислород) приводит к более быстрому восстановлению насыщения гемоглобина кислородом, сокращению сроков кислородотерапии и снижению летальности [40]. Еще в одном исследовании показана эффективность термической кислородно-гелиевой смеси у пациентов с COVID-19: отмечено снижение вирусной нагрузки, уменьшение уровня маркеров воспаления, повышение эффективности лечения [6].

Согласно исследованию Смирновой М.И. с соавторами, ингаляции с гелием могут применяться, как в острый период коронавирусной инфекции, так и возможно в постковидный период [44]. При этом отмечено, что исследованием проведено немного и доказательная база достаточно скудная [44].

Следует отметить, что, несмотря на положительные результаты проведенных исследований, для подтверждения эффективности ГБО и ингаляций КГС в период Long-COVID требуются более углубленные исследования с изучением влияния на функции дыхательной, сердечно-сосудистой системы, а также субъективных проявлений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на кафедре терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ДПО «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства (г. Москва). Первичный скрининг и включение пациентов в исследование проводились на базе поликлиники №2 ФГБУ Федерального клинического центра высоких медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства (ФКЦ ВМТ ФМБА России) с сентября 2021 г. – сентябрь 2022 г.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. От каждого участника было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Демографические параметры и исходные характеристики включенных в исследование пациентов

Первичному скринингу было подвергнуто 150 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2. 20 пациентов отказались от дальнейшего участия или не соответствовали критериям отбора. В результате в исследовании приняло участие 130 пациентов, соответствовавших критериям отбора.

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

момент постановки диагноза от 15-75%. Критериями исключения из исследования являлись: 1) индивидуальная непереносимость процедур ингаляций гелием; 2) последствия перенесенных деструктивных пневмоний и туберкулеза легких с наличием замкнутых полостей в легких; 3) эпилепсия, 4) судорожный синдром; 5) острые респираторные заболевания в настоящий момент, 6) непроходимость слуховых труб; 7) тяжелые формы гипертонической болезни, гипертонический криз; 8) боязнь замкнутого пространства (клаустрофобия); 9) угнетение дыхательного центра; 10) бронхиальная астма; 11) ХОБЛ (тяжелая и крайне тяжелая степени тяжести) ; 12) заболевания с высоким риском пневмоторакса; 13) острая стадия инфаркта миокарда; 14) нестабильная стенокардия; 15) тяжелые степени недостаточности кровообращения; 16) острое нарушение мозгового кровообращения, 17) состояния, сопровождающиеся выраженным угнетением центральной нервной системы (отравление алкоголем, снотворными препаратами, наркотическими анальгетиками, психотропными средствами); 18) возраст младше 18 и старше 75 лет.

Настоящее исследование проходило в 3 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

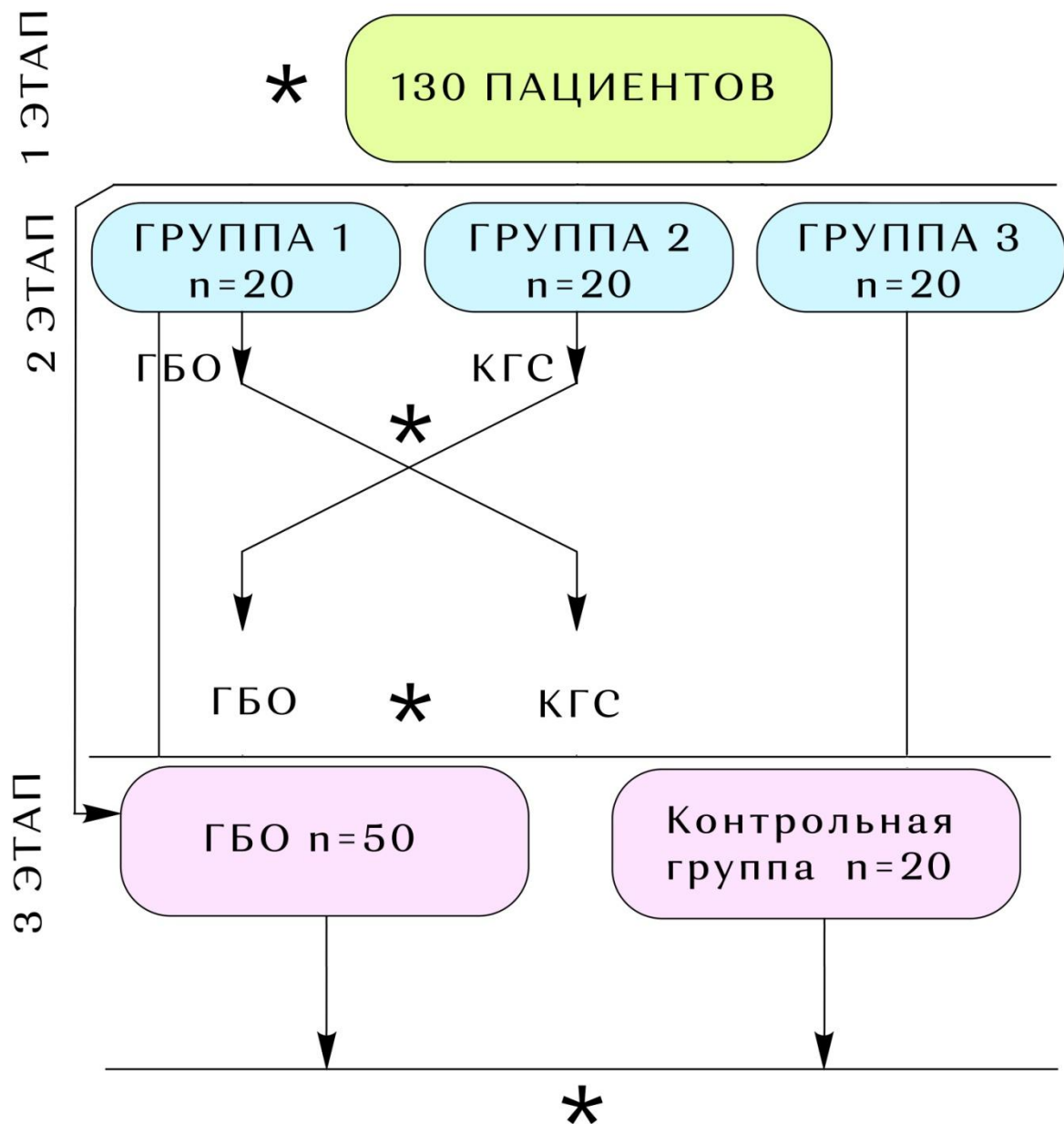


Рисунок 1 – Дизайн исследования

* оценка результатов

На 1 этапе исследования были обследованы 130 пациентов. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр n=130	Значение
Мужской пол	58 (45%)
Женский пол	72 (56%)
Возраст, Me [LQ; UQ] лет	60.5 [54.5; 66.5]
Процент поражения легких по данным КТ, Me [LQ; UQ] %	35.0 [25.0; 45.0]
Количество суток от появления первых симптомов	65 [45.0; 78.0]
Среднее ИМТ кг/м ²	29.5 [26.8; 32.8]
Артериальная гипертензия	114 (88%)
Ишемическая болезнь сердца	34 (26%)
Сахарный диабет, %	8 (6%)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	6 (5%)
Бронхиальная астма, ХОБЛ	0 (0%)
Курение	10(7%)
САД (мм рт.ст.)	145 [134; 156]
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов (в момент включения в исследование)	1.0 [1.0; 2.0]
Применяемые статины (в момент включения в исследование)	
Да	10 (7%)
Нет	120 (83%)
Применяемые антикоагулянты (в момент включения в исследование)	
Да	12 (9%)
Нет	18 (91%)
Применяемые противовирусные препараты (в острый период инфекции)	
Да	130(100%)
Нет	0(%)
Антибактериальные препараты (в острый период инфекции)	
Да	72 (55%)
Нет	58(45%)
ГКС препараты (в острый период инфекции)	
Да	57 (44%)
Нет	73 (56%)

Примечание. Данные представлены в виде: «Me [Q1; Q3]» и «количество (доля в %)». ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография, ХОБЛ- хроническая обструктивная болезнь легких.

В ходе 1 этапа были изучены симптоматология и клиническое течение периода Long-COVID, обозначены факторы, ассоциирующиеся с наибольшей

выраженностью субъективных проявлений Long-COVID и снижениями респираторных показателей.

На 2 этапе исследования проводилось изучение терапевтической эффективности гипербарической оксигенации (ГБО) и ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смесью (КГС), а также их сравнительная характеристика между собой и с контрольной группой, последовательное комбинированное применение. Для этого пациенты были разделены на три группы по 20 человек. Участники первой группы (группа ГБО) проходили курс гипербарической оксигенации, в количестве 15 сеансов. Сеансы гипербарической оксигенации проводились в специализированном отделении, при использовании одноместных барокамер БЛКС-307, в «мягком режиме», сатурация при 1,4 АТА, компрессия и декомпрессия осуществлялась в медленном режиме со скоростью 0.06 ати в 1 минуту, время экспозиции 50-60 минут. Нарастивание максимального давления проходило постепенно за 3-4 сеанса, под контролем самочувствия пациента, от 0.15 избыточных атмосфер (АТИ) (первый сеанс) до 0.2 АТИ (второй-четвертый сеанс) и 0.3-0.4 АТИ (четвертый-пятнадцатый сеанс).

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

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

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

Всем пациентам, включенным в исследование, после перенесения острой коронавирусной инфекции, лечащим врачом была рекомендована ранняя домашняя реабилитация, включающая лечебную гимнастику, прогулки на свежем воздухе не менее 30 минут, активизация диафрагмального дыхания (активные дыхательные техники, 30% пациентов применяли дыхательные упражнения Стрельниковой А.Н., среднее количество дней 12 ± 3), 52% пациентов были назначены ингаляции муколитиков в течение 7-12 дней после завершения острой инфекции. При включении пациентов в исследование ни один пациент не применял муколитических препаратов. Все пациенты завершили лечебную гимнастику, назначенную после острой инфекции.

В момент включения в исследование пациенты всех групп получали по показаниям антигипертензивные препараты, статины, антикоагулянты (таблица 1), назначенные ранее лечащим врачом, с коррекциями доз на протяжении исследования. Также всем пациентам было рекомендовано продолжать прогулки на свежем воздухе не менее 30 минут ежедневно, полноценное питание с количеством белка не менее 1.5 г/кг.

Характеристика групп, включенных во второй этап исследования, представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика обследуемых групп на момент включения в исследование (этап 2)

Параметр	Группа 1 n=20	Группа 2 n = 20	Группа 3 n=20	Попарный критерий Манна-Уитни, р *
1	2	3	4	5
Пол				1/3: 0.732
Мужской	10 (46.0%)	8 (30.0%)	7 (33.0%)	1/2: 0.793
Женский	10 (54.0%)	12 (60.0%)	13 (67.0%)	2/3: 0.8232
Возраст, лет	64.0 [57.0; 72.0]	62.0 [56.5; 69.5]	61.0 [51.25; 70.25]	1/3: 0.467 1/2: 0.734 2/3: 0.7151

Продолжение Таблицы 2

1	2	3	4	5
ИМТ, кг/м²	28.5 [26; 31.75]	29.5 [26.75; 31.33]	28.5 [27.0;30.75]	1/3: 0.7346 1/2: 0.634 2/3: 0.6154
Кол-во суток	62 [47; 79]	55.0 [47; 72.0]	57.0 [49.0; 78.0]	1/3: 0.234 1/2: 0.087 2/3: 0.350
Процент поражения легочной ткани по данным КТ грудной клетки	35.0 [25.0; 50.0]	37.5 [25.0; 48.75]	40.0 [25.0; 55.0]	1/3: 0.2957 1/2: 0.876 2/3: 0.6833
Сахарный диабет 2 типа				1/3: 0.897 1/2: 0.941 2/3: 0.9686
Нет	20 (100.0%)	19 (95.0%)	18 (94.0%)	
Есть	0 (0.0%)	1 (5.0%)	2 (6.0%)	
Курение				1/3: 0.68 1/2: 1 2/3: 0.686
Нет	20 (100%)	20 (100.0%)	18 (94.0%)	
Есть	0	0	2 (6.0%)	
Бронхиальная астма				1/3: 1 1/2: 1.000 2/3: 1.0000
Нет	20 (100%)	20 (100.0%)	20 (100.0%)	
Есть	0	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Артериальная гипертензия				1/3: 0.581 1/2: 0.487 2/3: 0.4074
Нет	4 (25%)	7 (35%)	4 (20%)	
Есть	16 (75%)	13 (65%)	16 (80%)	
Ишемическая болезнь сердца				1/3: 0.759 1/2:0.981 2/3: 0.4936
Нет	16 (75%)	15 (75%)	17 (85%)	
Есть	4 (25%)	5 (25%)	3 (15%)	
САД (мм рт.ст.)	142 [135; 153.5]	148.5 [137.5; 158]	145 [135.5; 158]	1/3: 0.539 1/2: 0.346 2/3: 0.764
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов	1.0 [1.0; 1.0]	1.0 [1.0; 2.0]	1.0 [1.0; 2.0]	1/3 5: 0.341 1/2: 0.419 2/3: 0.765
Применяемые статины				1/3: 0.284 1/2: 0.429 2/3: 0.321
Да	3 (15%)	1 (5%)	2 (10%)	
Нет	17 (85%)	19 (95%)	18 (90%)	
Применяемые антикоагулянты				1/3: 1 1/ 2: 0.5432 2/3: 0.543
Да	2 (10%)	4 (20%)	2 (10%)	
Нет	18 (90%)	16 (80%)	18 (90%)	

Примечание. Данные представлены в виде: «Me [Q1; Q3]» и «количество (доля в %)». ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография.

Как следует из таблицы 2, группы второго этапа исследования были сопоставимы по полу, возрасту количеству суток от момента постановки диагноза коронавирусная инфекция, проценту поражения легочной ткани по данным КТ грудной клетки (% поражения легочной ткани). Группы были также сопоставимы по наличию сопутствующих заболеваний, среднему числу применяемых препаратов на момент начала исследования ($p > 0.05$).

На 3 этапе исследования для углубленного изучения эффектов, оказываемых при применении гипербарической оксигенации, группа ГБО была расширена до 50 пациентов с добавлением методов исследования, и рассмотрена отдельно в сравнении с контрольной группой. Характеристика групп представлена таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика обследуемых групп на 3 этапе исследования

Параметр	Группа ГБО (n = 50)	Группа Контроля (n=20)	Попарный критерий Манна-Уитни, p *
1	2	3	4
Пол			0.3515
Мужской	23 (46.0%)	7 (33.0%)	
Женский	27 (54.0%)	13 (67.0%)	
Возраст, лет	63.0 [57.0; 70.0]	61.0 [51.25;70.25]	0.8130
ИМТ, кг/м2	28.0 [26.77; 31.75]	28.5[27.0;30.75]	0.8671
Кол-во суток	67.0[42.75; 78.25]	57.0 [45.0; 78.0]	0.317
Процент поражения легочной ткани по данным КТ в момент острой инфекции	35.0 [25.0; 45.0]	40.0 [25.0; 55.0]	0.3929
Сахарный диабет 2 типа			0.9452
Нет	47 (94.0%)	18 (94.0%)	
Есть	3 (6.0%)	2 (6.0%)	
Курение			0.4439
Нет	49 (98.0%)	18 (94.0%)	
Есть	1 (2.0%)	2 (6.0%)	

Продолжение Таблицы 3

1	2	3	4
Бронхиальная астма			
Нет	49 (98.0%)	20 (100.0%)	0.5455
Есть	1 (2.0%)	0 (0.0%)	
Артериальная гипертензия			
Нет	10 (20%)	4 (20%)	0.812
Есть	40 (80%)	16 (80%)	
Ишемическая болезнь сердца			
Нет	40 (80%)	17 (85%)	0.234
Есть	10 (20%)	3 (15%)	
САД (мм рт.ст.)	143 [134.5; 156.2]	145 [135.5; 158]	0.325
Среднее число применяемых антигипертензивных препаратов	1.0 [1.0; 2.0]	1.0 [1.0; 2.0]	0.765
Применяемые статины			
Да	5 (10%)	2 (10%)	0.674
Нет	45 (90%)	18 (90%)	
Применяемые антикоагулянты			
Да	6 (12%)	2 (10%)	0.475
Нет	44 (38%)	18 (90%)	

Примечание. Данные представлены в виде: «Ме [Q1; Q3]» и «количество (доля в %)». ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, КТ – компьютерная томография.

Как следует из таблицы 3, группы третьего этапа исследования были сопоставимы по полу ($p=0.3515$), возрасту ($p=0.8130$), количеству суток от момента постановки диагноза коронавирусная инфекция ($p=0.317$), проценту поражения легочной ткани по данным КТ грудной клетки (% поражения легочной ткани) ($p=0.3929$). Группы были также сопоставимы по наличию сопутствующих заболеваний, среднему числу применяемых препаратов на момент начала исследования ($p>0.05$).

Также группы 2 и 3 этапов исследования были сопоставимы по количеству препаратов (ГКС, противовирусные, антибактериальные), назначенных в момент острой инфекции ($p > 0,05$). Лечение проходило под контролем состояния пациентов, измерением АД, ЧСС, сатурации кислорода.

2.2. Методы исследования

Пациентам на 1 этапе исследования проведено комплексное обследование, включавшее изучение анамнеза, физикальное обследование, антропометрические измерения, лабораторные анализы, холтеровское мониторирование ЭКГ в течение одних суток, эхокардиография (ЭХО-КГ) с доплерографией, спирометрическое исследование, определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) методом единичного вдоха, неравномерности легочной вентиляции методом (LCI) множественного дыхания на респираторном анализаторе Easy one pro lab, измерение сатурации кислорода, анкетирование пациентов по шкале одышки mMRC, проба Штанге, сбор жалоб, заполнение Гиссенского опросника (Giessen Inventory), адаптированного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева, шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

На 2 этапе исследования до и по завершению лечения для оценки и сравнения эффективности методов ГБО и КГС применялись изучение анамнеза, лабораторные анализы, холтеровское мониторирование ЭКГ в течение одних суток, спирометрическое исследование, определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом единичного вдоха, неравномерности легочной вентиляции методом множественного дыхания на респираторном анализаторе Easy one pro lab, измерение сатурации кислорода, анкетирование пациентов по шкале одышки mMRC, проба Штанге, сбор жалоб.

На 3 этапе до и после завершения лечения к расширенной группе изучения эффективности ГБО применялись дополнительные методы: тест 6- минутной ходьбы, с измерением ЧСС, сатурации кислорода – до и после теста,

эхокардиография (ЭХО-КГ) с доплерографией, заполнение Гиссенского опросника (Giessen Inventory), адаптированного в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева, шкала тревоги и депрессии Гамильтона.

Из анамнестических данных фиксировались сопутствующие заболевания, прием медикаментозных препаратов, немедикаментозного лечения, количество суток от момента возникновения первых симптомов коронавирусной инфекции, сатурация кислорода, процент поражения легочной ткани в момент острой инфекции по данным КТ по данным медицинских документов.

Во время первичного приема врач измерял антропометрические показатели. Фиксировался вес и рост пациентов, после чего вычислялся индекс массы тела (индекс Кетле), который рассчитывали как отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м²).

Для оценки общей характеристики пациентов, а также для оценки эффектов применяемых методов лечения в клиническом анализе крови, определялся уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, цветовой показатель, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, лейкоцитарная формула. В биохимическом анализе крови оценивали уровни общего белка, глюкозы натощак, креатинина, аланиновой и аспрагиновой аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), железа, ферритина, общего холестерина и липидного спектра (ЛПВП, ЛПОНП, ЛПНП). Из лабораторных показателей для оценки коагуляции производилось определение уровня Д-Димера, для оценки оксидативного стресса – церулоплазмина.

Для оценки уровня гипоксии производилось измерение сатурации кислорода (SpO₂) методом пульсоксиметрии сидя, после 10 минутного покоя. Сатурация кислорода производилась ежедневно на протяжении исследования до сеансов ГБО и ингаляций КГС, а также в контрольной группе.

Для оценки функции внешнего дыхания производились спирометрическое исследование и проба Штанге. Проба Штанге производилась простейшим способом: производился подсчет времени максимальной комфортной задержки дыхания на вдохе. Спирометрическое исследование производилось трижды, сидя,

на анализаторе Easy OnePro Lab, с датчиком параметров окружающей среды. Пациентам объясняли порядок проведения исследования, дыхательных маневров, согласно общепринятой методике.

На дыхательном анализаторе Easy OnePro Lab производились также оценка диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом единичного вдоха с задержкой дыхания (DLCO) и неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании (LCI) для выявления отклонений в периоде Long-COVID, и как показатель эффективности проведенных методов лечения. Исследования проводилось в первой половине дня, после 10 минутного покоя, до предстоящего лечения (ГБО, КГС) в этот день. Исследование проводилось согласно международным стандартам, также учитывались данные рекомендаций Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19.

Анкетирование включало в себя сбор жалоб на: слабость, утомляемость, нарушение толерантности к физической нагрузке, перебои в работе сердца, аносмию, выпадение волос, суставные боли, нарушение сна, потливость, дыхательный дискомфорт, сухой кашель. Выраженность жалоб на слабость, нарушение переносимости физической нагрузке, дыхательный дискомфорт, ощущение перебоев в работе сердца оценивались по пятибалльной шкале, где 1 – это отсутствие жалоб, 5 – максимальное проявление. Данные использовались для характеристики периода Long-COVID и динамики после лечения.

Для оценки одышки использовалась шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council), пятибалльная шкала, где 0 – отсутствие одышки, 4 – максимальное проявление в покое.

Тест 6-минутной ходьбы проходил по ранее размеченному коридору с измерением пройденной дистанции в комфортном темпе на протяжении 6 минут. До и после теста 6-минутной ходьбы измерялись сатурация кислорода, ЧСС.

Гиссенский Опросник (Giessen Inventory), адаптированный в Психоневрологическом институте им. В.М. Бехтерева оценивает четыре

специфических психосоматических комплекса: 1) истощение как общий упадок сил и потеря интереса к жизни; 2) желудочные жалобы, включающие расстройства желудка, кишечника и других органов желудочно-кишечного тракта; 3) ревматический фактор, определяющий болевой синдром и спастические ощущения; 4) сердечные жалобы, указывающие на сердечно-сосудистые физические симптомы, а также общий психосоматический комплекс, названный давлением симптомов и характеризующий склонность к ипохондрии и тревожности.

Депрессивные симптомы оценивались с помощью шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HRDS). Опросник позволяет определить отсутствие депрессивного расстройства (при 7 и менее баллах), легкое депрессивное расстройство (при 8-13 баллах), депрессивное расстройство средней степени тяжести (при 14-18 баллах), депрессивное расстройство тяжелой степени (при 19-22 баллах) и депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести (при 23 и более баллах).

2.3. Методы статистической обработки

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

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). При сравнении нескольких выборок количественных данных использовался Н – критерий Краскела-Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи U-критерия Манна-Уитни.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными (связанными «до» и «после») выборками применялся W-критерий Уилкоксона.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Сравнение номинальных данных в зависимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 МакНемара.

Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение (cut-off) количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по максимальному значению чувствительности и специфичности.

Для оценки диагностической значимости качественных признаков при прогнозировании определенного исхода использовался расчет точности, чувствительности, специфичности и ROC AUC.

Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений точности, чувствительности, специфичности и

площади под ROC-кривой, а также 95% доверительным интервалом (ДИ). 95% доверительный интервал рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика пациентов в периоде Long-COVID.

І этап исследования

В данном разделе представлены результаты первого этапа исследования после комплексного обследования пациентов в периоде Long-COVID. Данные представлены в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, средний возраст пациентов составил 60,5 лет, медиана количества суток от момента постановки диагноза составила 65 [45.0; 78.0], процент поражения легочной ткани на момент постановки диагноза по данным компьютерной томографии (КТ) равнялся в среднем $35\pm 10\%$. Пациенты, вошедшие в исследование, находились в периоде Long-COVID (4-12 недель от начала заболевания).

У 88% пациентов регистрировалась артериальная гипертензия, которая стала самым распространенным сопутствующим заболеванием. Кроме этого, 28% больных после перенесенной коронавирусной инфекции отмечали эпизодическое повышение артериального давления, что требовало коррекции антигипертензивной терапии в виде увеличения числа и дозы препаратов. Напротив, у 9% пациентов развивалась артериальная гипотензия, и они отказывались принимать ранее назначенные антигипертензивные препараты. Из других коморбидных заболеваний ишемическая болезнь сердца наблюдалась у 26% пациентов, сахарный диабет у – 6% пациентов, варикозная болезнь вен нижних конечностей у - 5% пациентов.

Индекс массы тела составил в среднем 29.5 кг/м². При этом у 100% пациентов с ИМТ более 25.0 кг/м² наблюдался абдоминальный тип ожирения (окружность талии у женщин более 80 см, у мужчин – более 94 см).

У пациентов с ИМТ выше нормы была выявлена прямая тенденция к увеличению процента поражения легких по данным КТ на момент острого воспаления ($R_s=0.21$, $p=0.05$).

Среди включенных в исследование 45% пациентов были госпитализированы во время острой инфекции в стационар. 75% пациентов были работающими, но с трудом возвращались к труду из-за сохраняющихся симптомов.

Характеристика субъективной симптоматики пациентов результаты оценки тревоги, депрессии и соматических жалоб у пациентов в периоде Long-COVID

Для полной характеристики симптомов, характерных для периода Long-COVID, проводился опрос пациентов для выявления соответствующих жалоб. Распространенность отдельных субъективных симптомов представлены на рисунке 2.

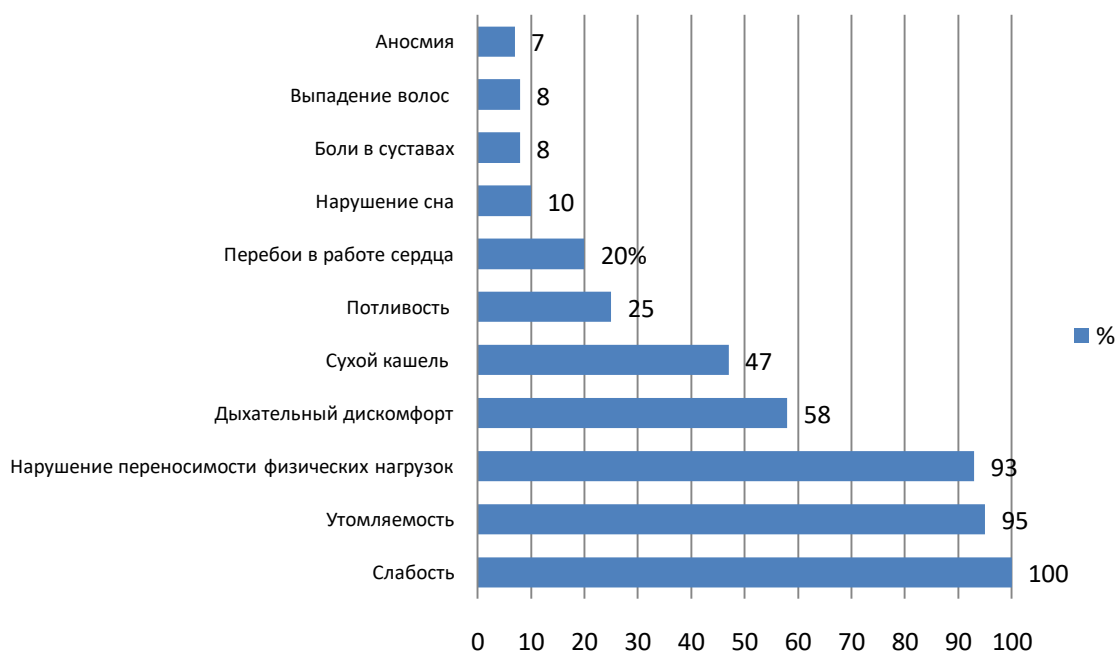


Рисунок 2 – Жалобы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в периоде Long-COVID

Как показано на рисунке 2, пациенты отмечали разнообразные жалобы. Самыми распространенными из них были слабость – 100 %, утомляемость – 95 %, нарушение переносимости физических нагрузок – 93 %, кашель – 47 %, дыхательный дискомфорт – 58 %. Кроме того, наблюдались потливость у 25 %, ощущение перебоев в работе сердца у 20 %, нарушения сна у 10 %, боли в суставах у 8 %, выпадение волос у 8 %, при этом anosmia была выявлена лишь у 7 % пациентов.

Пациенты отмечали, что данные жалобы возникли в острый период коронавирусной инфекции или в ранний период реконвалесценции. У пациентов, включенных в исследование, кашель был сухой, раздражающий. Имел место дыхательным дискомфортом, под которым подразумевались: «тяжесть в грудной клетке», невозможность дышать «полной грудью». Жалобы на перебои в работе сердца включали чувство замирания, интенсивного сердцебиения.

В таблице 4 представлена характеристика выраженности отдельных субъективных проявлений по 5 бальной шкале.

Таблица 4 – Выраженность жалоб по 5 бальной шкале и структура пациентов с Long-COVID, имеющих разные степени субъективной симптоматики

Параметр	Слабость	Нарушения переносимости физической нагрузке	Нарушение сна	Ощущение перебоев в работе сердца	Жалобы на боли в суставах
1 балл	0	9 (7%)	118 (90%)	104 (80%)	120 (92%)
2 балла	37 (28.0%)	40 (30%)	6 (5%)	8 (6%)	7 (5%)
3 балла	55 (42%)	50 (38%)	6 (5%)	10 (8%)	3 (3%)
4 балла	38 (30.0%)	31 (25%)	0	8 (6%)	0 (0%)
5 баллов	0 (0.0%)	0(0%)	0	0	0

Как следует из таблицы 4 и рисунка 2, в субъективной картине Long-COVID доминируют жалобы на слабость, нарушение переносимости физической нагрузке, дыхательный дискомфорт, кашель.

В таблице 5 представлены корреляционные связи некоторых жалоб с полом, возрастом, количеством суток от момента заболевания, процентом поражения легочной ткани по данным КТ в острый период болезни.

Таблица 5 – Корреляционные отношения симптомов с возрастом, полом, процентом поражения легочной ткани, количеством суток от момента постановки диагноза

Параметр	Слабость	Нарушение Переносимости физической нагрузки	Нарушение сна	Перебои в работе сердца	Суставные боли	Кашель	Потливость
Возраст	$R_s=0.18$ $p=0.28$	$R_s =0.11$ $p=0.39$	$R_s=0.01$ $p=0.92$	$R_s=0.19$ $p=0.14$	$R_s=0.38$ $p=0.002$ *	$R_s=-0,3$ $p=0.021$ *	$R_s=0.91$ $p=0.54$
Пол	$R_s=0.26$ $p=0.03^*$	$R_s=0.18$ $p=0.16$	$R_s=0.07$ $p=0.59$	$R_s=0.24$ $p=0.05^*$	$R_s=0.55$ $p=0.000$ *	$R_s=0.18$ $p=0.14$	$R_s=-0,21$ $p=0.17$
Процент поражения легочной ткани	$R_s=0.21$ $p=0.98$	$R_s=0.17$ $p=0.19$	$R_s=0.11$ $p=0.39$	$R_s=0.12$ $p=0.35$	$R_s=0.21$ $p=0.055$	$R_s=0,17$ $p=0.16$	$R_s=-0,053$ $p=0.17$
Количество суток от момента постановки диагноза	$R_s=-0,11$ $p=0.40$	$R_s=0.02$ $p=0.84$	$R_s=-0,12$ $p=0.37$	$R_s=0.07$ $p=0.6$	$R_s=0.14$ $p=0.27$	$R_s=-0.05$ $p=0.69$	$R_s=0.28$ $p=0.08$
ИМТ	$R_s=0.23$ $p=0.84$	$R_s=0.25$ $p=0.06$	$R_s=0.02$ $p=0.45$	$R_s=0.43$ $p=0.56$	$R_s=0.45$ $p=0.65$	$R_s=0.04$ $p=0.12$	$R_s=0.2$ $p=0.08$

Как следует из таблицы 5, жалобы на слабость и ощущение перебоев в работе сердца обладают слабой корреляцией с женским полом ($R_s=0.26$ $p=0.03$). Жалобы на суставные боли обладают заметной корреляцией с женским полом,

умеренной прямой с возрастом пациентов ($R_s=0.55$, $p=0.000$, $R_s=0.38$, $p=0.002$, соответственно). Жалобы на кашель обладают умеренной обратной корреляцией с возрастом пациентов ($R_s=-0,3$, $p=0.021$).

Не выявлено достоверной корреляционной связи представленных жалоб с ИМТ, процентом поражения легочной ткани, количеством суток от возникновения первых симптомов ($p>0,05$).

Для оценки тревоги и интенсивности субъективных симптомов использовались шкала Гамильтона и Гиссенский адаптированный опросник соматических жалоб, а также взаимосвязь результатов с полом, возрастом, процентом поражения легочной ткани, количеством суток от момента постановки диагноза, данные представлены на рисунке 3 и в таблицах 6, 7.

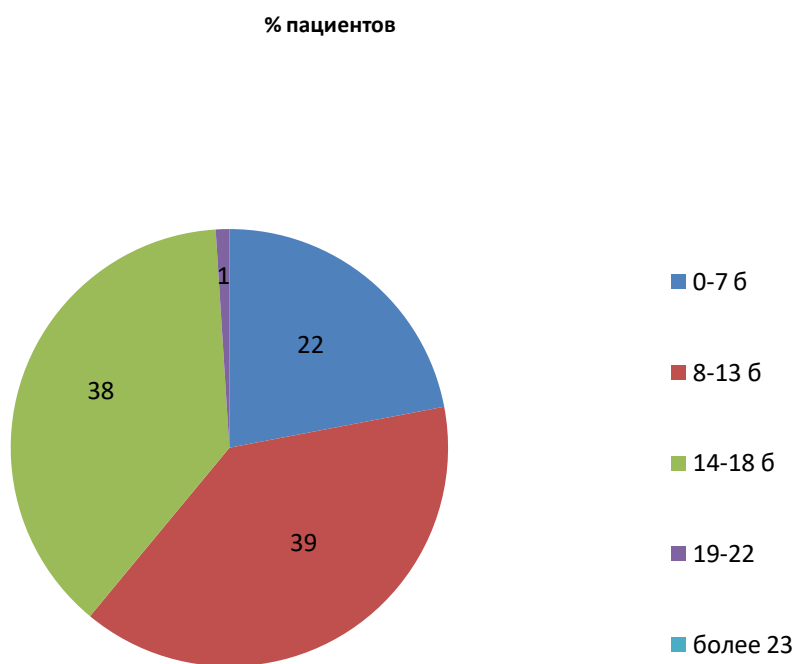


Рисунок 3 – Результаты (% пациентов) оценки тревоги и депрессии в баллах по шкале Гамильтона

Как следует из рисунка 3, у 77 % пациентов отмечены признаки легкой и средней степени депрессивного расстройства. У 22 % пациентов шкала

Гамильтона не позволила выявить признаки тревоги и депрессии, а у и 1 пациента отмечено тяжелое депрессивное расстройство.

Таблица 6 – Корреляционная связь баллов по Шкале Гамильтона с полом, возрастом, количеством суток от момента постановки диагноза коронавирусная инфекция, процентом поражения легочной ткани на момент острой инфекции

Параметры	Баллы по Шкале Гамильтона
Возраст	Rs=0.22 p=0.11
Пол	Rs=0.2 p=0.06
Количество суток от момента постановки диагноза	Rs=-0.09 p=0.5
Процент поражения легочной ткани на момент постановки диагноза по данным КТ	Rs=-0.008 p=0.95

Как следует из таблицы 6, баллы по шкале Гамильтона не имеют корреляционной связи с возрастом (Rs=0.22, p=0.11), полом (Rs=0.2, p=0.06), количеством суток от момента постановки диагноза (Rs=-0.09, p=0.5), процентом поражения легочной ткани (Rs=-0.008, p=0.95). Наблюдалась тенденция к большему количеству баллов у лиц женского пола.

Максимальное количество баллов было набрано в вопросах о настроении, чувстве вины, работоспособности, бессоннице, тревоге, общих соматических симптомах.

Таблица 7 – Суммы баллов по Гиссенскому адаптированному опроснику соматических жалоб

Количество баллов	Количество баллов
Общее кол-во баллов «Давление жалоб»	19.8 ± 6.1
Жалобы «Истощение»	14.0 [12.0; 15.0]
«Желудочные» жалобы	1.0 [1.0; 3.0]
«Ревматические» жалобы	2.0 [1.0; 4.0]
«Сердечны» жалобы	2.0 [2.0; 3.0]

Как следует из таблицы 7 жалобы на «истощение» преобладают над остальными жалобами (p<0,05). Данные жалобы характеризуют астеничность, наличие силы, способность к действиям.

Разнообразие жалоб, тем не менее, не коррелировало с возрастом, количеством суток от момента возникновения первых симптомов, процентом поражения легочной ткани по данным КТ ($p < 0.05$). Констатирована лишь корреляционная зависимость жалоб на кардиалгии и артралгии с принадлежностью к женскому полу ($R_s = 0.44$, $p = 0.0009$; $R_s = 0.25$, $p = 0.04$, соответственно).

3.1.1. Результаты оценки функций дыхательной системы у пациентов в периоде Long-COVID

Оценка одышки по шкале mMRC

Для оценки степени выраженности одышки использовали шкалу mMRC, средний балл составил 2.0 [1,2; 2.75]. Жалобы на одышку от 1 балла предъявляли 63 % пациентов: 1 балл предъявляло 12 % пациентов, 2 балла- 34 % пациентов, 3 балла – 17 % пациентов, 4 балла зафиксировано не было. Для выявления предикторов более высоких баллов использовали корреляционные связи с исходными характеристиками пациентов, включенных в исследование, данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Взаимосвязь балла одышки по шкале mMRC с возрастом, полом, % поражения легочной ткани, количеством суток, ИМТ, баллом по шкале Гамильтона, Гиссенскому опроснику

Параметр	Возраст	Пол	Процент поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции	Количество суток от момента появления первых симптомов	ИМТ	Общий балл по шкале Гамильтона	Общий балл по Гиссенскому опроснику соматических жалоб
Балл mMRC	$R_s = 0.23$ $p = 0.015^*$	$R_s = 0.09$ $p = 0.4$	$R_s = 0.45$ $p = 0.0002^*$	$R_s = 0.02$ $p = 0.86$	$R_s = 0.47$ $p = 0.01^*$	$R_s = 0.25$ $p = 0.04^*$	$R_s = 0.51$ $p = 0.0^*$

Как следует из таблицы 8, выраженность одышки по шкале mMRC имеет прямые корреляционные связи с возрастом пациентов, процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции, ИМТ, общим баллом по шкале депрессии Гамильтона и Гиссенскому опроснику соматических жалоб ($p < 0.05$).

Не выявлено связи балла одышки с количеством суток от момента возникновения первых симптомов заболевания.

Результаты оценки сатурации кислорода у пациентов в периоде Long-COVID

Для оценки гипоксии использовались измерения сатурации кислорода методом пульсоксиметрии (SpO_2). Среднее значение – 96.0 [95.0; 97.0]. Сатурация 93 % была зафиксирована у 5 % пациентов, 94 % у 17 % пациентов, 95 % у 31 % пациентов, 96 % у 23 % пациентов, 97 % у 10 % пациентов, 98 % у 14 % пациентов. Для выявления предикторов гипоксии проводились корреляционные вычисления с рядом показателей, данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Корреляционные связи сатурации кислорода у пациентов в периоде Long-COVID с возрастом, полом, % поражения легочной ткани, количеством суток, ИМТ, баллом одышки по шкале mMRC

Параметры	Возраст	Пол	Процент поражения легочной ткани на момент острой инфекции	Количество суток от момента первых симптомов	ИМТ	Балл по шкале mMRC
SpO₂, N=130	$R_s = -0.27$ $p = 0.003^*$	$R_s = 0.03$ $p = 0.82$	$R_s = -0.5$ $p = 0.0^*$	$R_s = -0.2$ $p = 0.23$	$R_s = -0.42$ $p = 0.0003^*$	$R_s = -0.5$ $p = 0.0^*$

Как следует из таблицы 9, сатурация кислорода обладает обратной слабой зависимостью с возрастом ($R_s = -0,27$, $p = 0.003$). Выявлена умеренная обратная

корреляционная связь сатурации кислорода с процентом поражения легочной ткани на момент острой инфекции, ИМТ, баллом по шкале mMRC ($p < 0.05$). Не выявлена связь сатурации кислорода с количеством суток от момента первых симптомов, полом пациентов.

Оценка функции внешнего дыхания в периоде Long-COVID

Для оценки функции внешнего дыхания пациентам проводилось спирометрическое исследование, а также проба Штанге. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели спирометрии у пациентов в периоде Long-COVID

Параметры	Показатели
1	2
ЖЕЛ, л	3.0 [2.5; 3.9]
ЖЕЛ%	90.0 [78.0; 100.0]
ЖЕЛ%	
менее 80%	27 (21.0%)
больше 80%	103 (79.0%)
ОФВ1, л	2.4 [1.9; 3.0]
ОФВ1%	95.0 [86.0; 100.0]
ОФВ1%	
менее 80%	20 (15.0%)
больше 80%	110 (85.0%)
Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ)	79.2 [73.9; 84.6]
Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ)	
менее 70	8 (6.0%)
более 70	120 (94.0%)
МОС25	5.1 [4.1; 6.8]
МОС25%	95 [87.0; 100.0]
МОС50	2.9 [2.2; 3.9]
МОС50%	90 [82.0; 97.0]
МОС75	0.8 [0.5; 1.5]
МОС75 %	91 [83.0; 99.0]

Как следует из таблицы 10, ЖЕЛ% менее 80% была выявлены у 21 % пациентов, ОФВ1% ниже 80%– у 15% пациентов. При этом индекс Тиффно

снижен у 6% пациентов, а МОС 25-75% были в пределах нормы у всех пациентов. Снижение ЖЕЛ% при индексе Тиффно в пределах нормативных значений была выявлена у 15% пациентов.

Результаты оценки пробы Штанге представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты оценки пробы Штанге, процентное соотношение пациентов по результатам

Результаты оценки пробы Штанге	Проценты пациентов, набравшие определенные баллы
Неудовлетворительное состояние – менее 30 секунд	24.0
Удовлетворительное состояние – 30-40 секунд	41.0
Хрошее состояние – 40-60 секунд	28.0
Отличное состояние – более 60 секунд	7.0

Как следует из таблицы 11, наибольшее количество пациентов (69%) имело удовлетворительные и хорошие результаты пробы Штанге. Медиана пробы Штанге была равна 35.0 [30.0; 41.0].

Для оценки зависимости результатов пробы Штанге с другими показателями вычислялись корреляционные связи, данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Корреляционные отношения результатов пробы Штанге с возрастом, полом, количеством суток от возникновения первых симптомов, процентом поражения легочной ткани, сатурацией кислорода

Параметры	Возраст	Пол	Кол-во суток от возникновения первых симптомов	Процент поражения легочной ткани по данным КТ	SpO2
Результаты пробы Штанге, с	Rs=-0.32 p=0.004*	Rs=-0.37 p=0.004*	Rs=0.03 p=0.78	Rs=-0.22 p=0.08	Rs=0.23 p=0.07

Как следует из таблицы 12, в ходе анализа выявлена обратная слабая корреляционная связь между пробой Штанге и возрастом (Rs=-0.32, p=0,004). При

этом более низкие показатели пробы Штанге наблюдались у женщин ($R_s=-0.37$, $p=0,004$). Не выявлено зависимости пробы Штанге от количества суток с момента первых симптомов и от процента поражения легочной ткани по данным КТ во время острого периода инфекции ($p>0.05$).

Для обозначения предикторов изменения спирометрических показателей были проведены корреляционные связи с различными показателями, данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Корреляционные связи ЖЕЛ%, ОФВ1% с полом, возрастом, процентом поражения легочной ткани по данным КТ, количеством суток от момента возникновения первых симптомов, SpO₂, ИМТ, пробы Штанге, жало на слабость

Параметры	Показатели	
	ЖЕЛ%	ОФВ1%
Возраст	$R_s=0.46$ $P=0.0001^*$	$R_s=-0.51$ $p=0.0^*$
Пол	$R_s=-0.25$ $p=0.03^*$	$R_s=-0.36$ $p=0.004^*$
% поражения легочной ткани по данным КТ	$R_s=-0.34$ $p=0.007^*$	$R_s=-0.32$ $p=0.01^*$
Кол-во суток от момента возникновения первых симптомов	$R_s=-0.05$ $p=0.69$	$R_s=-0.18$ $p=0.17$
SpO ₂	$R_s=0.3$ $p=0.01^*$	$R_s=0.23$ $p=0.12$
ИМТ	$R_s=0.024$ $p=0.055^*$	$R_s=0.023$ $p=0.07$
Жалобы на слабость	$R_s=0.17$ $p=0.18$	$R_s=0.22$ $p=0.05^*$
Результат пробы штанге	$R_s=0.61$ $p=0.0001^*$	$R_s=0.3$ $p=0.86$

Как следует из таблицы 13, ЖЕЛ% имеет обратную достоверную корреляционную связь с возрастом, процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции ($p<0.05$). Прямую достоверную корреляционную связь с сатурацией кислорода, результатом пробы Штанге.

ЖЕЛ% достоверно ниже у лиц женского пола ($R_s=0.25$, $p=0.03$). Так же отмечена тенденция к снижению ЖЕЛ% у пациентов с более высоким ИМТ.

ОФВ1% имеет достоверную обратную корреляцию с возрастом, процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции. ОФВ1% достоверно ниже у лиц женского пола ($R_s=-0.36$, $p=0.004$). Так же отмечена обратная связи ОФВ1% и жалоб на слабость ($R_s=0.22$, $p=0.05$).

Оценка показателей диффузионной способности легких и неравномерности легочной вентиляции

Для оценки диффузионно–альвеолярных способностей вычислялись показатели диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO%) и неравномерность легочной вентиляции (LCI), данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели диффузионной способности легких, альвеолярного объема и неравномерности легочной вентиляции, процентное соотношение пациентов

Параметры	Показатели
1	2
DLCO, ммоль/мин/мм.рт.ст	18.7 [14.8; 23.9]
DLCO от должного, M+SD %	74.4 [67.4; 88.5]
40-50%, %	4.0
50-60%, %	12.0
60-70%, %	18.0
70-80%, %	19.0
80-90%, %	19.0
более 90%, %	27.0
Va, л (Va1)	3.9 ± 1.2
Va % от должного	83.0 [77.0; 88.0]
менее 60	1 (2.0%)
от 60-70	6 (11.0%)
от 70-80	13 (23.0%)
от 80-90	24 (42.0%)
более 90	13 (22.0%)

Продолжение Таблицы 14

1	2
е LCI от должного, Me [LQ; UQ] %	120.0 [109.0; 134.5]
менее 90%, %	6.0
90-110%, %	20.0
110-120%, %	20.0
120-140%, %	33.0
более 140%, %	21.0

Как следует из таблицы 14, показатель диффузионной способности легких DLCO% был ниже 80% у 53% пациентов. Показатель альвеолярной вентиляции VA% был снижен у 20% пациентов. Увеличение индекса легочного клиренса LCI% наблюдалось у 54 % пациентов.

Для оценки зависимости показателей диффузионно- альвеолярной функции и неравномерности легочной вентиляции проводились корреляционные вычисления с различными показателями, данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Корреляционные отношения DLCO%, VA, LCI с возрастом, полом, % поражения легочной ткани, количеством суток от момента возникновения первых симптомов, ИМТ, SpO2, результатами пробы Штанге, ЖЕЛ%. ОФВ1%

Показатели	DLCO%	VA%	LCI%
1	2	3	4
Возраст	Rs = -0.17 p =0.19	Rs = -0.29 p =0.02*	Rs = 0.28 p =0.04*
Пол	Rs = 0.15 p =0.23	Rs = -0.02 p =0.69	Rs = 0.10 p =0.45
% поражения легочной ткани по данным КТ	Rs = -0.41 p =0.002*	Rs = -0.43 p =0.001*	Rs = 0.28 p =0.05*
Кол-во суток от момента возникновения первых симптомов	Rs = - 0.06 p =0.66	Rs = -0.08 p =0.53	Rs = 0.06 p =0.68
SpO2%	Rs = 0.31 p =0.01*	Rs = 0.03 p =0.54	Rs = -0.34 p =0.69
Результаты пробы Штанге	Rs = 0.33 p =0.01*	Rs = 0.31 p =0.04*	Rs = -0.05 p =0.69
ЖЕЛ%	Rs = 0.37 p =0.004*	Rs = 0.34 p =0.03*	Rs = -0.46 p =0.0008*
ОФВ1%	Rs = 0.33 p =0.01	Rs = 0.32 p =0.09	Rs = -0.44 p =0.001*
ИМТ	Rs = -0.21 p =0.05*	Rs = -0.27 p =0.05	Rs = 0.17 p =0.16

Продолжение Таблицы 15

1	2	3	4
Баллы жалобы на слабость	$R_s = -0.13$ $p = 0.27$	$R_s = -0.21$ $p = 0.35$	$R_s = 0.22$ $p = 0.08$
Жалобы на сухой кашель	$R_s = -0.22$ $p = 0.055^*$	$R_s = 0.34$ $p = 0.46$	$R_s = 0.39$ $p = 0.001^*$
Балл по шкале одышки mMRC	$R_s = -0.36$ $p = -0.005^*$	$R_s = -0.28$ $p = 0.03$	$R_s = 0.29$ $p = 0.01^*$
Балл по шкале Гамильтона	$R_s = -0.08$ $p = 0.52$	$R_s = -0.12$ $p = 0.55$	$R_s = 0.17$ $p = 0.21$

Как следует из таблицы 15, DLCO% обладает обратной корреляционной связью с процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой фазы заболевания ($R_s = -0.41$, $p = 0.002$), выраженностью одышки по шкале mMRC ($R_s = -0.36$, $p = -0.005$). DLCO% обладает прямой корреляционной связью с сатурацией кислорода ($R_s = 0.31$, $p = 0.01^*$), результатами пробы Штанге ($R_s = 0.33$, $p = 0.01^*$), ЖЕЛ%, ОФВ1%. Отмечены увлечение процента поражения легочной ткани по данным КТ в момент острой инфекции у лиц с ИМТ выше нормативных значений ($R_s = -0.21$, $p = 0.05$), а также тенденция к увеличению жалоб на сухой кашель у пациентов с большим процентным поражением легких ($R_s = -0.22$, $p = 0.055$).

Показатели Va % обладает прямой корреляционной связью с результатом пробы Штанге и ЖЕЛ% ($R_s = 0.34$, $p = 0.03$), обратной корреляционной связью с возрастом ($R_s = -0.29$, $p = 0.02$), процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой фазы заболевания ($R_s = -0.43$, $p = 0.001$), баллом одышки по шкале mMRC ($R_s = -0.28$, $p = 0.03$).

Показатели LCI % обладает прямой корреляционной связью с возрастом ($R_s = 0.28$, $p = 0.04$), процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой фазы заболевания ($R_s = 0.28$, $p = 0.05$), с жалобами на сухой кашель ($R_s = 0.39$, $p = 0.001$), баллом одышки по шкале mMRC ($R_s = 0.29$, $p = 0.01$). LCI% обладает обратной корреляционной связью с ЖЕЛ% ($R_s = -0.46$, $p = 0.0008$), ОФВ1% ($R_s = -0.44$, $p = 0.001$).

3.1.2. Результаты оценки функции сердечно-сосудистой системы у пациентов в периоде Long-COVID

Для оценки функции сердечно-сосудистой системы проводилось эхокардиографическое исследование и 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, данные представлены в таблице 16, 17.

Таблица 16 – Данные ЭХО-КГ пациентов включенных в исследование

Параметры	Показатели
ФВ%	58.0 [53.0;62.0]
Толщина стенки ЛЖ в диастолу, мм	12 [0.9;1.3]
МЖП, мм	10 [0.8;1.2]
КСР, см	4.0 [3.6;4.3]
КДР, см	4.9 [4.6;5.1]
ЛП, мм	3.4 [3.1;3.7]
ПЖ, мм	2.8 [2.6;3.1]
КДО, мл	100 [92;112]
Легочная гипертензия	отсутствие

Как следует из таблицы 16, по данным эхокардиографического обследования отклонения были выявлены только по толщине стенки ЛЖ в диастолу и МЖП. У 60 % пациентов констатирована гипертрофия миокарда левого желудочка. Легочная гипертензия не была отмечена ни у одного пациента.

В таблице 17 представлены результаты оценки показателей холтеровского 24-часового мониторирования ЭКГ у пациентов в периоде Long-COVID.

Таблица 17 – Данные показателей холтеровского 24 – часового мониторинга ЭКГ у пациентов в периоде Long-COVID

Параметры	Показатели
Дневная ЧСС, уд/мин	79.9 ± 10.1
Ночная ЧСС, уд/мин	65.5 ± 8.9
НЖЭ	
менее 100	(57.0%)
от 100-до 1000	(35.0%)
более 1000	(8.0%)
ЖЭ	
менее 50,	(78.0%)
от 50-до 100,	(4.0%)
более 100	(18.0%)
Циркадный индекс	1.21 [1.12; 1.27]
менее 1,24	(56.0%)
1,24-1,44	(44.0%)

Как следует из таблицы 17, имеет место тенденция к тахикардии. У 46% пациентов средняя дневная ЧСС была выше 80 мин. У 18% пациентов зафиксировано количество ЖЭС более 100, НЖЭ более 1000 – у 8 % пациентов. У 56% пациентов циркадный индекс был ниже нормативных значений.

В таблице 18 представлены корреляционные отношения отдельных показателей с возрастом, полом, процентом поражения легочной ткани по данным КТ, количеством суток от возникновения первых симптомов.

Таблица 18 – Взаимосвязи средней дневной ЧСС и циркадного индекса с возрастом, полом, % поражения легочной ткани, количеством суток от возникновения первых симптомов, ИМТ

Параметры	Средняя дневная ЧСС	ЦИ
Возраст	Rs = 0.34 p=0.4	Rs = 0.12 p=0.07
Пол	Rs = 0.28 p=0.07	Rs = 0.27 p=0.08
% поражения легочной ткани по данным КТ	Rs = 0.15 p =0.23	Rs = 0.43 p=0.32
Кол-во суток от возникновения первых симптомов	Rs = 0.45 p=0.27	Rs = 0.45 p=0.65
ИМТ	Rs = 0.34 p=0.89	Rs = 0.15 p=0.21

Как следует из таблицы 18, каких-либо значимых корреляционных взаимоотношений между ЧСС, циркадным индексом и возрастом, полом, процентом поражения легочной ткани по данным КТ, количеством суток от возникновения первых симптомов. ИМТ выявить не удалось.

3.1.3. Оценка лабораторных показателей пациентов в периоде Long-COVID

Пациентам на первом этапе исследования было проведено лабораторное обследование с оценкой показателей, данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Данные лабораторных показателей пациентов включенных в исследование

Параметр	Значение	Параметр	Значение
1	2	3	4
Лейкоциты – 1012/л	5.04 [4.5; 6.02]	АСТ Ед/л	24.1 [19.3; 34.5]
Эритроциты 109/л	4.49 [4.27; 4.72]	Д-димер Нг/мл	435.5[322.75; 475]
Тромбоциты 109/л	215[190; 243]	Д-димер Менее 440 Более 440	63.0% 37.0%
Гемоглобин НВ г/л	136.0[128.25; 144.5]	Холестерин ммоль/л	5.7 [4.85; 6.72]
СОЭ мм/ч	8.5 [7.0; 12.0]	ЛПВП ммоль/л	1.3 [1.06; 1.63]
Гематокрит	39.6 [39.0; 42.5]	ЛПНП ммоль/л	3.3 [2.7; 4.01]
Общий белок г/л	78.0 [74.0; 79.0]	ЛПОНП ммоль/л	0.77 [0.48; 0.92]
Креатинин моль/л	87.0 [74.0; 95.0]	Ферритин мужчины менее 240 нг/мл более 240 нг/мл	(85.0%) (15.0%)
Церулоплазмин г/л	0.3 [0.29; 0.32]	Ферритин женщины менее 120 нг/мл более 120 нг/мл	(60.0%) (40.0%)
АЛТ Ед\л	26.4 [23.0; 39.0]	Гликированный гемоглобин г/л	5.6 [5.4; 5.9]

Как следует из таблицы 19, показатели общего анализа крови, такие как лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, гемоглобин, гематокрит, СОЭ были в пределах референсных значений. Показатели биохимического анализа крови, такие как общий белок, креатинин, АЛТ, АСТ также были в пределах референсных значений. Церулоплазмин был в пределах нормы у всех пациентов. В части случаев имела место дислипидемия: уровень общего холестерина был выше 4,5 ммоль/л у 30% пациентов, повышение ЛПНП выше 3 ммоль/л у 70% пациентов. Уровень ферритина был выше нормы у 40% пациентов женского пола и 15% мужского. Уровень Д-димера был выше нормативных значений у 37% пациентов. Причем 9% пациентов еще принимали оральные антикоагулянты в момент включения в исследования, рекомендованные после выписки.

3.1.4. Предикторы неблагоприятного течения периода Long-COVID

В ходе настоящего исследования проведен анализ возможности использования ряда количественных переменных, в частности возраста, ИМТ, процента поражения легочной ткани, сатурации кислорода в момент острой инфекции в качестве предикторов неблагоприятного течения периода Long-COVID.

Возраст как предиктор неблагоприятного течения Long-COVID

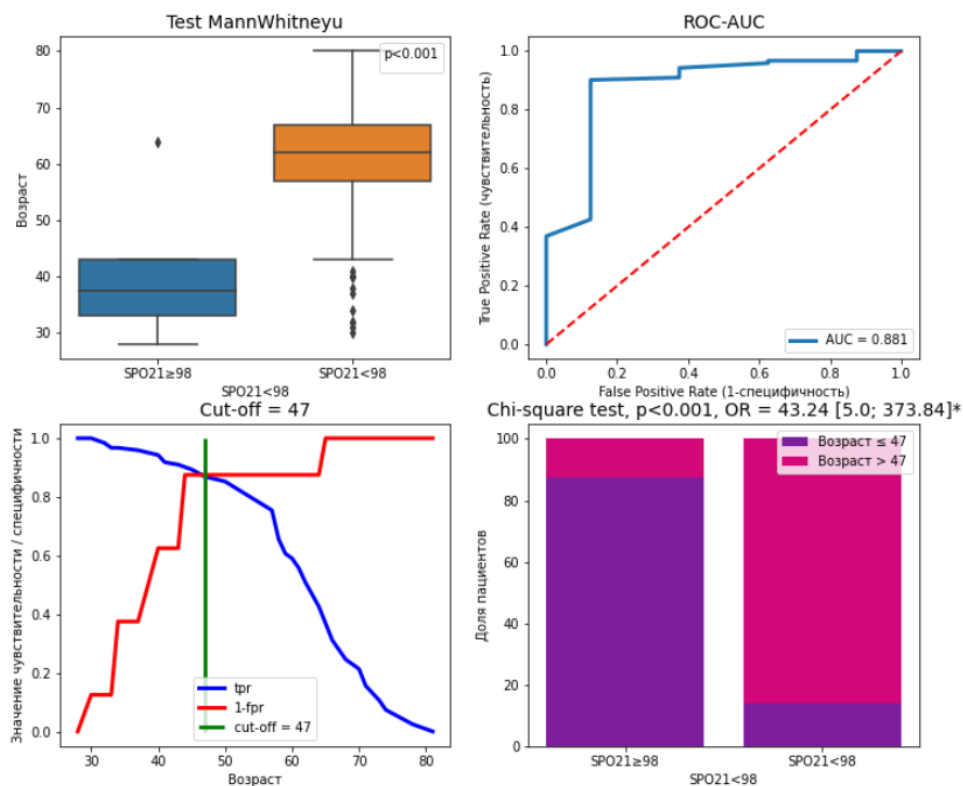


Рисунок 4 – Возраст, как количественная переменная снижения сатурации кислорода менее 98%

Как представлено на рисунке 4, группа $SPO_2 \geq 98$ и Группа $SPO_2 < 98$ статистически значимо различаются по переменной «Возраст» ($p < 0.001^*$).

Переменная «Возраст» сама по себе может служить предиктором $SPO_2 < 98$. Она определяет $SPO_2 < 98$ с точностью ROC-AUC = 0.881.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) $SPO_2 < 98$, которое равно 47: если «Возраст» ≤ 47 , то $SPO_2 \geq 98$, если «Возраст» > 47 , то $SPO_2 < 98$. В этом случае группа $SPO_2 \geq 98$ и группа $SPO_2 < 98$ статистически значимо различаются по переменной «Возраст» $> 47'$ ($p < 0.001^*$). Отношение шансов = 43.24 [5.0; 373.84]*, $p < 0.001$. Причем точность такого предсказания составляет 86.2% [80.8; 90.8]%, чувствительность -86.1% [80.5; 91.1]%, специфичность-87.5% [63.6; 100.0]%. Также мы можем утверждать, что при

возрасте > 47 лет шанс попадания в группу $SPO_{21} < 98$ в 43.24 [5.0; 373.84] ($p < 0.001$) раз выше, чем при возрасте ≤ 47 лет.

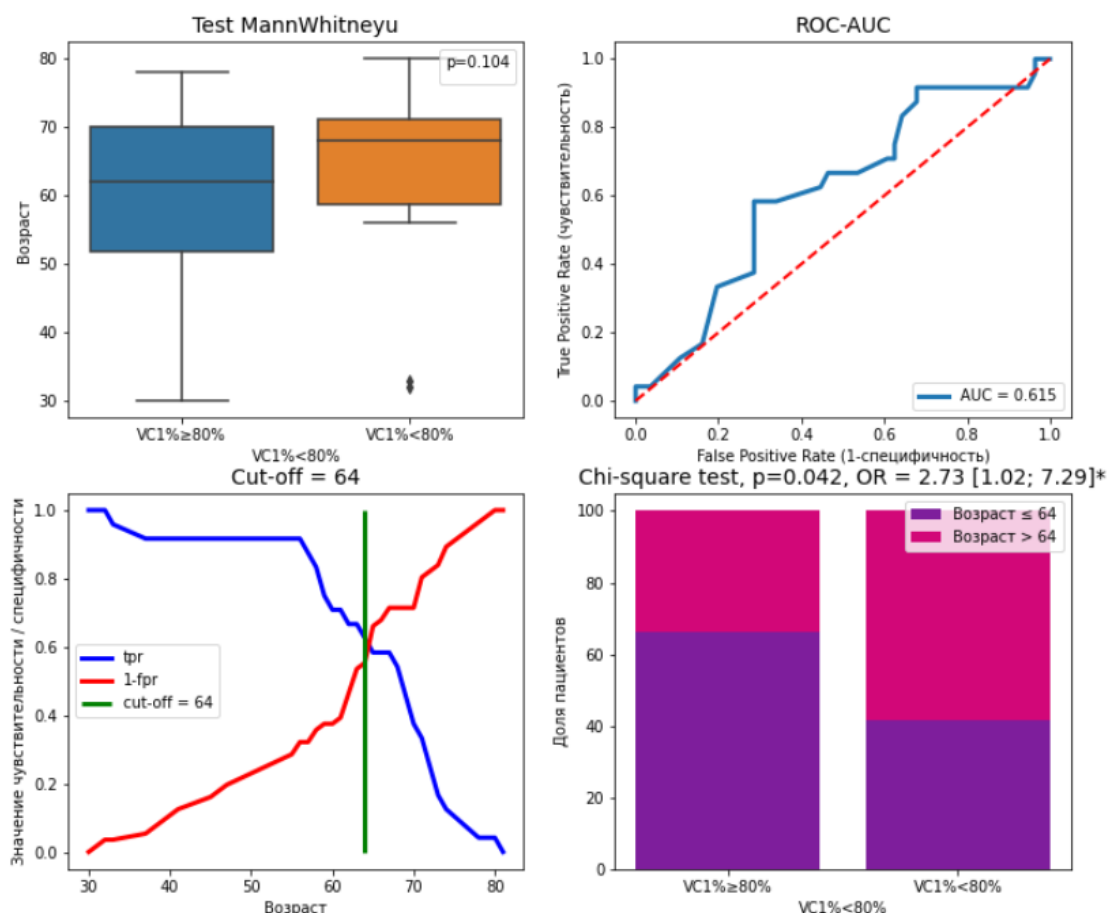


Рисунок 5 – Возраст, как количественная переменная предиктор снижения ЖЕЛ%
Примечание. - VC-ЖЕЛ

Как показано на рисунке 5, группа $ЖЕЛ\% \geq 80\%$ и группа $ЖЕЛ\% < 80\%$ статистически значимо не различаются по переменной «Возраст» ($p = 0.104$).

Переменная «Возраст» сама по себе может служить предиктором $ЖЕЛ\% < 80\%$. Она определяет $ЖЕЛ\% < 80\%$ с точностью ROC-AUC = 0.615.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) $ЖЕЛ\% < 80\%$, которое равно 64: если «Возраст» ≤ 64 , то $ЖЕЛ\% \geq 80\%$, если «Возраст» > 64 , то $ЖЕЛ\% < 80\%$. В этом случае группа $ЖЕЛ\% \geq 80\%$ и группа $ЖЕЛ\% < 80\%$ статистически значимо различаются по переменной «Возраст» > 64 ($p = 0.042^*$). Также мы можем утверждать, что при возрасте > 64 лет шанс попадания в группу $ЖЕЛ\% < 80\%$ в 2.73 [1.02; 7.29], ($p = 0.042$) раз выше, чем при

возрасте ≤ 64 года. Однако точность такого предсказания составляет 63.7% [55.0; 72.5]%, чувствительность -58.3% [42.1; 73.7]%, специфичность-66.1% [55.6; 77.4]%).

Мы так же провели попарное сравнение групп, где возраст больше 63 лет и меньше 63, применяя критерий Манна-Уитни. Выяснили, что возраст старше 63 лет ассоциируется с большим количеством ССЗ ($p=0.04$), с более высоким ИМТ ($p=0.0054$), с более низкой СКФ ($p=0.001$).

Процент поражения легочной ткани по данным КТ в момент острой инфекции, как предиктор неблагоприятного течения периода Long-COVID.

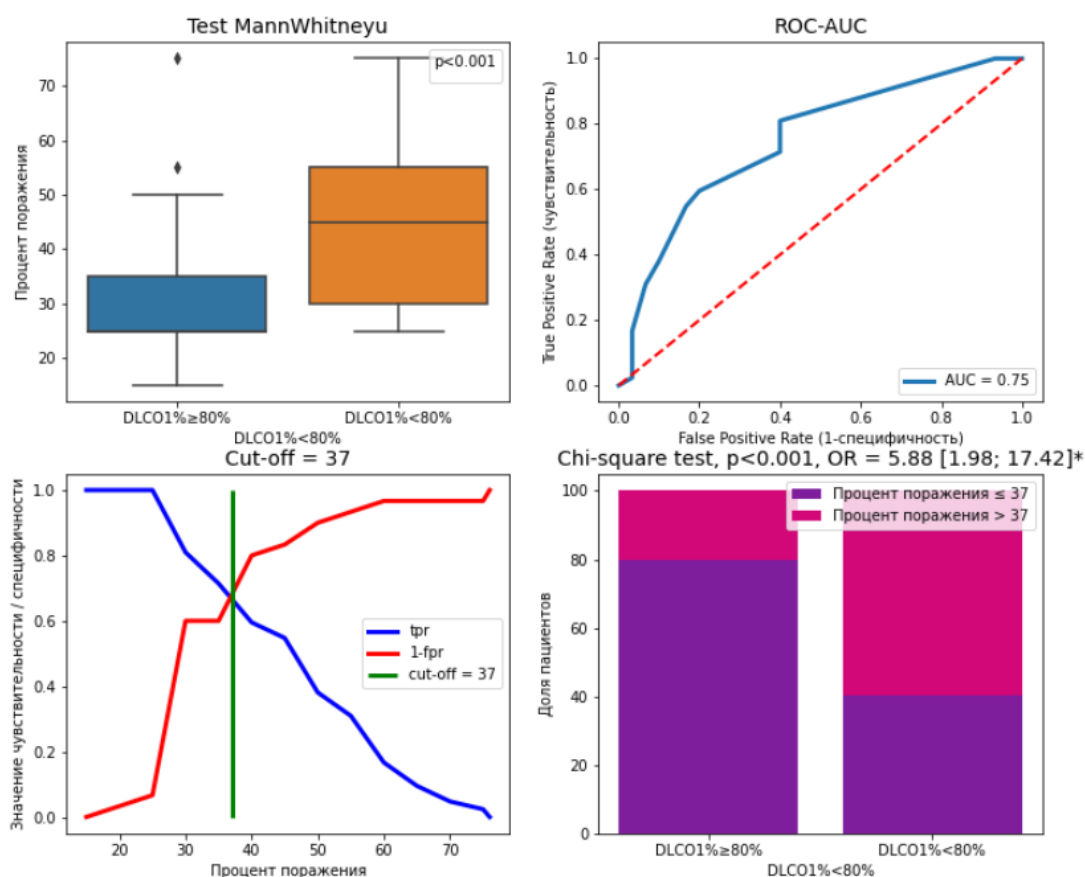


Рисунок 6 – Процент поражения легочной ткани по данным КТ, как количественная переменная снижения диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO)

Как показано на рисунке 6, группа $DLCO\% \geq 80\%$ и Группа $DLCO\% < 80\%$ статистически значимо различаются по переменной «Процент поражения» ($p < 0.001^*$).

Переменная «Процент поражения» сама по себе может служить предиктором $\text{DLCO}\% < 80\%$. Она определяет $\text{DLCO}\% < 80\%$ с точностью $\text{ROC-AUC} = 0.75$.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) $\text{DLCO}\% < 80\%$, которое равно 37: если процент поражения ≤ 37 , то $\text{DLCO}\% \geq 80\%$, если процент поражения > 37 , то $\text{DLCO}\% < 80\%$. В этом случае группа $\text{DLCO}\% \geq 80\%$ и группа $\text{DLCO}\% < 80\%$ статистически значимо различаются по переменной «Процент поражения» $> 37'$ ($p < 0.001^*$). Отношение шансов = 5.88 [1.98; 17.42]*, $p < 0.001$. Точность данного показателя - 68.1% [58.3; 76.4]%, чувствительность - 59.5% [46.7; 71.4]%, специфичность - 80.0% [66.7; 90.6]%.

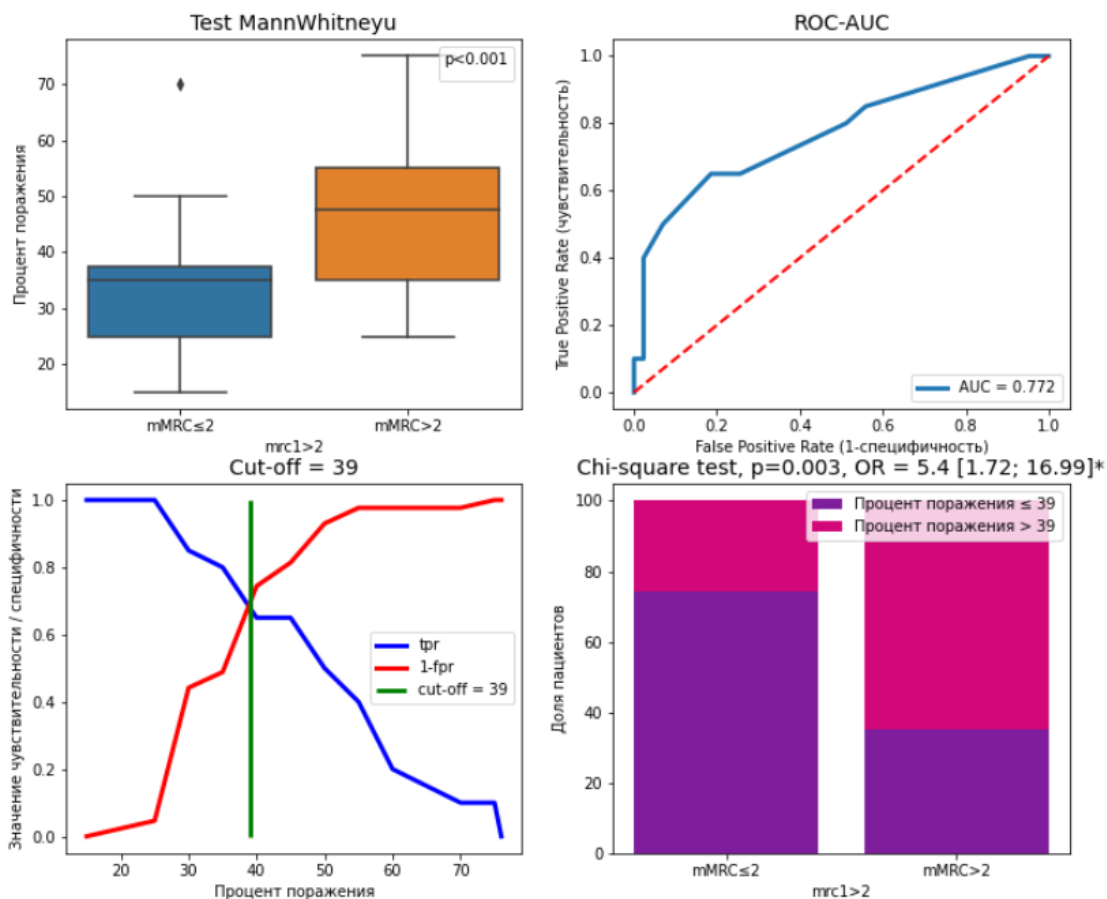


Рисунок 7 – Процент поражения легочной ткани по данным КТ, как количественная переменная предъявления жалоб на одышку (по шкале mMRC)

Как показано на рисунке 7, группа $mMRC \leq 2$ и Группа $mMRC > 2$ статистически значимо различаются по переменной «Процент поражения» ($p < 0.001^*$).

Переменная «Процент поражения» сама по себе может служить предиктором $mMRC > 2$. Она определяет $mMRC > 2$ с точностью ROC-AUC = 0.772.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) $mMRC > 2$, которое равно 39: если «Процент поражения» ≤ 39 , то $mMRC \leq 2$, если «Процент поражения» > 39 , то $mMRC > 2$. В этом случае группа $mMRC \leq 2$ и группа $mMRC > 2$ статистически значимо различаются по переменной «Процент поражения» > 39 ($p = 0.003^*$). Группа $mMRC \leq 2$: «Процент поражения» ≤ 39 - 32 (74.42%), отношение шансов = 5.4 [1.72; 16.99]*, $p = 0.003$. Точность - 71.4% [61.9; 81.0]%, чувствительность - 65.0% [45.0; 82.6]%, специфичность - 74.4% [63.6; 84.8]%

В ходе анализа мы попытались выяснить какой процент поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции может служить предиктором наличия всех критериев неблагоприятного течения периода Long-COVID, а именно: $DLCO\% < 80\%$, $mMRC > 1$, $SPO_2 < 98$, $VC\% < 80\%$, $LCI\% > 120\%$. Все критерии $\neq 1$, значит одно или более из выше указанных условий не выполнено. Графики представлены на рисунке 8.

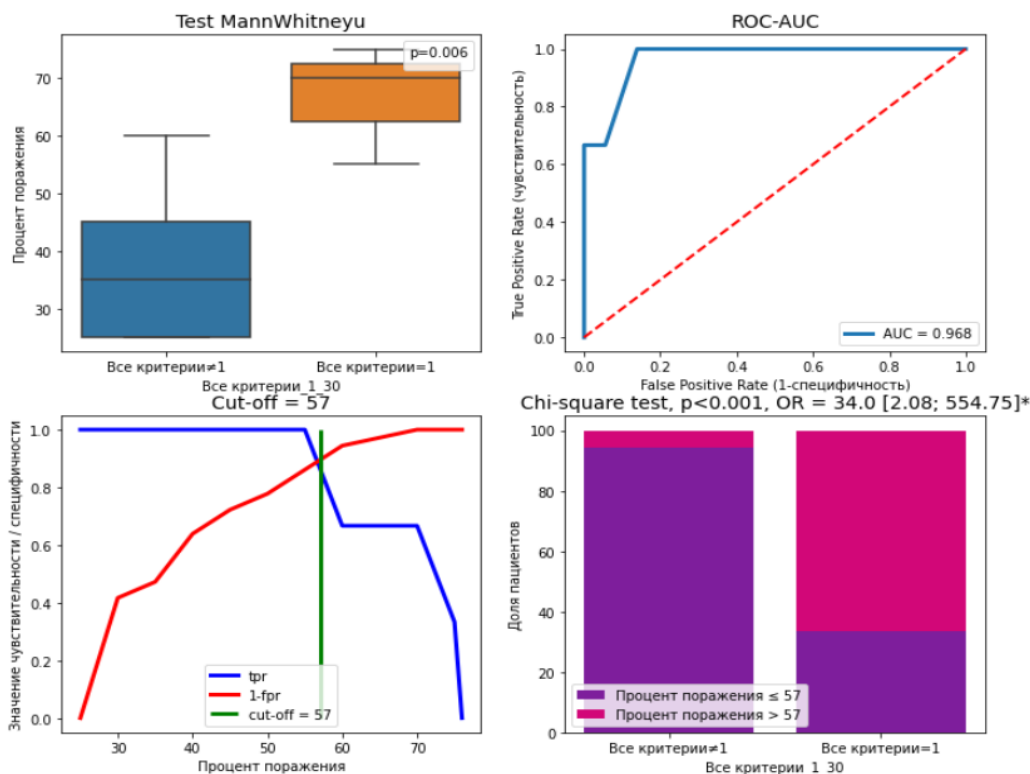


Рисунок 8 – Процент поражение легочной ткани, как количественная переменная, ассоциирующаяся в совокупности с $DLCO\% < 80\%$, $mMRC > 1$, $SPO_2 < 98$, $VC\% < 80\%$, $LCI\% > 120\%$ (все критерии)

Как показано на рисунке 8, группа «Все критерии≠1» и группа «Все критерии=1» статистически значимо различаются по переменной «Процент поражения» ($p = 0.006^*$).

Переменная «Процент поражения» сама по себе может служить предиктором. Она определяет «Все критерии» с точностью ROC-AUC = 0.968.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) Все критерии, которое равно 57: если «Процент поражения» ≤ 57 , то «Все критерии≠1», если «Процент поражения» > 57 , то «Все критерии=1». В этом случае группа «Все критерии≠1» и группа «Все критерии=1» статистически значимо различаются по переменной «Процент поражения» $> 57'$ ($p < 0.001^*$). Отношение шансов = 34.0 [2.08; 554.75]*, $p < 0.001$. Точность -92.3% [84.6; 97.4]%, чувствительность -66.7% [0.0; 100.0]%, специфичность-94.4% [88.2; 100.0]%

Проводя попарное сравнение групп по проценту поражения легочной ткани (степень тяжести острой инфекции) было получено, что сатурация кислорода как

в момент острой инфекции, так и в момент включения в исследование ниже у пациентов с процентом поражения легочной ткани более 25 % ($p < 0.001$).

Индекс массы тела, как предиктор неблагоприятного течения периода Long-COVID

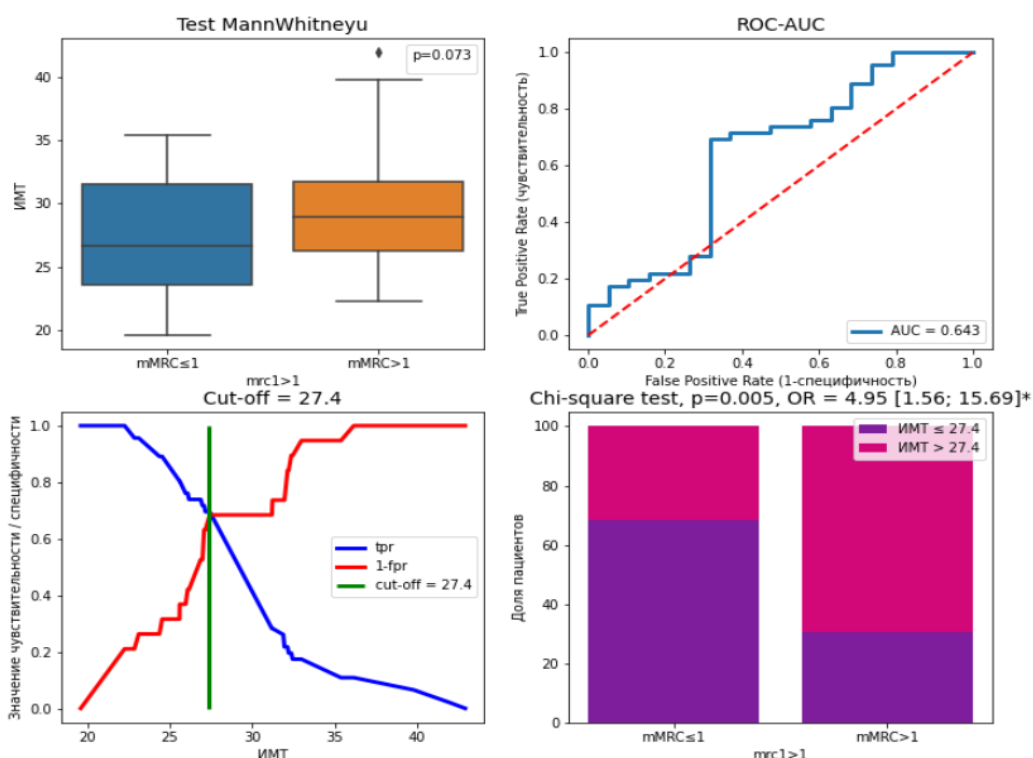


Рисунок 9 – ИМТ, как количественная переменная, ассоциирующаяся с увеличением балла жалобам на одышку (по шкале mMRC>1)

Как показано на рисунке 9, группа $mMRC \leq 1$ и Группа $mMRC > 1$ статистически значимо не различаются по переменной «ИМТ» ($p = 0.073$). Переменная «ИМТ» сама по себе может служить предиктором $mMRC > 1$. Она определяет $mMRC > 1$ с точностью ROC-AUC = 0.643.

В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) $mMRC > 1$, которое равно 27.4: если «ИМТ» ≤ 27.4 , то $mMRC \leq 1$, если «ИМТ» > 27.4 , то $mMRC > 1$. В этом случае группа $mMRC \leq 1$ и группа $mMRC > 1$ статистически значимо различаются по переменной «ИМТ» > 27.4 ($p = 0.005^*$). Отношение шансов = 4.95 [1.56; 15.69]*, $p=0.005$. Точность - 69.2% [58.5; 78.5]%, чувствительность - 69.6% [58.0; 80.6]%, специфичность - 68.4% [50.0; 84.6]%.

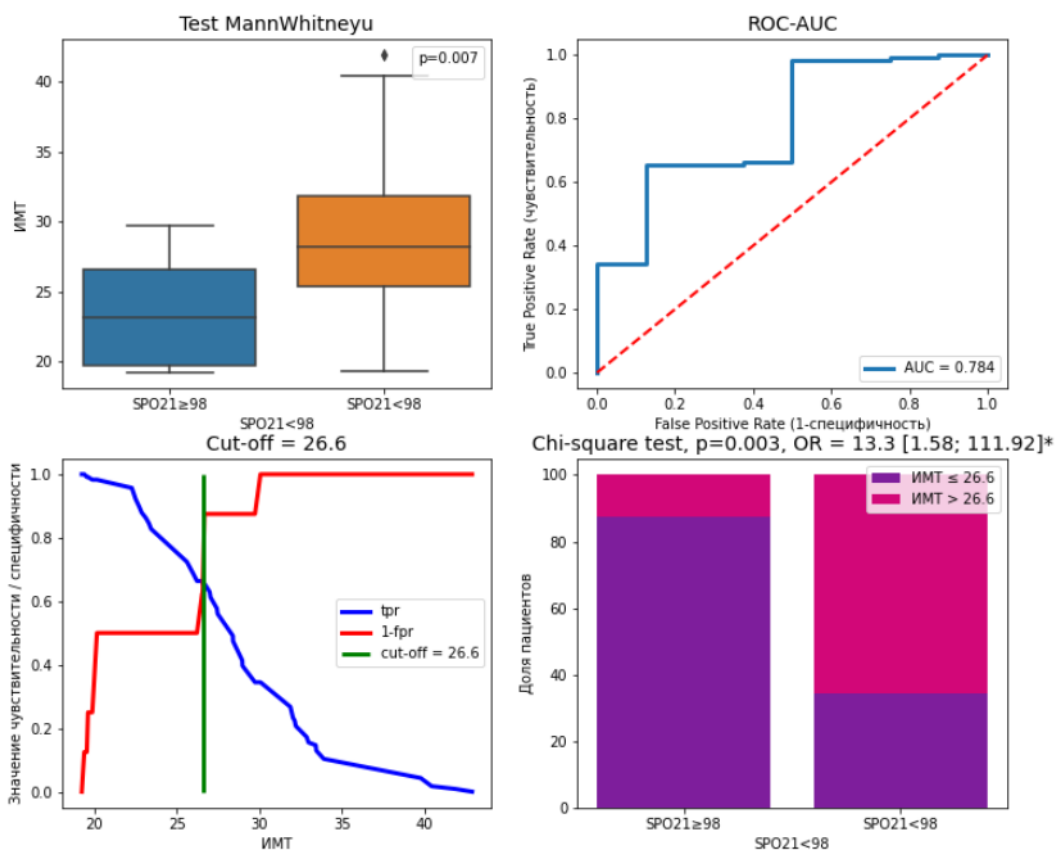


Рисунок 10 – ИМТ, как количественная переменная, ассоциирующаяся с наличием гипоксии (снижением сатурации кислорода менее 98%) в периоде Long-COVID

Как показано на рисунке 10, группа $SPO_2 \geq 98$ и Группа $SPO_2 < 98$ статистически значимо различаются по переменной «ИМТ» ($p = 0.007^*$).

Переменная «ИМТ» сама по себе может служить предиктором $SPO_2 < 98$. Она определяет $SPO_2 < 98$ с точностью ROC-AUC = 0.784. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) $SPO_2 < 98$, которое равно 26.6: если «ИМТ» ≤ 26.6 , то $SPO_2 \geq 98$, если «ИМТ» > 26.6 , то $SPO_2 < 98$. В этом случае группа $SPO_2 \geq 98$ и группа $SPO_2 < 98$ статистически значимо различаются по переменной «ИМТ» > 26.6 ($p = 0.003^*$). Отношение шансов = 13.3 [1.58; 111.92]*, $p=0.003$. Точность - 66.9% [59.7; 74.2]%, Чувствительность - 65.5% [58.6; 72.8]%, Специфичность - 87.5% [66.7; 100.0]%.

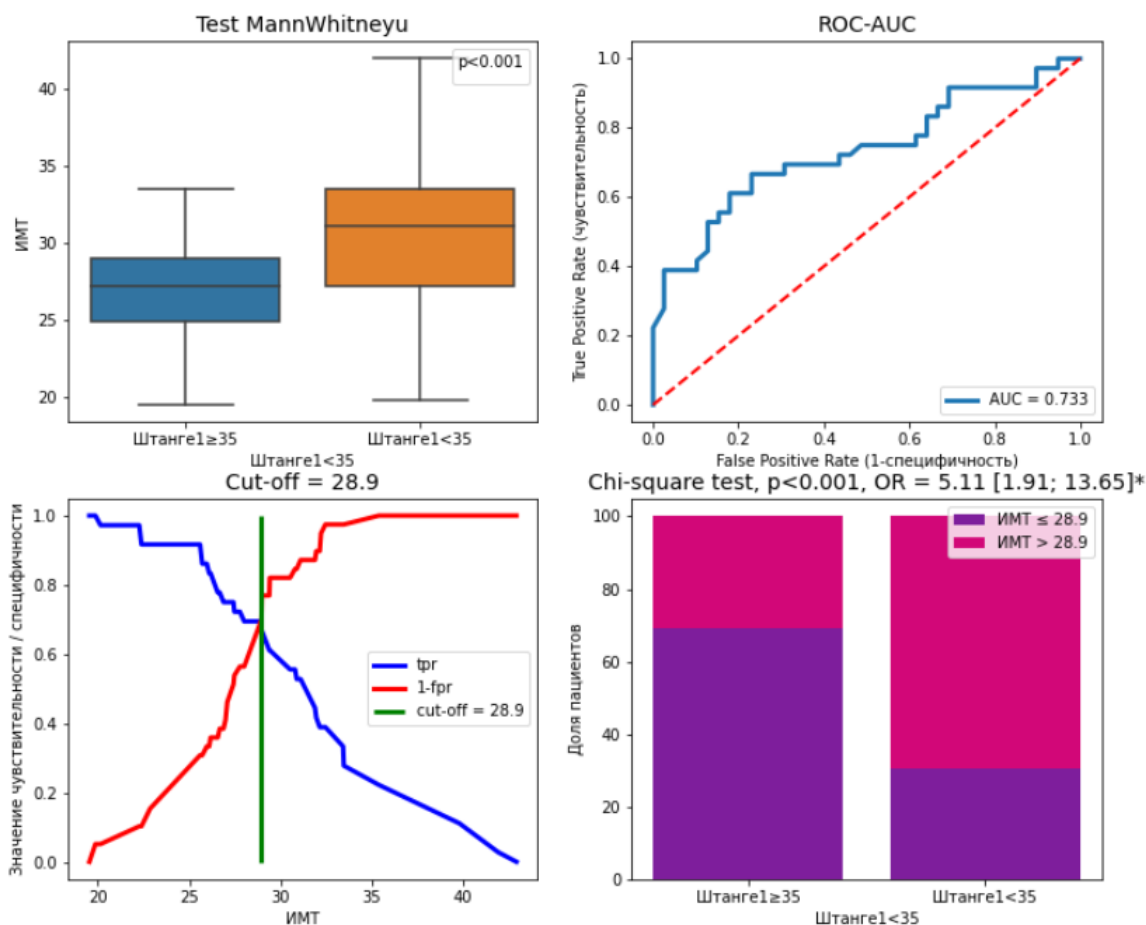


Рисунок 11 – ИМТ, как количественная переменная, ассоциирующаяся со снижением результата пробы Штанге ниже 35с

Как показано на рисунке 11, группа Штанге ≥ 35 и Группа Штанге < 35 статистически значимо различаются по переменной «ИМТ» ($p < 0.001^*$). Переменная «ИМТ» сама по себе может служить предиктором Штанге < 35 . Она определяет Штанге < 35 с точностью ROC-AUC = 0.733. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) Штанге < 35 , которое равно 28.9: если ИМТ ≤ 28.9 , то Штанге ≥ 35 , если ИМТ > 28.9 , то Штанге < 35 . В этом случае группа Штанге ≥ 35 и группа Штанге < 35 статистически значимо различаются по переменной «ИМТ» $> 28.9'$ ($p < 0.001^*$). Отношение шансов = 5.11 [1.91; 13.65]*, $p < 0.001$. Точность -69.3% [60.0; 78.7]%, чувствительность -69.4% [57.5; 81.8]%, специфичность -69.2% [56.2; 81.1]%

В ходе анализа при попарном сравнении групп в зависимости от степени ИМТ, также было установлено, что у пациентов с повышенной массой тела (25-29,9 кг/м²) в отличие от пациентов с нормальной массы тела (ИМТ менее 25

кг/м²) в момент острой инфекции был выше процент поражения легочной ткани ($p = 0.002$) и уровень SpO₂ ($p = 0.001$); в момент включения в исследования такие пациенты больше предъявляли жалобы на слабость ($p = 0.029$). Пациенты с нормальным ИМТ, по сравнению с пациентами с повышенной массой тела имели более высокие показатели ЛПВП ($p = 0.037$).

Сатурация кислорода в момент острой инфекции, как предиктор неблагоприятного течения Long-COVID

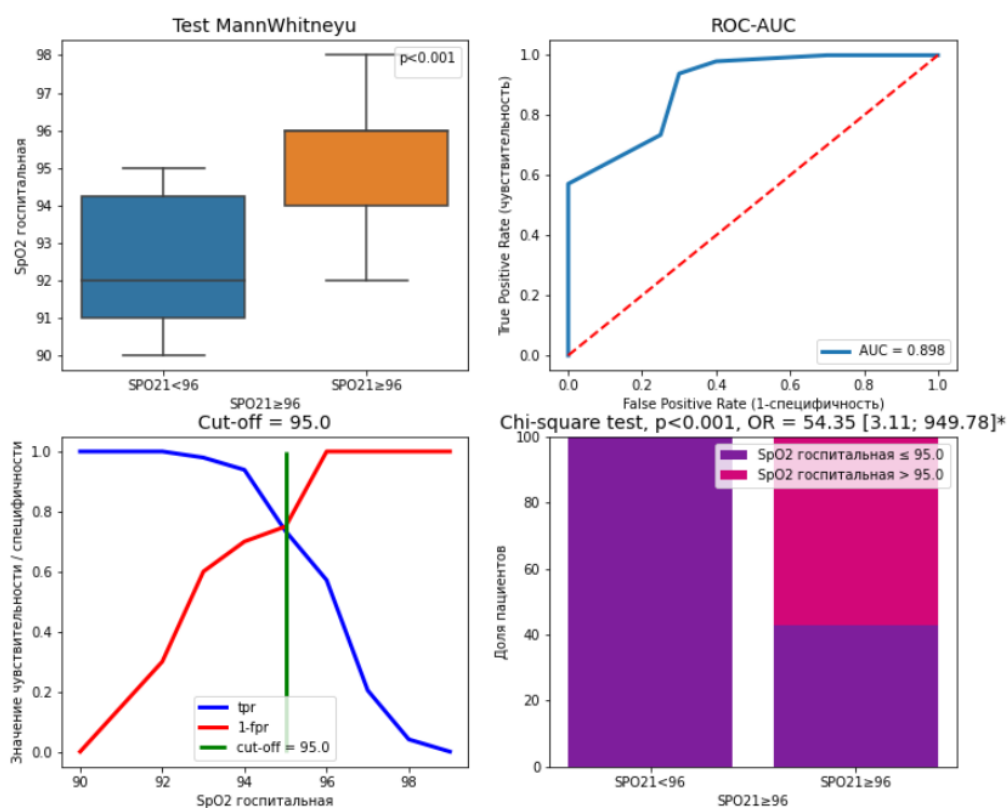


Рисунок 12 – Сатурация кислорода в острый период инфекции, как количественная переменная, ассоциирующаяся со снижением сатурации кислорода в периоде Long-COVID

Примечание. -SpO₂ госпитальная; - SpO₂ в острый период коронавирусной инфекции

Как показано на рисунке 12, переменная «SpO₂ в острый период инфекции» сама по себе может служить предиктором SPO₂≥96 (в период Long-COVID). Она определяет SPO₂≥96 с точностью ROC-AUC = 0.898. В ходе исследования было

определено значение точки отсечения (cut-off) $SPO_2 \geq 96$, которое равно 95.0: если «SpO₂ в момент острой инфекции» ≤ 95.0 , то $SPO_2 < 96$, если «SpO₂ госпитальная» > 95.0 , то $SPO_2 \geq 96$. В этом случае группы статистически значимо различаются по переменной «SpO₂ в острый период инфекции» > 95.0 ($p < 0.001^*$). Отношение шансов = 54.35 [3.11; 949.78]*, $p < 0.001$. Точность -69.6% [59.4; 78.3]%, Специфичность -100.0% [100.0; 100.0]%.

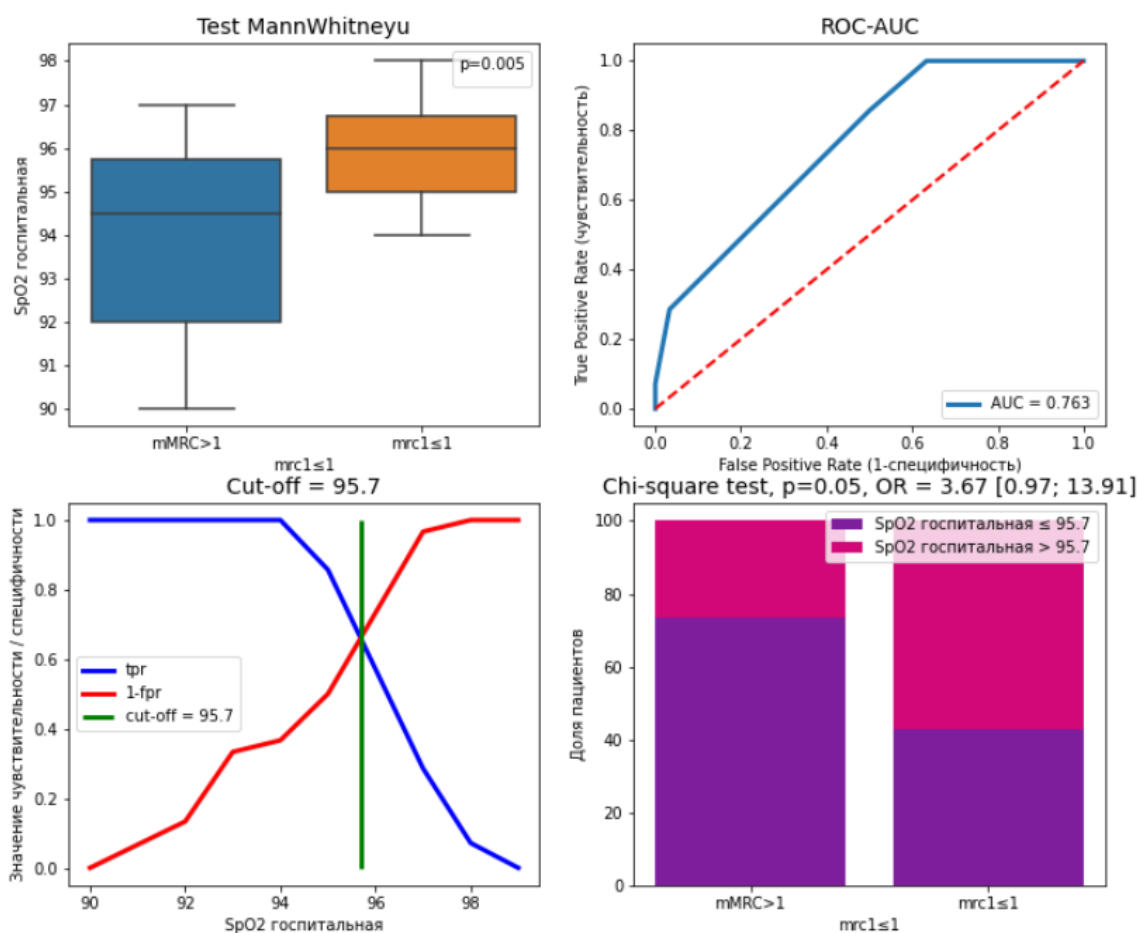


Рисунок 13 – Сатурация кислорода в острый период инфекции, как количественная переменная, ассоциирующаяся с увеличением балла одышки (по шкале mMRC > 1) в периоде Long-COVID

Пимечание. -SpO₂ госпитальная; - SpO₂ в острый период коронавирусной инфекции

Как показано на рисунке 13, переменная «SpO₂ в острый период инфекции» сама по себе может служить предиктором mMRC ≤ 1 (точностью ROC-AUC = 0.763). В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off)

mMRC1 \leq 1, которое равно 95.7: если «SpO₂ госпитальная» \leq 95.7, то mMRC $>$ 1, если «SpO₂ госпитальная» $>$ 95.7, то mMRC1 \leq 1/ Отношение шансов = 3.67 [0.97; 13.91], p=0.049.

Проводя попарное сравнение групп, разделенных по значению сатурации кислорода в момент острой инфекции, были получены данные, что SpO₂ \leq 93% ассоциировано с более высоким возрастом пациентов (p=0.021), повышенным ИМТ (p $<$ 0.001), со сниженной сатурацией кислорода в момент включения в исследование (p $<$ 0.001), с жалобами на дыхательный дискомфорт (p=0.011), одышкой по шкале mMRC (p=0.001).

Клиническая симптоматика, имеющая место у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2, в период Long-COVID, наряду с широким разнообразием субъективных проявлений, характеризуется устойчивой тенденцией к сохранению общей слабости (у 100% обследованных), снижения переносимости физических нагрузок (у 95% пациентов), наличием признаков легкой и умеренной депрессии (у 79% пациентов), одышки (у 63% пациентов), дыхательного дискомфорта (у 58% пациентов), сухого кашля (у 47% пациентов) на фоне снижения сатурации кислорода ниже 98% (у 96% пациентов), жизненной ёмкости легких ниже 80% (у 21% пациентов), диффузионной способности легких ниже 80% (у 53% пациентов).

Жалобы астенического характера преобладают в спектре, не зависят от тяжести протекания острой инфекции. Разнообразие предъявляемых жалоб встречается у пациентов всех возрастов. Женский пол также является отягощающим фактором, способствующим преобладанию различных симптомов после перенесения коронавирусной инфекции.

Объем поражения легочной ткани более 57% в момент острой коронавирусной инфекции, сатурация кислорода в острый период заболевания менее 95,8%, повышение ИМТ более 27,4 ассоциируются с сохранением одышки более 1 балла по mMRC (p $<$ 0,001) в период Long-COVID. При этом выраженность гипоксии (сатурация кислорода менее 98%) в данный период ассоциируется с объемом поражения легочной ткани более 57% (отношение шансов = 34.0 [2.08;

554.75], $p < 0.001$), возрастом старше 47 лет (отношение шансов = 43.24 [5.0; 373.84]*, $p < 0.001$), значениями индекса массы тела более 26.6 кг/м² (отношение шансов = 13.3 [1.58; 111.92]*, $p = 0.003$).

3.2. Сопоставление терапевтических эффектов гипербарической оксигенации, ингаляций кислородно-гелиевой смеси и их последовательной комбинации. II этап исследования

На 2 этапе исследования происходило сопоставление эффектов использования методов ГБО и ингаляций КГС, а также их сочетания. Оценивались показатели в момент включения в исследование, по завершению исследования, а также на промежуточном этапе, т.е. после применения одного метода (ГБО или КГС), но до использования их комбинации.

Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты, получающие сначала курс сеансов ГБО, затем курс ингаляций КГС; 2 группа – пациенты, получающие курс сеансов КГС, затем ГБО, 3 группа – пациенты контрольной группы.

Таблица 20 – Динамика выраженности субъективных симптомов на протяжении исследования

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

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

3.2.1. Результаты анализа, предъявляемых жалоб в обследуемых группах

Для анализа жалоб на слабость, нарушение переносимости к физической нагрузке, дыхательный дискомфорт, использовались 5 - бальные шкалы. Для оценки одышки использовалась шкала mMRC (таблица 20).

Как следует из таблицы 20, группы на момент включения в исследование были сопоставимы по выраженности жалоб на общую слабость, переносимость физической нагрузки, дыхательный дискомфорт, по баллам по шкале mMRC ($p>0.05$). По завершению исследования выявлены статистические отличия между группами.

Так в группе 1 произошло статистически достоверное снижение балла жалоб на слабость с 3 [2;4] до 1.65[1.45;2.65] как в динамике, так и при сравнении с контрольной группой ($p<0.001$). В Группе 2 произошло снижение балла по жалобам на слабость с 2,75 [1.95;3.75] до 1,7 [1.5;2.75], как в динамике группы, так и при сравнении с контрольной группой ($p<0.001$). Так в Группе 1 на промежуточном этапе произошло снижение балла на 42%, в группе 2 на промежуточном этапе на 17%, в Группе 1 по завершению исследования – на 45%, Группе 2 по завершению исследования на 43%, в контрольной группе на 2 %. При сравнении Группы 1, 2 по завершению исследования по жалобам на слабость, достоверной разницы выявлено не было ($p=0.345$). При анализе группы 1 в промежуточном этапе и контрольной группы выявлены достоверные отличия между группами ($p<0.001$). При анализе группы 2 в промежуточном этапе и контрольной группы достоверных отличий выявлено не было ($p=0.092$). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе с Группами 1 и 2 по завершению исследования достоверные отличия не выявлены ($p>0.05$). При сравнении Группы 1 и 2 на промежуточном этапе выявлены достоверные отличия со снижением балла в Группе 1 ($p<0.001$).

При анализе жалоб на снижение переносимости физических нагрузок в Группе 1 произошло статистически достоверное снижение балла с 3.6 [2.1;4.4] до 2.1 [1.3;2.65] ($p < 0.001$), так и при сравнении с контрольной группой ($p = 0.002$). В Группе 2 по завершению исследования произошло достоверное снижение баллов на снижение переносимости физических нагрузок ($p < 0.001$) с 3.55 [2.15;4] до 2.1 [1.55;2.55], так и при сравнении с контрольной группой ($p = 0.003$). При сравнении Группы 1 и 2 по завершению исследования, достоверной разницы выявлено не было ($p = 0.743$). Так же не было выявлено достоверных отличий при сравнении группы 1 на промежуточном этапе и Группы 1 и 2 по завершению исследования ($p > 0.05$). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе с Группой 1 на промежуточном этапе и по завершению исследования и с Группой 2 по завершению исследования выявлена достоверная разница между группами ($p = 0.023$, $p = 0.004$, $p = 0.045$, соответственно). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе и контрольной группы выявлены отличия при попарном сравнении со снижением в Группе 2 ($p = 0.012$). Так в Группе 1 на промежуточном этапе исследования произошло снижение балла на 42%, в Группе 2 на промежуточном этапе исследования – на 36%, в Группе 1 по завершению исследования – на 42%, в Группе 2 по завершению исследования – на 41%.

При анализе жалоб на дыхательный дискомфорт по завершению исследования выявлены отличия между группами. Так в Группе 1 произошло достоверное снижение балла внутри группы с 1.95 [1.2;2.8] до 1.2 [1;1] ($p < 0.001$), так и при сравнении с контрольной группой ($p < 0.001$). В Группе 2 произошло снижение балла по жалобам на дыхательный дискомфорт с 2.05 [1.35;2.95] до 1.2 [1;1.8], с достоверным отличием в группе ($p < 0.001$) и при попарном сравнении с контрольной группой ($p = 0.002^*$). При сравнении Группы 1 и 2 по завершению исследования достоверных отличий выявлено не было ($p = 0.898$). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе исследования, Группы 1 и 2 по завершению исследования достоверной разницы выявлено не было ($p = 0.723$, $p = 0.898$, соответственно). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе с группой 1 на промежуточном этапе и с Группами 1 и 2 по завершению исследования по

жалобам на дыхательный дискомфорт выявлена достоверная разница между группами ($p=0.032$, $p=0.023$, $p=0.036$, соответственно). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе и контрольной группы также выявлено достоверное отличие между группами с достоверным снижением в Группе 2 на промежуточном этапе ($p=0.047$). При анализе процентного отношения пациентов, предъявляющих жалобы на дыхательный дискомфорт в момент включения в исследование, выявлено снижение в группе 1 на 35%, в группе 1 на промежуточном этапе на 35%, в группе 2 на 35%, в группе 2 на промежуточном этапе на 22%, в группе 3 на 5%.

При анализе жалоб на одышку по шкале mMRC на момент завершения исследования выявлен ряд особенностей. В Группе 1 и 2 по завершению исследования происходит достоверное снижение баллов как внутри группы ($p<0.001$, $p=0.0082$, соответственно), так и при попарном сравнении с контрольной группой ($p=0.0023$, $p=0.003^*$, соответственно). При сравнении Группы 1 и 2 в момент завершения исследования достоверных отличий выявлено не было ($p=0.455$). При сравнении Группы 1 и 2 на промежуточном этапе выявлены достоверные отличия с достоверным снижением в Группе 1 ($p=0.0061$). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе и Группы 1 и 2 по завершению исследования достоверных отличий выявлено не было ($p=0.093$, $p=0.087$, соответственно). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе и Группы 3 по завершению исследования выявлены достоверные отличия ($p=0.001$). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе и Группы 1 и 2 по завершению исследования выявлены достоверные отличия с достоверным преобладанием в Группе 1 и 2 по завершению исследования ($p=0.034$, $p=0.037$, соответственно). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе и Группы 3 по завершению исследования достоверных отличий выявлено не было ($p=0.164$). По окончании исследования выявлено снижение пациентов не предъявляющих жалобы на одышку Группе 1 на 50%, Группе 1 на промежуточном этапе на 50%, в группе 2 на 50%, в Группе 2 на промежуточном этапе на 5%, в группе 3 не выявлено.

При анализе жалоб на сухой кашель (рисунок 14) выявлен ряд особенностей. Так Группы 1, 2 и 3 были сопоставимы по процентному соотношению пациентов, предъявляемых данные жалобы в момент включения в исследование (Группа 1 -45% пациентов, Группа 2 – 35% пациентов, группа 3 – 35% пациентов). По завершению исследования процентное соотношение пациентов, предъявляемых жалобы изменилось: Группа 1 – 7% пациента, Группа 2 – 8% пациентов, группа 3 – 32% пациента. При сравнении Группы 1 и Группы 2 по завершению исследования достоверных отличий выявлено не было (Попарный критерий Манна-Уитни, $p=0.987$). При сравнении Групп 1 и Группы 2 по завершению исследования с Группой 3 выявлены достоверные отличия (Попарный критерий Манна-Уитни, $p=0.021$, $p=0.032$, соответственно). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе и Группы 2 на промежуточном этапе отличий выявлено не было (Попарный критерий Манна-Уитни, $p= 0.061$).

При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе и Группы 1 и Группы 2 по завершению исследования были выявлены достоверные отличия (Попарный критерий Манна-Уитни, $p=0.023$, $p=0.021$, соответственно). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе и Группы 3 по завершению исследования достоверных отличий выявлено не было (Попарный критерий Манна-Уитни, $p=0.324$). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе и Группы 1, 2 по завершению исследования были выявлены достоверные отличия (Попарный критерий Манна-Уитни, $p=0.013$, $p=0.012$, соответственно). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе и Группы 3 по завершению исследования достоверных отличий выявлено не было (Попарный критерий Манна-Уитни, $p=0.312$).

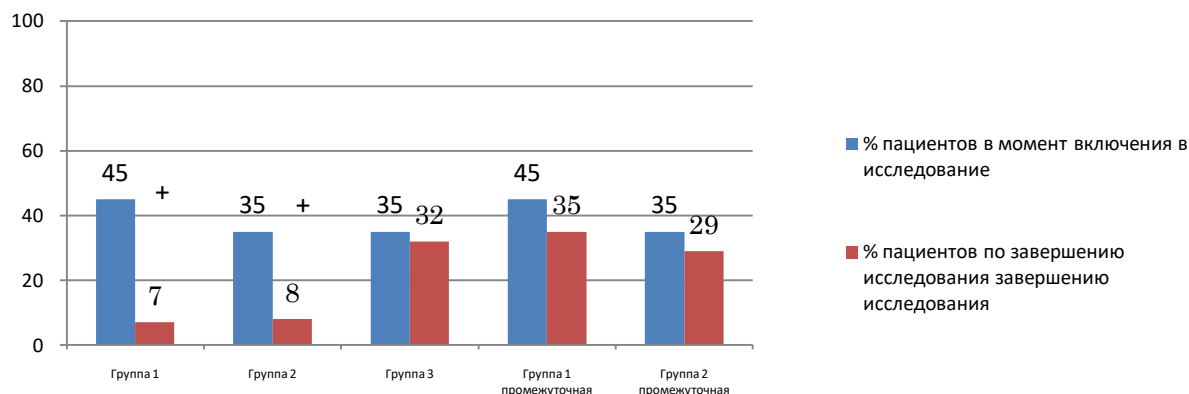


Рисунок 14 – Результат оценки жалоб на сухой кашель в обследуемых группах

Примечание. + – различия с группой 3 (на этапе завершения) достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$

Анализируя жалобы, предъявляемые пациентами на протяжении исследования, обращает на себя внимание, что снижение выраженности жалоб на общую слабость, на одышку в сравнении с контролем проявляется уже на промежуточном этапе в Группе 1, чего не происходит в Группе 2. К завершению исследования изучаемые параметры в Группе 1 уже существенно не изменяются, а в Группе 2, напротив, достоверно улучшаются.

В Группе 1 и Группе 2 происходит уменьшение жалоб на снижение переносимости физических нагрузок и дыхательный дискомфорт, в сравнении с контрольной группой, которое проявляется на промежуточном этапе, однако, в Группе 2 по завершению исследования разница увеличивается еще значительно.

Указанная динамика, очевидно, свидетельствует о решающем вкладе в эффект снижения общей слабости, одышки, дыхательного дискомфорта и снижение переносимости физической нагрузки у пациентов в периоде Лонд-COVID метода ГБО, и о его превосходстве в сравнении с ингаляциями КГС. При этом сочетание методик ГБО и ингаляций КГС без разницы в их последовательности способствует достоверному снижению жалоб на сухой кашель.

3.2.2. Результаты анализа выраженности гипоксии в обследуемых группах на фоне применения ГБО и КГС

Оценка выраженности гипоксии производилась измерением сатурации кислорода методом пульсоксиметрии в обследуемых группах, данные представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Результаты оценки сатурации кислорода в обследуемых группах на протяжении исследования

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

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

Как следует из таблицы 21, Группы 1, 2 и 3 в момент включения в исследование были сопоставимы, по завершению исследования наблюдались достоверные отличия. Отмечен достоверный рост SpO₂ в Группе 1 и Группе 2 по завершению исследования и на промежуточном этапе в динамике (W-критерий Уилкоксона, $p < 0.05$), а также и при сравнении с контрольной группой ($p < 0.001$).

При попарном сравнении по завершению исследования достоверных отличий между Группой 1, Группой 2 и Группой 1 на промежуточном этапе не выявлено ($p = 0.235$, $p = 0.098$, $p = 0.455$, соответственно). При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе с Группой 2 по завершению исследования и Группами 1 на промежуточном этапе и по завершению исследования выявлены статистически достоверные отличия ($p = 0.0021$, $p = 0.0217$, $p = 0.009$, соответственно) с

преобладанием в Группе 1 и 2 по завершению исследования и Группе 1 на промежуточном этапе. При сравнении Группы 2 на промежуточном этапе с Группой 3 выявлено достоверное отличие ($p=0.0285$).

В момент включения в исследования сатурация кислорода ниже 98 было выявлена в группе 1 у 80% пациентов, в группе 2 – у 90 % пациентов, в группе 3 – у 95% пациентов. По завершению исследования в Группе 1 на промежуточном этапе, Группе 1 и Группе 2 по завершению исследования снижение сатурации кислорода ниже 98 выявлено у -10 % пациентов, в Группе 2 на промежуточном этапе у – 65%.

Из этого следует, что сатурации кислорода одинаково достоверно возрастает, а именно приходит к нормативным значениям, при применении курса ГБО, курса ГБО в сочетании с ингаляциями КГС, без разницы в их последовательности. При изолированном применении ингаляций КГС мы также видим достоверный рост показателя сатурации кислорода, но в меньшей степени, чем при применении ГБО.

3.2.3. Результаты оценки респираторных функций в обследуемых группах

Для анализа эффективности применения ГБО и ингаляций КГС на респираторные функции, в ходе лечения оценивались показатели пробы Штанге, показатели спирометрического исследования, диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и неравномерности легочной вентиляции (LCI), данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты анализа респираторных функций в обследуемых группах

Показатели	Результаты на этапе включения в исследование			Результаты на промежуточном этапе исследования		Результаты на этапе завершения исследования		
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Проба Штанге, с	34.0 [30.0;43.0]	31.0 [28.0;35.0]	32.0 [28.0;40.0]	38.5 [34.0;51] + * ++	33.0 [30.0; 37.0] + *	39.0 [35.0;53.5] ** ++	38 [31.75;47] * ++ **	32.0 [29.0;41.0]
ЖЕЛ%	88.0 [75.0;100.5]	91.5 [78.25;95.25]	90.0 [79.0;98.5]	94.5 [86;105.0] *	94.5 [87.0;103.25] *	93.0 [87.75;102.5] *8	97.0 [90.5;103.5] **	89.0 [78.5; 100.5]
▲ЖЕЛ % ●				6.5 [2.0;10.5]++	6.0 [2.25;13.5] ++	6.0 [-2.0; 11.0] ++	8.0 [-0.5;12.0] ++	0.0 [-0.5; 2.0]
ОФВ1%	94.0 [85.0;100.0]	92.0 [87.0;97.0]	92.0 [91.0;96.0]	98.0 [87.0;105.0]*	97.0 [86.0;101.0]*	98.0 [88;103.0]**	97.0 [91.0;99.0]* *	93.0 [90.0; 97.0]
DLCO%	77.0 [65.0;88.0]	70.7 [62.0;77.0]	74.0 [66.0;85.75]	83.5 [68.0;94.0]* + ++	68.0 [61.0; 84.0]+	76.0 [66.5;86.0]	74.0 [66.5; 86.0]	74.5 [67.25;85.25]
▲ DLCO%●				4.5 [1.0;10.0]++ +	0.0 [-6.0; 5.0]	0.0 [-3.0;6.5]	2.0 [-2.5;5.5]	0.0 [-3.0; 1.0]
LCI %	120.0 [109.0;131.75]	120.0 [117.0;133.5]	114.0 [105.25;125.25]	108.0 [102.75;120.0]+	123.0 [110.0;136.5] +	117.5 [106.5;133.25]	127.0 [113.0; 153.0]	118.5 [105.0; 136.25]
▲ LCI %●				-4.0 [-16.25;6.0]	-1.0 [-12.0;15.0]	-4.0 [-16.25;6.0],	-1.0 [-12.0; 15.0]	1.0 [-6.75; 10.25]

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

Как следует из таблицы 22, показатели, характеризующие респираторную функцию, были сопоставимы в обследуемых группах на момент включения в исследование ($p>0.05$). На момент завершения исследования выявлены статистически достоверные отличия при сравнении групп.

Так, оценивая результаты пробы Штанге, при сравнении Группы 1 и Группы 2 по завершению исследования, группы 1 на промежуточном этапе достоверных отличий выявлено не было ($p=0.421$, $p=0.098$, $p=0.592$, соответственно). При сравнении данных групп с Группой 3 выявлены достоверные отличия в преобладании показателей в данных группах ($p<0.001$). В Группе 1, Группе 2 по завершению исследования и Группе 1 на промежуточном этапе выявлены достоверный рост пробы Штанге в сравнении с Группой 2 на промежуточном этапе ($p=0.0025$ $p=0.0021$, $p=0.003$, соответственно).

Оценивая результаты жизненной емкости легких в процентах от должного (ЖЕЛ%), отмечен достоверный рост показателя ЖЕЛ% в Группе 1 и 2 по завершению исследования и на промежуточном этапе (W-критерий Уилкоксона, $p<0.05$), без разницы между этими группами. Уже в Группе 1 и Группе 2 на промежуточном этапе выявлен рост дельты ЖЕЛ% по сравнению с Группой 3 ($p=0.0152$, $p=0.0132$, соответственно). По завершению лечения в Группе 1 и Группе 2 также отмечен достоверный рост дельты ЖЕЛ% по сравнению с Группой 3 (попарный критерий Манна-Уитни $p=0.021$, $p=0.0122$, соответственно). При сравнении данного показателя в Группе 1 и Группе 2 по завершению исследования с Группой 1 и Группой 2 на промежуточном этапе достоверного отличия выявлено не было ($p>0,05$). Выявлено увеличение ЖЕЛ% более 80% у 15% пациентов в группе 1 на промежуточном этапе исследования и у 15% пациентов в группе 2 на промежуточном этапе. Увеличение ЖЕЛ% в группе 2 на промежуточном этапе отмечено у 75% пациентов, в среднем на 6%.

Оценивая результаты объема форсированного выдоха за 1 секунду в процентах от должного по завершению исследования и на промежуточном этапе в Группе 1 и Группе 2, без достоверной разницы с контрольной группой (попарный критерий Манна-Уитни $p>0,05$). Параметры потоков на разных

уровнях ЖЕЛ (MOC25, MOC50, MOC75) были в пределах нормативных значений и в ходе исследования остались без значимых изменений во всех группах ($p > 0.05$).

Оценивая результаты диффузионной способности легких по монооксиду углерода в процентах от должного (DLCO%) По завершению лечения выявлен достоверный рост DLCO% в Группе 1 на промежуточном этапе исследования с 77.0 [65.0; 88.0] до 83.5 [68.0; 94.0] (W-критерий Уилкоксона, $p = 0.0082^*$). При сравнении Группы 1 на промежуточном этапе с Группой 1, Группой 2 по завершению исследования, Группой 2 на промежуточном этапе и с Группой 3, выявлен достоверный рост DLCO% ($p = 0.047$, $p = 0.043$, $p = 0.008$, соответственно). При попарном сравнении показателя DLCO% в остальных групп отличий выявлено не было. Отмечено также увеличение дельты DLCO% в группе 2 по завершению исследования с группой 2 на промежуточном этапе (парный критерий Манна-Уитни $p = 0.032$).

При анализе неравномерности легочной вентиляции в процентах от должного (LCI%) только в Группе 1 на промежуточном этапе по сравнению с Группой 2 на промежуточном этапе были выявлены достоверные отличия (попарный критерий Манна-Уитни $p = 0.036$). Стоит отметить тенденцию к снижению LCI% в Группе 2 на промежуточном этапе (W-критерий Уилкоксона $p = 0.055$).

Анализируя респираторные показатели на протяжении исследования, обращает на себя внимание, улучшение пробы Штанге в сравнении с контролем, которое проявляется уже на промежуточном этапе в Группе 1, чего не происходит в Группе 2. К завершению исследования изучаемые параметры в Группе 1 уже существенно не изменяются, а в Группе 2, напротив, достоверно улучшаются. В Группе 1 и Группе 2 происходит повышение дельты ЖЕЛ% в сравнении с контрольной группой, которое проявляется на промежуточном этапе и в завершении исследования существенно не изменяется. В Группе 1 происходит улучшение показателей диффузионной способности легких на промежуточном этапе, на завершающем этапе этот эффект нивелируется. Так же

отмечена тенденция к восстановлению неравномерности легочной вентиляции в Группе 1.

Динамика респираторных показателей свидетельствует о превалирующем значении ГБО в эффекты улучшения показателей внешнего дыхания, диффузионной способности легких у пациентов в периоде Long-COVID.

Однако, учитывая повышение дельты ЖЕЛ% по сравнению с контрольной группой, а также улучшение показателей пробы Штанге, ОФВ1 в Группе 2 на промежуточном этапе, можно говорить о положительных эффектах применения ингаляций КГС.

Анализируя респираторные показатели в группах по завершению лечения при комбинировании методов, не было выявлено параметров, превосходящих эффекты изолированного применения ГБО.

3.2.4. Дополнительная оценка эффективности ингаляций подогреваемой КГС

Пациентам, получившим курс подогреваемой КГС, проводилась оценка показателей ЭХО-КГ, Холтер-ЭКГ, анализ оценки тревоги и депрессии, а также соматических жалоб.

Группа 2 и контрольная группа в момент включения в исследование были сопоставимы по показателям ЭХО-КГ, как в момент включения в исследования, так и по завершению исследования. В ходе анализа не выявлено значимых изменений и тенденций к изменению показателей в обеих группах ($p > 0,05$).

Так же при анализе показателей Холтер-ЭКГ на момент включения в исследования не было выявлено достоверных отличий в среднесуточной частоте сердечных сокращений (ЧСС), средненочной ЧСС, циркадному индексу. По завершению исследования при попарном сравнении достоверных изменений по данным показателям выявлено не было. Однако выявлена положительная динамика в группе КГС в виде повышения циркадного индекса ($p = 0.0156$) у 30%

процентов пациентов. Отмечена тенденция к снижению среднедневной и ночной ЧСС в группе КГС.

При анализе ЖЭ и НЖЭ достоверных отличий между группами по завершению исследованию выявлено не было ($p=0.7905$, $p=0.7123$ соответственно).

Подводя итоги 2 этапа исследования, можно говорить о более значимых эффектах после применения изолированных сеансов гипербарической оксигенации у пациентов с симптомами Long-COVID, а именно: снижение гипоксии, в виде нарастания сатурации кислорода, повышение показателей функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, снижение жалоб на одышку, слабость, утомляемость, дыхательный дискомфорт.

Обоснованным также является изолированное применение ингаляций подогреваемой КГС у пациентов с астеническими проявлениями, дыхательным дискомфортом, кашлем, при снижении показателей внешнего дыхания и снижении эффективности насыщения гемоглобина кислородом.

Сочетание методик дает значимый положительный эффект при наличии жалоб на сухой кашель, в остальном же они сравнимы по эффектам с изолированным применением ГБО.

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

Учитывая явные преимущества ГБО, выявленные на 2 этапе исследования перед КГС, на 3 этапе исследования эффекты ГБО были рассмотрены более детально.

3.3.1. Результаты анализа динамики жалоб, предъявляемых пациентами в периоде Long-COVID в обследуемых группах

Была произведена многосторонняя оценка эффективности ГБО на характер и выраженность жалоб, предъявляемых пациентами в сравнении с контрольной группой, данные представлены на рисунке 15.

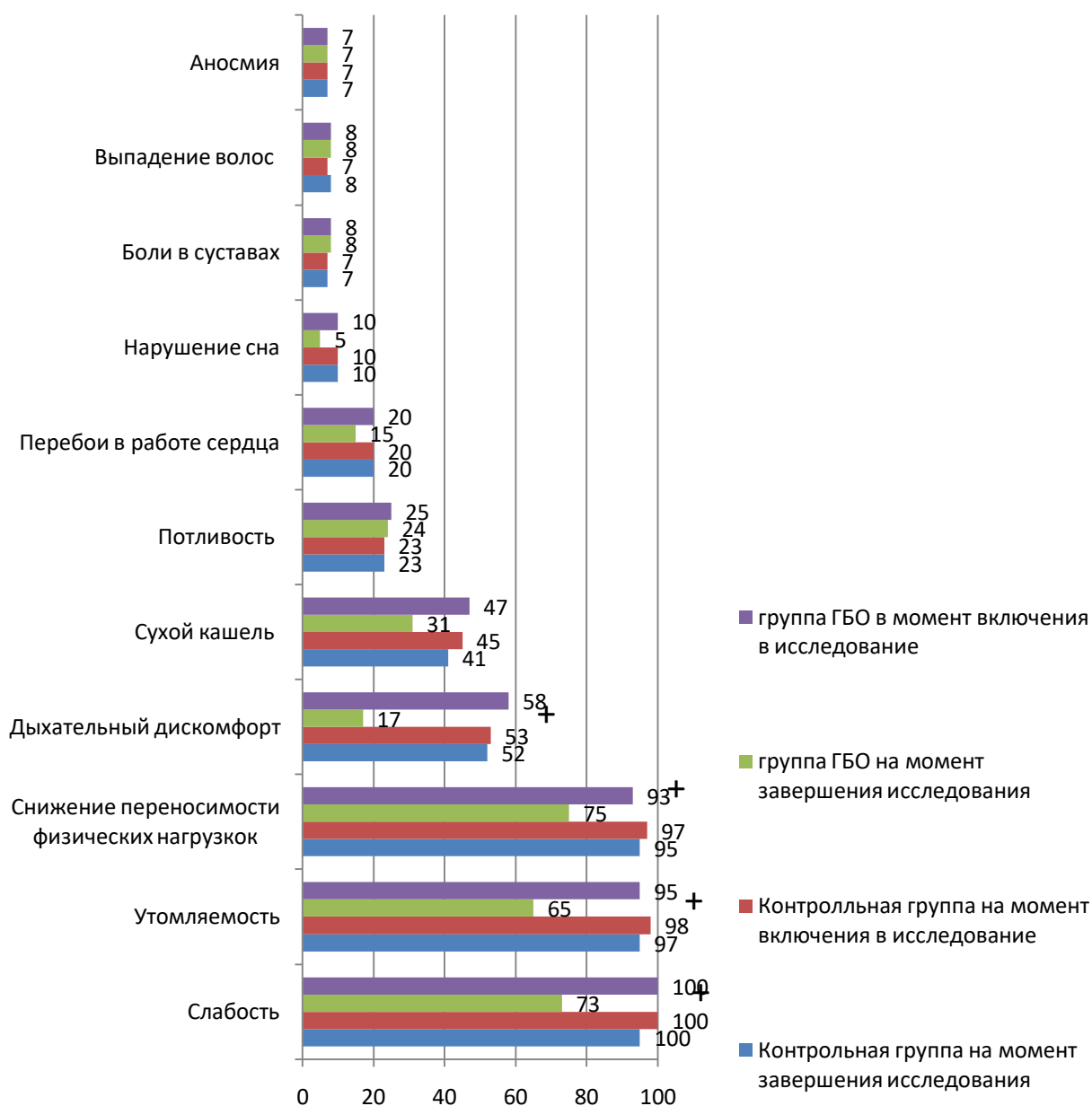


Рисунок 15 – Распространенность и динамика жалоб в процентах в обследуемых группах

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

На момент включения в исследование группа ГБО и контрольная группа были сопоставимы по жалобам на слабость ($p=0.797$), утомляемость ($p=0.723$), нарушение толерантности к физической нагрузке ($p=0.734$), дыхательный дискомфорт ($p=0.921$), сухой кашель ($p=0.897$), потливость ($p=0.923$), перебои в работе сердца ($p=0.911$), нарушение сна ($p=0.932$), боли в суставах ($p=0.934$), выпадение волос ($p=0.954$), аносмия ($p=0.945$).

По завершению исследования выявлена достоверная разница групп по некоторым жалобам. Жалобы на слабость, утомляемость, нарушение толерантности к физической нагрузке, дыхательный дискомфорт достоверно снижались в группе ГБО по завершению исследования ($p<0,001$), при попарном сравнении с контрольной группой $p<0.05$. Жалобы на сухой кашель, перебои в работе сердца, нарушение сна в группе ГБО имели тенденцию к снижению, по сравнению с контрольной группой, однако статистически не достоверную ($p>0,05$). Жалобы на потливость, боли в суставах, аносмию, выпадение волос были без динамики в группе ГБО и в контрольной группе ($p>0,05$).

Также проводилась оценка изменения выраженности некоторых жалоб после курса ГБО в сравнении с контрольной группой, данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнение выраженности жалоб на слабость, утомляемость, дыхательный дискомфорт, ощущение перебоев в работе сердца, одышки в группе ГБО и контрольной группе

Субъективные жалобы, средний балл	Группа ГБО (n=50)	Контрольная группа (n=20)	Попарный критерий Манна-Уитни, p *
1	2	3	4
Общая слабость на момент включение в исследование	3 [2,2;3,7]	2,75 [1,95;4,1]	0.345
Общая слабость по завершению исследования	1.6 [1.4;2.65] *	2.7 [1.9;4]	0.02*
Утомляемость на момент включение в исследование	2,8 [2;3.2]	2,75 [2.15;3.3] *	0.456

Продолжение Таблицы 23

1	2	3	4
Утомляемость исследование по завершению исследования	1.8 [1.4;2.65] *	2.65 [2; 3.2] *	0.01
Дыхательный дискомфорт на момент включения в исследование	1.9 [1.3;2.85]	1.9 [1.3;2.8]	0.435
Дыхательный дискомфорт по завершению исследования	1.2 [1;1.85] *	1.8 [1.25;2.8]	0.001*
Перебои в работе сердца в момент включения в исследование	1.7 [1.2;2.7]	1.7 [1.2;2.7]	0.876
Перебои в работе сердца по завершению исследования	1.4[1;2.6]	1.65 [1.1;2.7]	0.345
Балл одышки по шкале mMRC на момент включения в исследование	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [2.0; 3.0]	0.0983
Балл одышки по шкале mMRC по завершении. исследования	1.0 [1.0; 1.0]	2.0 [2.0; 2.0]	< 0.001*

Примечание. *- различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$

Как следует из таблицы 23, выраженность жалоб на слабость, утомляемость, дыхательный дискомфорт достоверно снижается в группе ГБО по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$). По окончании курса ГБО достоверно увеличивается процент пациентов, не предъявляющих данные жалобы. После сеансов ГБО максимальную выраженность в 4 и 5 баллов не поставил ни один пациент. В группе ГБО произошло снижение баллов на слабость на 47%, на дыхательный дискомфорт на 37 %.

Увеличилось количество пациентов, которые после курса ГБО не предъявляли жалобы на перебои в работе сердца, также уменьшилась выраженность данных жалоб, статистически значимого результата получено не было ($p = 0.06$).

После сеансов ГБО достоверно снижается балл одышки по шкале mMRC в группе ГБО и по сравнению с контрольной группой ($p < 0.05$).

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

Для оценки влияния ГБО на тревогу, депрессию и динамику соматических жалоб, оценивались результаты Гиссенского опросника соматических жалоб (таблица 24) и шкалы Гамильтона (рисунок 16).

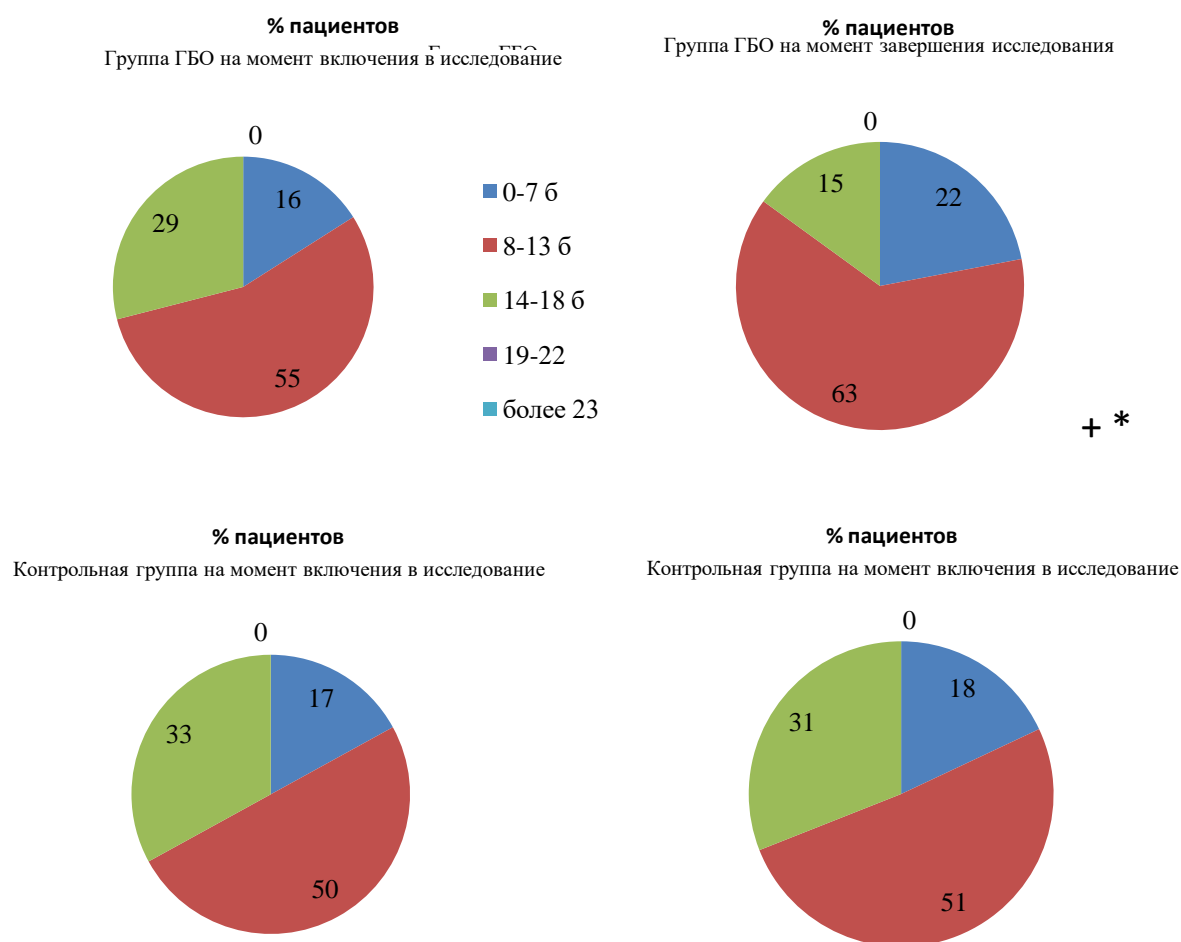


Рисунок 16 – Результаты динамики баллов шкалы Гамильтона (% соотношение пациентов в обследуемых группах)

Примечание. *- различия в сравнении с данными полученными на момент включения в исследование по W- критерий Уилкоксона при $p < 0.05$; + - различия с контрольной группой достоверны по критерию Манна-Уитни при $p < 0,05$

Как показано на рисунке 16, на момент включения в исследование группы были сопоставимы, по завершению исследования наблюдались достоверные отличия внутри группы ГБО (W- критерий Уилкоксона $p < 0.001$) и по сравнению с контрольной группой (критерий Манна-Уитни $p = 0.0091$). В группе ГБО произошло снижение общего балла по шкале Гамильтона с 10[6;13] до 8[4;10], в среднем на 20%. Мы наблюдаем переход из подгрупп с большим количеством баллов в подгруппы с меньшими значениями.

Таблица 24 – Результаты Гиссенского адаптированного опросника соматических жалоб в обследуемых группах

Виды жалоб, баллы	Группа ГБО	Контрольная группа	Попарный критерий Манна-Уитни, p *
Общее кол-во («Давление жалоб») на момент включения в исследование	20 ± 6	21 ± 5	0.876
Общее кол-во («Давление жалоб») по завершению исследования	15 ± 3 *	20 ± 5	< 0.001
Жалобы «Истощение» на момент включения в исследование	14.0 [12.0; 15.0]	15.0 [14.0; 17.0]	0.0721
Жалобы «Истощение» по завершению исследования	11.0 [9.0; 12.0] *	14.0 [14.0; 15.0]	< 0.001
Жалобы «Желудочные» на момент включения в исследование	1.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0],	0.236
Жалобы «Желудочные» по завершению исследования	1.0 [1.0; 2.25]	2.0 [1.0; 3.0],	0.162
Жалобы «Ревматические» на момент включения в исследование	2.0 [1.0; 4.0]	1.0 [1.0; 3.0],	0.2657
Жалобы «Ревматические» в момент завершения исследования	2.0 [1.0; 4.0]	1.0 [1.0; 3.0],	0.259
Жалобы «Сердечные» на момент включения в исследование	3.0 [1.5; 3.5]	2.0 [1.75; 3.0]	0.3902
Жалобы «Сердечные» по завершению исследования	2.0 [1.0; 3.0] *	2.0 [1.0; 2.25]	0.987

Примечание. *- различия в сравнении с данными полученными на момент включения в исследование по W- критерий Уилкоксона при $p < 0.05$

Как следует из таблицы 24, на момент включения в исследование группы были сопоставимы по сумме баллов и градации жалоб ($p > 0.05$), при завершении исследования выявлены достоверные отличия. Так по сумме (давлению) жалоб после курса ГБО отмечено достоверное отличие в динамике (W- критерий Уилкоксона при $p < 0.001$) и по сравнению с контрольной группой (попарный критерий Манна-Уитни $p < 0.001$). Снижение суммы баллов в группе ГБО происходит в основном за счет достоверного уменьшения жалоб «истощение» (попарный критерий Манна-Уитни $p < 0.001$ *). Также отмечено достоверное снижение баллов в подгруппе «сердечные» жалобы после курса ГБО (W- критерий Уилкоксона $p = 0,013$ *), без отличия при попарном сравнении групп. Желудочные и ревматические жалобы остались без изменений в обеих группах.

Динамика предъявляемых жалоб, а именно снижение слабости, утомляемости, дыхательного дискомфорта и одышки, тревоги, астенических проявлений, свидетельствует об эффективности применения гипербарической оксигенции по сравнению с контрольной группой.

3.3.2. Результат оценки теста 6-минутной ходьбы у пациентов в группе ГБО и контрольной группе

В таблице 25 отражены данные результата теста 6-минутной ходьбы. При применении теста 6-минутной ходьбы до и после завершения исследования оценивались сатурация кислорода методом пульсоксиметрии, ЧСС, количество пройденных метров за 6 минут, десатурация (изменение сатурации кислорода после прохождения дистанции за 6 минут).

Таблица 25 – Оценка результатов теста 6-минутной ходьбы в обследуемых группах

Параметры	Группа ГБО	Контрольная группа	Попарный критерий Манна-Уитни, p
Десатурация SpO₂ на момент включения в исследование, %	2.5 [2; 3]	2.5 [2; 3]	1
Дестаруация SpO₂ по завершению исследования, %	0 [0,0]*	2.5 [1.5; 3]	0,002*
▲ ЧСС после теста 6-минутной ходьбы на момент включения в исследования, мин	17.0 [16.25; 19.5]	18.5 [16.5; 19.75]	0.518
▲ ЧСС после теста 6-минутной ходьбы по завершению исследования, мин	4.0 [4.0; 5.0]*	19.0 [15.75; 20.0]	<0.001*
Дистанция на момент включения в исследование, м	450.5 [425.0; 475.0]	455.0 [433.75; 460.0]	0.970
Дистанция по завершению исследования, м	464.0 [445.0; 496.0]*	455.0 [436.5; 467.25]	0.307
▲ Дистанции по завершению исследования, м	17.5 [9.75; 21.5]	4.5 [2.5; 5.0]	0.001*

Как следует из таблицы 25, сатурация кислорода, ЧСС в момент включения в исследования до проведения теста 6 минутной ходьбы, дистанция и десатурация при попарном сравнении групп достоверно не отличалась ($p > 0.05$). После завершения исследования были выявлены достоверные отличия. Так десатурация в группе ГБО по завершению исследования достоверно ниже, чем в контрольной группе (попарный критерий Манна-Уитни $p = 0,002$). Изменение ЧСС, а именно увеличение после теста 6-минутной ходьбы достоверно ниже в группе ГБО по сравнению с контрольной группой (попарный критерий Манна-Уитни $p < 0.001$). В группе ГБО по завершению исследования при попарном сравнении с контрольной группой также достоверно увеличилась дистанция за

время проведения теста (попарный критерий Манна-Уитни $p=0.001^*$). Отмечена положительная динамика в дистанции по завершению исследования в группе ГБО (W-критерий Уилкоксона $p=0.002^*$), в среднем на 6%.

3.3.3. Результаты анализа выраженности гипоксии в обследуемых группах

С целью оценки влияния ГБО на выраженность гипоксии было проведено измерение сатурации кислорода методом пульсоксиметрии у пациентов в периоде Long-COVID в момент включения в исследование, после 5, 10 сеансов ГБО и по завершению исследования, данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Анализ динамики сатурации кислорода в группе ГБО и контрольной группе на протяжении исследования

Значение сатурации кислорода, %	Группа ГБО N=50	Контрольная группа N=20	Попарный критерий Манна-Уитни, p
SpO2(%) в момент включения в исследование	96.0 [95.0; 97.0]	96.0 [94.0; 97.0]	0.1803
SpO2(%) после 5 сеансов ГБО	97.0 [96.0; 97.5] *	97.0 [95.0; 97.0]	0.2492
Прирост SpO2 после 5 сеанса ГБО	1.0 [1.0; 1.0]	0.0 [0.0; 1.0]	0.058
SpO2 после 10 сеансов ГБО	98.0 [97.0; 98.0] *	96.0 [95.0; 97.0]	< 0.001
Прирост после 10 сеанса ГБО	2.0 [1.0; 2.0]	0.0 [0.0; 1.0]	< 0.001
SpO2(%) по завершению исследования	98.0 [98.0; 99.0] *	96.0 [95.0; 97.0]	< 0.001
Дельта роста SpO2 после 15 сеанса	2.0 [2.0; 3.0]	0.0 [0.0; 1.0]	< 0.001

Примечание. + расчет от момента включения в исследование; *- различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p<0,05$

Как следует из таблицы 26, сатурация кислорода, измеряемая методом пульсоксиметрии на момент включения в исследование, была сопоставима между группами ($p>0.05$). По завершению исследования отмечено достоверное увеличение данных показателей в группе ГБО с 96.0 [95.0; 97.0] до 98.0 [98.0; 99.0]. В контрольной группе тенденцию к увеличению с 96.0 [94.0; 97.0] до 96.0 [95.0; 97.0], однако при попарном сравнении результатов выявлено достоверное отличие, с преобладанием результата в группе ГБО ($p<0.001^*$). При сравнении результатов контрольной группы по завершению исследования и изменением сатурации кислорода после 5 сеанса достоверного отличия между группами выявлено не было ($p=0.2492$). Однако прирост сатурации кислорода был достоверно выше у группы ГБО, чем в контрольной группе 1.0 [1.0; 1.0] и 0.0 [0.0; 1.0], соответственно. При сравнении результатов контрольной группы по завершению исследования и группы ГБО после 10 сеанса, выявлено достоверное отличие между группами ($p<0.001$). Дельта изменения сатурации кислорода в группе ГБО после 10 сеанса и по завершению исследования достоверно выше по сравнению с контрольной группой ($p<0.001^*$). В группе ГБО по завершению исследования у 90% пациентов наблюдалось повышение сатурации кислорода более 97%.

Для определения влияния возраста, пола, ИМТ, процента поражения легочной ткани на снижении гипоксии при лечении ГБО, были проведены корреляционные связи, данные указаны в таблице 27.

Таблица 27 – Корреляционные взаимоотношения прироста сатурации кислорода с некоторыми параметрами (* $p<0.05$)

Параметры	SpO2 после 5 сеанса ГБО	SpO2 после 10 сеанса ГБО	SpO2 по завершению исследования.
1	2	3	4
Пол	$R_s=0.08,$ $p=0.39$	$R_s=0.16,$ $p=0.012$	$R_s=0.0017,$ $p=0.98$
Возраст	$R_s=-0.221,$ $p=0.005^*$	$R_s=-0.305,$ $p=0.002^*$	$R_s=-0.253,$ $p=0.019^*$

Продолжение Таблицы 27

1	2	3	4
ИМТ	$R_s=-0.39,$ $p=0.0018^*$	$R_s=-0.27,$ $p=0.03^*$	$R_s=-0.37,$ $p=0.005^*$
Кол-во суток от возникновения первых симптомов	$R_s=-0.22,$ $p=0.02^*$	$R_s=-0.3,$ $p=0.75$	$R_s=-0.04,$ $p=0.67$
Процент поражения легочной ткани	$R_s=-0.53,$ $p=0.0^*$	$R_s=-0.46,$ $p=0.0^*$	$R_s=-0.48,$ $p=0.0^*$
ЖЕЛ%	$R_s=0.25,$ $p=0.04^*$	$R_s=0.22,$ $p=0.08$	$R_s=0.3,$ $p=0.02^*$
DLCO%	$R_s=0.32,$ $p=0.009^*$	$R_s=0.35,$ $p=0.007^*$	$R_s=0.37,$ $p=0.01^*$
LCI%	$R_s=-0.11,$ $p=0.45$	$R_s=-0.09,$ $p=0.53$	$R_s=0.2,$ $p=0.6$

Как следует из таблицы 27, была установлена обратная корреляционная связь повышения сатурации кислорода после 5, 10 и 15 сеансов ГБО с возрастом, ИМТ, процентом поражения легочной ткани. Установлена прямая корреляционная связь с ЖЕЛ%, DLCO%. Так же установлена обратная связь между количеством суток от момента возникновения первых симптомов и сатурацией кислорода после 5 сеанса ГБО, далее достоверной связи не наблюдается. Не установлена достоверная корреляционная связь повышение сатурации кислорода с полом пациентов на всех этапах измерения.

В связи с этим ГБО является эффективным методом в устранении гипоксии. Учитывая полученные данные, стоит отметить, что сеансов ГБО должно быть не менее 10.

3.3.4. Результаты сравнительной оценки динамики показателей, характеризующих респираторную функцию, в группе применения ГБО и контрольной группе

Для оценки влияния ГБО на респираторные функции, проведен анализ результатов пробы Штанге, спирометрического исследования, диффузионной

способности легких и неравномерности легочной вентиляции методом множественного дыхания.

Таблица 28 – Показатели, характеризующие респираторную функцию в группе применения ГБО и контрольной группе

Показатели	Группа ГБО	Контрольная группа	Попарный критерий Манна-Уитни, р
1	2	3	4
Проба Штанге на момент включения в исследование, с	35.0 [30.0; 44.0]	32.0 [28.0; 40.0]	0.281
Проба Штанге по завершению исследования, с	38.0 [35.0; 50.5]*	32.0 [29.0; 41.0]	< 0.001
ЖЕЛ% на момент включения в исследование	90.0 [76.0; 100.0]	90.0 [82.0; 98.5]	0.7285
ЖЕЛ% на момент завершения исследования.	95.0 [86.5; 106.0]*	89.0 [82.5; 100.5]	0.2822
Прирост ЖЕЛ%	6.0 [2.0; 10.0]	0.0 [-0.5; 2.0]	0.0011
ОФВ1% момент включения в исследование	95.0 [86.0; 100.0]	92.0 [91.0; 96.0]	0.5837
ОФВ1% на момент завершения исследования	97.0 [87.0; 103.0]*	93.0 [90.0; 97.0]	0.2078
Прирост ОФВ1%	2.0 [-2.0; 5.75]	0.0 [-1.0; 2.0]	0.7153
Индекс Тиффно в момент включения пациентов в исследование	79.75 [74.48; 84.18]	78.75 [73.35; 85.3]	0.9101
Индекс Тиффно в момент включения пациентов в исследование	79.0 [73.08; 82.75]	79.5 [77.85; 82.9]	0.5503
DLCO% на момент включения в исследование	79.0 [63.0; 90.0]	74.0 [66.0; 85.75]	0.7197
DLCO% на момент завершения исследования.	83.5 [68.0; 95.0]*	74.5 [67.25; 85.25]	0.2433

Продолжение Таблицы 28

1	2	3	4
Прирост DLCO%	4.5 [1; 11.0]	0.0 [-2.0; 1.0]	0.0078
Va% на момент включения в исследование	83.0 [77.0; 88.0]	83.5 [81.0; 89.0]	0.4577
Va% по завершению исследования	85.0 [79.0; 91.5]	84.5 [82.0; 90.75]	0.9325
Прирост Va%	4.0 [1.0; 6.0]	2.0 [1.0; 3.75]	0.2233
DLCO/Va% на момент включения в исследование	91.0 [79.0;105.0]	84.5 [79.0; 91.25]	0.3239
DLCO/Va% по завершению исследования	92.0 [83.5;105.5]	85.5 [71.75; 94.5]	0.1702
LCI% на момент включения в исследование	122.0 [108.0; 134]	114.0 [105.25; 125.25]	0.4539
LCI% по завершению исследования	109.5 [100.55; 120.0]*	118.5 [105.0; 136.25]	0.2532
Изменение LCI%	-5.0 [-15.5; 6.25],	1.0 [-6.75; 10.25]	0.2027

Примечание. *- различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$

Как следует из таблицы 28, результаты пробы Штанге, ЖЕЛ%, ОФВ1%, индекса Тиффно, DLCO%, LCI% были в группе ГБО и контрольной группе были сопоставимы на момент включения в исследование.

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

ЖЕЛ в процентах от должных величин достоверно увеличивалась в группе ГБО в динамике и при сравнении с контрольной группой (Попарный критерий Манна-Уитни $p < 0.001$). При попарном сравнении прироста ЖЕЛ% между группами наблюдается достоверное отличие, с преобладанием в группе ГБО

($p=0.0011$). В группе ГБО так же отмечено повышение процентного отношения пациентов после завершения исследования, где ЖЕЛ более 80% по сравнению с моментом включения в исследование, также отмечено, что ЖЕЛ выросла у 80% пациентов, в среднем на 6%. ОФВ за 1 секунду в процентах от должных величин достоверно увеличился в группе ГБО на момент завершения исследования, без достоверного отличия с контрольной группой при попарном сравнении. Стоит отметить, что индекс Тиффно в группе ГБО был ниже 70% у 8% пациентов в момент включения в исследования, и в момент завершения исследования у этих же пациентов. По показателям пиковых скоростей (МОС25, МОС50, МОС75) группы были сопоставимы ($p>0.05$). При анализе изменений как внутри группы ГБО и контрольной группы, так и при попарном сравнении отличий выявлено не было ($p>0.05$).

Для оценки динамики диффузионно–альвеолярных способностей легких после курса ГБО вычислялись показатели диффузионной способности легких методом единичного вдоха по монооксиду углерода, альвеолярные объемы и индекс легочного клиренса методом множественного дыхания.

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

При оценке динамики альвеолярной вентиляции в момент включения в исследование показатели были сопоставима между группами. На выходе из исследования внутри группы ГБО выявлен достоверный прирост $V_a(L)$, $V_a\%$, без достоверной разницы между группами. При этом увеличение $V_a\%$ в группе ГБО по завершению исследования наблюдалось у всех пациентов: до 10% - 91%, до 20% - у 9% пациентов.

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

При корреляционном анализе отмечено, что прирост DLCO%, Va%, имеют обратную корреляцию с количеством суток от момента возникновения первых симптомов ($R_s=-0.3295$ $p=0.0464$, $R_s=-0.6057$ $p=0.0001$). Прирост DLCO% обратно коррелирует с ИМТ ($R_s=-0.31$, $p=0.045$). Прирост DLCO% обратно коррелирует с процентом поражения легочной ткани на момент острой инфекции ($R_s=-0.32$, $p=0.048$).

Учитывая анализ динамики респираторных показателей, можно сделать вывод о существенном вкладе ГБО в процесс улучшения функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких.

3.3.5. Результаты оценки функции сердечно-сосудистой системы у пациентов в периоде Long-COVID в группе применения ГБО и контрольной группе

В ходе исследования для оценки функций сердечно-сосудистой системы у пациентов в периоде Long-COVID эхокардиографическое исследование и холтеровское 24-часовое мониторирование ЭКГ, данные представлены в таблицах 29 и 30.

Таблица 29 – Результаты ЭХО-КГ пациентов в обследуемых группах

Параметры	Группа ГБО	Контрольная группа	Попарный критерий Манна-Уитни, р *
ФВ% на момент включения в исследования	57.5 [52.0;62.0]	57 [52.0;62.0]	0.899
ФВ% по завершению исследования	57.5 [52.0;62.0]	57.5 [52.0;62.0]	0.921
Толщина стенки ЛЖ в диастолу, мм на момент включения в исследование	12 [0.8;1.3]	12.3 [0.8;1.3]	0.921
Толщина стенки ЛЖ в диастолу, мм по завершения исследования	12 [0.85;1.3]	12 [0.8;1.3]	0.893
МЖП, мм на момент включения в исследовании	10.5 [0.8;1.25]	10.5 [0.8;1.25]	0.896
МЖП, мм по завершения исследования	10.3 [0.75;1.25]	10.8 [0.8;1.3]	0.854
ЛП, мм на момент включения в исследования	3.4 [3.0;3.7]	3.4 [3.0;3.7]	0.789
ЛП, мм по завершению исследования	3.4 [3.0;3.7]	3.4 [3.0;3.7]	0.876
ПЖ, мм на момент включения в исследования	2.8 [2.6;3.1]	2.7 [2.6;3.1]	0.783
ПЖ, мм по завершению исследования	2.8 [2.5;3.1]	2.75 [2.65;3.15]	0.876

Как следует из таблицы 28, основные показатели эхокардиографического исследования на момент включения в исследования были сопоставимы, по завершению исследования достоверных отличий в динамике, так и при сравнении с контрольной группой выявлено не было.

Таблица 30 – Результаты холтеровского 24-часового мониторинга ЭКГ у пациентов в обследуемых группах

Показатели	Группа ГБО	Контрольная группа	Попарный критерий Манна-Уитни, р *
1	2	3	4
Дневная средняя ЧСС в минуту на момент включения в исследование, уд	77.0 [72.0; 82.0]	83.0 [77.0; 86.0]	0.086

Продолжение Таблицы 30

1	2	3	4
Дневная средняя ЧСС по завершению лечения	72.0 [68.0; 75.0]*	84.0 [80.5; 86.0]	0.068
Ночная средняя ЧСС в минуту на момент включения в исследование	63.0 [56.0; 67.0]	65.0 [59.5; 68]	0.273
Ночная средняя ЧСС по завершению лечения	62.0 [57.0; 64.0]*	64.0 [60.5; 67]	0.75
Циркадный индекс в момент включения в исследование	1.21 [1.17; 1.29]	1.23 [1.14; 1.3]	0.9583
Циркадный индекс по завершению исследования	1.26 [1.25; 1.3]	1.24 [1.18; 1.29]	0.9303

Примечание. *- различия в сравнении с данными, полученными на этапе включения в исследования достоверны по W-критерий Уилкоксона при $p < 0,05$

Как следует из таблицы 30, результаты представленных показателей были сопоставимы на момент включения в исследования в обследуемых группах.

По завершению исследования отмечено достоверное снижение среднедневной и ночной ЧСС в группе ГБО ($p < 0.05$).

Анализируя результаты циркадного индекса, отмечена тенденция к восстановлению циркадного индекса (более 1,24) после курса ГБО у 50% ($n=7$) пациентов с исходно низкими показателями. В контрольной группе циркадный индекс вернулся к нормальным значениям у 2 пациентов.

По результатам наджелудочковых и желудочковых экстрасистол группы на момент включение в исследование были сопоставимы ($p=0.467$, $p=0.532$, соответственно). В группе ГБО у всех пациентов были выявлены НЖЭ, в контрольной группе - у 90% пациентов. По завершению лечения в группе ГБО НЖЭ регистрировались у 83%, при этом выявлено достоверное снижение НЖЭ в количестве более 100 за время измерения (W-критерий Уилкоксона $p=0.045$), без разницы с контрольной группой.

ЖЭ были зарегистрированы у 93% пациентов из группы ГБО и у 90% из контрольной группы. После завершения исследования ЖЭ в группе ГБО были

выявлены у 76% пациентов. В контрольной группе достоверного изменения количества ЖЭ не наблюдалось.

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

Анализируя эффекты, оказываемы ГБО на сердечно-сосудистую систему, отмечено снижение тахикардии, отмечена тенденция к снижению количества желудочковых экстрасистол, по данным холтеровского мониторирования ЭКГ.

3.3.6. Влияние ГБО на показатели кроветворения, коагуляции, воспаления, липидного спектра

Для оценки влияния ГБО на показатели кроветворения, коагуляции, воспаления, липидного спектра производился ряд лабораторных исследований, данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Динамика лабораторных показателей на фоне применения ГБО в период Long-COVID

Показатели	Группа ГБО	Контрольная группа	Попарный критерий Манна-Уитни, р
1	2	3	4
Лейкоциты – 109/л на момент включения в исследование	5.04 [4.5; 6.02]	5.6 [4.5; 8.0]	0.1817
Лейкоциты – 109/л на момент включения в исследование	5.04 [4.5; 6.02]	5.6 [4.5; 8.0]	0.1817
Лейкоциты – 109/л по завершению исследования	5.11 [4.6; 6.36]	5.9 [4.9; 7.39]	0.324

Продолжение Таблицы 31

Эритроциты 1012/л в момент включения в исследование	4.49 [4.27; 4.72]	4.56 [4.46; 4.73]	0.5954
Эритроциты 1012/л по завершению исследования	4.4 [4.29; 4.56]	4.54 [4.43; 4.67]	0.168
Тромбоциты 1012 /л на момент включения в исследование	243 [198; 320]	220 [201; 310]	0,654
Тромбоциты 1012 /л по завершению исследования	223 [202; 314]	218 [221; 345]	0.765
Гемоглобин г/л в момент включения в исследование	136.0 [128.25;144.5]	135.0 [130.0;136.0]	0.5965
Гемоглобин г/л по завершению исследования	132.5 [128.5; 141.5]	137.0 [132.0;142.0]	0.671
СОЭ мм/ч	8.5 [7.0; 12.0]	7.0 [4.0; 8.0]	0.2841
СОЭ мм/ч	9.0 [5.0; 11.75]	5.0 [4.0; 9.0]	0.209
Общий белок, г/л на момент включения в исследование	78.0 [74.0; 79.0]	72.0 [70.0; 76.0]	0.0658
Общий белок, г/л по завершению исследования	76.0 [72.0; 78.0],	74.0 [72.0; 75.0]	0.223
Креатинин мкмоль/л на момент включения в исследование	87.0 [74.0; 95.0]	78.0 [67.0; 81.6]	0.3022
Креатинин мкмоль/л по завершению исследования	85.0 [74.0; 90.0],	75.0 [71.6; 82.0]	0.4811
АЛТ Ед\л на момент включения в исследование	26.4 [23.0; 39.0]	24.0 [17.5; 46.0]	0.5706
АЛТ Ед\л по завершению исследования	23.0 [20.0; 34.5] *	23.0 [20.0; 30.0]	0.526
АСТ Ед\л на момент включения в исследование	24.1 [19.3; 34.5]	18.0 [16.0; 30.0]	0.3074
АСТ Ед\л по завершению исследования	22.0 [20.0; 26.65]*	23.0 [16.0; 32.0]	0.896
Д-димер, нг /мл на момент включения в исследования	435.5 [322.75;603.75]	373.0 [240.0;456.0]	0.1298

Продолжение Таблицы 31

Д-димер, нг /мл по завершению исследования	379.5 [239.5; 460.0]*	367.0 [240.0;448.0]	0.6164
Общий холестерин, ммоль/л на момент включения в исследования	5.7 [4.85; 6.4]	4.5 [4.19;5.16],	0.0436
Общий холестерин, ммоль/л по завершению исследования	5.3 [4.6; 5.9]	4.89 [3.85; 5.15]	0.0810
ЛПВП ммоль/л в момент включения на исследование	1.3 [1.06; 1.63]	1.25 [1.01; 1.34]	0.3584
ЛПВП ммоль/л по завершению исследования	1.35 [1.1; 1.7]	1.31 [0.93; 1.37]	0.173
ЛПНП ммоль/л в момент включения в исследование	3.3 [2.7; 4.01]	3.17 [2.4; 3.58]	0.5610
ЛПНП ммоль/л по завершению исследования	3.29 [2.83; 4.08]	3.35 [2.25; 3.45]	0.504
ЛПОНП ммоль/л в момент включения в исследование	0.77 [0.48; 0.92]	0.62 [0.41; 0.92],	0.5713
ЛПОНП ммоль/л по завершению исследования	0.6 [0.46; 0.91]	0.66 [0.34; 0.7]	0.2979
Ферритин на момент включения в исследование выше (240нг/мл у мужчин и 120нг/мл у женщин)	55%	49%	0.596
Ферритин на момент завершения исследования выше 240нг/мл у мужчин и 120нг/мл у женщин)	35%	45%	0.567
Церулоплазмин г/л в момент включения в исследование	0.3 [0.29; 0.32]	0.3 [0.28; 0.33]	0.899
Церулоплазмин г/л по завершению исследования	0.3 [0.29; 0.32]	0.29 [0.28; 0.31]	0.473

Как следует из таблицы 31, при попарном сравнении по лабораторным показателям группы были сопоставимы в момент включения в исследования и по завершению исследования уровень показателей остался без существенной динамики.

Побочных явлений в ходе исследования при применении ГБО в отношении органов и систем выявлено не было.

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

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Вспышки инфекционных заболеваний значительно повлияли на жизнь населения планеты, и представляют угрозу для здоровья людей в настоящее время [55]. В XXI веке человечество столкнулось со свиным гриппом H1N1 (2009 г.), вирусом Эбола (2013 г.), вирусом Зика (2015 г.), а также с тремя вспышками коронавирусной инфекции: в 2003 году – SARS-CoV-1 (тяжелый острый респираторный синдром), в 2012 году – MERS-CoV (ближневосточный респираторный синдром) и в конце 2019 года вызванная вирусом SARS-CoV-2, которая стала самой масштабной.

С появлением новых инфекционных заболеваний для оптимизации лечения, профилактики, снижения смертности населения применяется опыт, наработанный после прошлых вспышек заболеваний. Так, например, после вспышек SARS-CoV-1 и птичьего гриппа (H5N1), в 2009 году при выявлении вируса H1N1, медицинское сообщество было в стадии готовности, и во многом благодаря гигиеническим мероприятиям, изоляции инфицированных лиц вспышка была сдержана [83]. В пандемию коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 при разработке вакцин использовались аденовирусные вектора, как, например, в вакцине против Эболы, которые вызывают устойчивые трансгенные антигенспецифичные и/или гуморальные иммунные реакции [79]. Так же опыт лечения SARS-CoV и MERS-CoV противовирусными препаратами, например, лопинавиром применялся при пандемии Sars-CoV-2 [56].

С начала пандемии коронавирусной инфекции произошли изменения во многих сферах жизнедеятельности человека, особенно, в здравоохранении. Медицинское сообщество столкнулась с множеством проблем, модернизацией, и реализацией новых решений [105]. Кроме профилактики и лечения острой коронавирусной инфекции, до сих пор актуальным является проблема ведения пациентов в периоде Long-COVID. Публикуется все больше данных, указывающих на изменения, происходящие с реконвалесцентом, даже в

отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции [13, 17, 22, 24, 28, 42, 120]. Очевидным является то, что потребуются многолетний опыт наблюдения за пациентами после коронавирусной инфекции, чтобы в полном объеме понять связанные с ней последствия.

Примерно у каждого пятого пациента, получившего амбулаторное лечение, сохраняются определенные симптомы спустя 5 недель после начала заболевания, чаще всего – астения, кашель и головная боль [16, 121]. По разным данным показано, что признаки Long-COVID, у пациентов после стационарного лечения, сохраняющиеся спустя 60 дней, выявляются с частотой 32,6-87% [63, 157]. Известно, что симптомы Long-COVID разнообразны, могут затрагивать любые системы организма. В настоящее время описано более 50 вариантов клинических проявлений Long-COVID [128].

Подход к ведению пациентов в периоде Long-COVID должен быть персонифицированным и учитывать особенности клинической симптоматики. Важным также является и обозначение тех критериев, в острый период, которые в дальнейшем могут ухудшить течение периода Long-COVID. Несмотря на то, что уже появились методические рекомендации по ведению пациентов с Long-COVID инфекцией, многие включенные традиционные реабилитационные методы до сих пор не получили подтверждение эффективности и безопасности в условиях коронавирусной инфекции и ее последствий [24].

Проведенное нами исследование имело целью определить предикторы неблагоприятного течения Long-COVID и возможного повышения эффективности лечения пациентов в данный период на основе применения гипербарической оксигенации и нормобарической оксигенации с использованием гелия в качестве газоразбавителя кислорода. Это было связано не только с известным клинико-прогностическим значением перенесенной коронавирусной инфекции, но и с необходимостью скорейшего возвращения к труду специалистов с уникальными компетенциями.

На 1 этапе исследования нами был проведен анализ клинической характеристики пациентов, выделены наиболее распространенные субъективные

симптомы и нарушения, а также ассоциированные с ними факторы. Анализируя результаты обследования группы пациентов в период Long-COVID, показано, что самой распространенной сопутствующей патологией явились сердечно-сосудистые заболевания, а именно артериальная гипертензия. Часто неконтролируемая, в период реконвалесценции с периодами гипотензии, с гипертоническими кризами, требующими увеличения дозы или добавление новой группы препаратов к привычному лечению. Второй по распространенности среди коморбидной патологии была ишемическая болезнь сердца, третьей – сахарный диабет 2 типа. Важно отметить, что средний ИМТ у данной группы пациентов был повышен и составлял 29,5 кг/м², с преобладанием абдоминального типа ожирения. Полученные данные схожи с опубликованными данными Регистра «АКТИВ» [43].

Результаты по анализу жалоб, полученные в ходе исследования, схожи с большинством публикаций [62, 128, 154]. Жалобы носят разнообразный характер. Слабость, утомляемость, нарушение переносимости физических нагрузок были самыми распространенными жалобами, которые присутствовали у более 90% пациентов. Почти у половины пациентов встречался сухой кашель и дыхательный дискомфорт. Менее чем у 25% пациентов наблюдались перебои в работе сердца, аносмия, потливость, нарушение сна, суставные боли.

Было установлено, что пациенты женского пола предъявляли больше жалоб, а именно на слабость, перебои в работе сердца и суставные боли. Данные согласуются с иранскими и английскими исследователями [119, 152]. Кроме этого, возрастные пациенты также предъявляли жалобы на суставные боли, связанные, вероятно, больше с сопутствующей патологией. Выявлено нарастание жалоб на слабость у пациентов с повышенной массой тела (25-29,9 кг/м²) по сравнению с пациентами с ИМТ менее 25 кг/м². Мы не получили связи жалоб на слабость, утомляемость, дыхательный дискомфорт с тяжестью протекания острой инфекции (с процентом поражения легочной ткани по данным КТ). Это следует учитывать при выборе реабилитационных программ и ведении пациентов в ранний период Long-COVID инфекции. Исследователями

из Ирландии также отмечена данная особенность, и подчеркнута важность раннего выделения группы для изучения и дальнейшего лечения [135, 155].

Жалобы на одышку после перенесения коронавирусной инфекции – частая проблема, продолжающая в период Long-COVID [119].

В ходе нашего исследования мы выяснили, что жалобы на одышку по шкале mMRC более 1 балла встречались у 63% пациентов. Была продемонстрирована корреляционную связь с процентом поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции, возрастом и ИМТ пациентов ($p < 0.05$). Одышка также усугубляет течение тревоги, депрессии, проявление соматических жалоб ($p < 0.05$), усиливается с возрастом пациентов ($p < 0.05$). В генезе одышки, вероятно, участвуют несколько механизмов: гипоксия, как за счет поражения ткани легкого, так и за счет гипервентиляции, вызванной метаболической обратной связью через скелетные афферентные волокна. В публикации Клауса Вайта приведена параллель возникновения одышки при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости, в виде вегетативной дисфункции и нарушения энергетического состояния скелетных мышц. Механизм образует порочный круг накопления внутриклеточного кальция за счет избытка внутриклеточного натрия по средствам NHE1 в сочетании с нарушением активности $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ АТФазы}$ и внутриклеточным ацидозом [114].

Проведя многофакторный регрессивный анализ, нами были отмечены факторы, которые ассоциированы с одышкой по шкале mMRC более 1 балла:

Индекс массы тела более 27,4 кг/м² увеличивает шанс в 4,95 раза.

Объем поражения легочной ткани более 57% в момент острой коронавирусной инфекции увеличивает шанс в 34 раза.

Сатурация кислорода в острый период заболевания менее 95,8% увеличивает шанс в 3,67 раза.

Снижение сатурации кислорода менее 98% было зафиксировано у 96% пациентов. Проведя многофакторный регрессивный анализ, нами были отмечены факторы, которые ассоциированы со снижением сатурации кислорода менее 98% в период Long-COVID:

- возраст старше 47 лет увеличивает шанс в 43 раза;
- ИМТ более 26,6 кг/м² увеличивает шанс в 13,3 раза.

Сатурации кислорода в момент острой инфекции менее 95 % в 54 раза увеличивает шанс снижения сатурации кислорода менее 96% в период Long-COVID.

Объем поражения легочной ткани более 57 % в момент острой коронавирусной инфекции увеличивает шанс в 34 раза.

Кроме этого, выявлена достоверная корреляционная связь сатурации кислорода в периоде Long-COVID и жалоб на одышку ($R_s = -0.5$, $p = p < 0,0001$).

У возрастных пациентов больше частота встречаемости сопутствующей патологии, так в нашем исследовании у пациентов старше 63 лет наблюдалось больше сердечно-сосудистых заболеваний ($p = 0.04$), это может приводить к усугублению гипоксии. Повышение ИМТ и ожирения, в свою очередь повышают потребность в кислороде и снижают экскурсию грудной клетки за счет жировых отложений [45].

Анализируя респираторные показатели пациентов в период Long-COVID, мы выявили рестриктивные изменения по данным спирометрии у 21 % пациентов, обструктивные изменения у 6 % пациентов. При этом показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) был снижен у 53 % пациентов, а показатель, отражающий неравномерность легочной вентиляции, – у 54 % пациентов.

В ходе исследования, анализируя данные спирометрии у пациентов с Long-COVID, выявлен ряд особенностей. В общей группе медиана жизненной емкости легких в процентах от должных величин была в пределах нормативных значений 90.0 [78.0; 100.0]. С ЖЕЛ% менее 80%, ассоциированы возраст старше 64 лет и процент поражения легочной ткани по данным КТ более 57%. Кроме этого, при снижении жизненной емкости легких происходит снижение сатурации кислорода. Объем форсированного выдоха за одну секунду был ниже у пациентов с большим процентом поражения легочной ткани по данным КТ, а также у пациентов с более выраженной слабостью. Учитывая данный факт,

вероятнее всего, снижение объема форсированного выдоха за одну секунду может быть обусловлено слабостью дыхательной мускулатуры после перенесения коронавирусной инфекции.

Анализируя снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода в процентах от должных величин (DLCO%) менее 80% отмечена ассоциация с повышением процента поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции более 37. К тому же снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) определяет жалобы на одышку ($R_s = -0.36$, $p = 0.005^*$) и сатурацию кислорода ($R_s = 0.31$, $p = 0.01^*$).

При анализе неравномерности легочной вентиляции, используя показатель индекса легочного клиренса в процентах от должных величин (LCI%) было установлено, что его повышение ассоциировано с более старшим возрастом, с более большим поражением легочной ткани по данным КТ, более высоким ИМТ и с увеличением балла одышки по шкале mMRC.

Показатель пробы Штанге, отражающий функцию внешнего дыхания и характеризующий устойчивость к гипоксии, имеет ряд особенностей. Так снижение показателя ассоциировано с большим процентом поражения легочной ткани по данным КТ и с повышением ИМТ от 28,9 кг/м².

Рядом авторов также описано преобладание функциональных нарушений в виде снижения диффузионной способности легких и связи с процентом поражения легочной ткани [13]. Эти данные необходимо учитывать при обследовании пациентов в периоде Long-COVID, когда результаты спирометрического исследования могут быть без существенных изменений, в отличие от измерения диффузионной способности легких [68].

Мы получили схожие данные по взаимосвязям степени поражения легочной ткани с показателями спирометрии, диффузионной способности легких, которые были получены в острый период коронавирусной инфекции SARS-CoV [78]. Анализируя показатели сердечно-сосудистой системы в период Long-COVID, обращает на себя внимание склонность к тахикардии, а также снижение циркадного индекса менее 1,24 у 56% пациентов. Данные могут

указывать на действие адренергических составляющих после перенесения вирусной инфекции [148]. Кроме этого, мы не выявили связи этих изменений с тяжестью протекания острой фазы заболевания, что согласуется с данными других исследователей [24]. При анализе липидного спектра мы выявили повышение ЛПНП выше 3 ммоль/л у 70% пациентов.

Long-COVID характеризуется многообразием симптомов и особенностей, связанных с путем проникновения, персистирования вируса и его действием на организм по завершению острой фазы заболевания. Сохраняющиеся в периоде Long-COVID гипоксия, одышка, кашель, дыхательный дискомфорт, астенические проявления, а также сопровождающие их снижение диффузионной способности легких, функциональные респираторные и сердечно-сосудистые изменения, приводят к трудностям возвращения пациентов в социум и привычной жизни, к снижению трудоспособности. Все это требует терапевтического вмешательства, что обуславливает актуальность поставленной в исследовании цели оценить эффекты применения гипербарической оксигенации и ингаляций кислородно-гелиевой смеси у таких пациентов.

Во время госпитализации у пациентов с новой коронавирусной инфекцией предпринимались попытки использования гипербарической оксигенации. Есть ряд публикаций, где авторами были отмечены положительные эффекты применения ГБО и ингаляций КГС в стационаре и в периоде после острой фазы коронавирусной инфекции [10, 108, 174, 181].

В исследованиях отмечено увеличение оксигенации, уменьшение одышки у данных пациентов, улучшение общего самочувствия, снижение процента перевода пациентов на ИВЛ.

Не исключая априори возможности токсического действия, сопутствующего образованию активных форм кислорода, сопровождающегося дополнительным повреждением сурфактанта и аэрогематического барьера, что при длительном воздействии вызывает, в исследовании были использован «мягкий режим» при сатурации 1,4 АТА, при давлении изопрессии 40 минут, компрессии и декомпрессии по 10 минут. При лечении ингаляции КГС,

учитывая уникальные свойства гелия, дыхательная среда состояла из газовой смеси 70% гелия и 30% кислорода, при нагревании до 80° С на выходе из теплообменника аппарата, способствуя повышению термонейтрального диапазона для человека.

Обобщая результаты, полученные в ходе исследования, мы отметили, что гипербарическая оксигенация имеет более высокую терапевтическую эффективность в периоде Long-COVID по сравнению с ингаляциями кислородно-гелиевой дыхательной смеси.

После лечения (как на 2, так и на 3 этапе исследования) с применением гипербарической оксигенации группы достоверно отличались от контрольной группы.

В группе с применением гипербарической оксигенации выявлено достоверное снижение жалоб на слабость на 27%, дыхательный дискомфорт на 36%, снижение симптомов тревоги и депрессии на 20%, снижение балла одышки по шкале mMRC и снижение пациентов, которые не предъявляют данные жалобы на 50%. При этом дельта изменения балла зависела от процента поражения легочной ткани по данным КТ на момент острой инфекции (-0.3835 $p=0.0065$).

Анализируя эффекты снижения гипоксии под действием ГБО, мы выявили достоверное повышение сатурации кислорода в группе с применением гипербарической оксигенации по сравнению с контрольной группой. Стоит отметить, что к 5 сеансу происходит достоверное повышение сатурации в группе ГБО, однако, без разницы с контрольной группой по завершению исследования, достоверная разница между группами появляется уже к 10 сеансу ГБО ($p<0.001$). В связи с этим курс гипербарической оксигенации не должен быть менее 10 сеансов. К 15 сеансу дельта роста сатурации кислорода в группе ГБО увеличивается.

При этом снижения прироста сатурации кислорода ассоциировано с повышением возраста пациентов, процент поражения легочной ткани по данным

КТ, снижением жизненной емкости легких и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO).

При анализе результатов теста 6-минутной ходьбы десатурация (разница сатурации кислорода до и после завершения теста) в группе с применением гипербарической оксигенации по завершению исследования достоверно ниже, чем в контрольной группе. Изменение ЧСС, а именно увеличение показателя, после теста 6-минутной ходьбы достоверно ниже в группе ГБО по сравнению с контрольной группой. В группе ГБО по завершению исследования при попарном сравнении с контрольной группой также достоверно увеличилась дистанция за время проведения теста в среднем на 6%.

Снижение гипоксии, уменьшение жалоб на одышку, дыхательный дискомфорт, астенические проявления, повышение толерантности к физической нагрузке, являются, в частности, следствием повышения функциональных легочных показателей. Так, в группе ГБО произошел рост жизненной ёмкости легких, дельта прироста достоверно выше в группе ГБО по сравнению с контрольной группой ($p=0.011$). По завершению исследования в группе ГБО увеличилось количество пациентов с показателем диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) выше 80% на 15%. Более низкий прирост показателя DLCO% ассоциирован с повышением ИМТ. При этом отмечено, что более высокий прирост данного показателя ассоциирован с меньшим количеством суток от момента возникновения острой инфекции. Учитывая данный факт, можно сделать вывод о целесообразности применения гипербарической оксигенации у пациентов в кратчайшие сроки от момента завершения острой фазы заболевания.

В группе ГБО мы также выявили снижение индекса легочного клиренса (LCI), характеризующего неравномерность легочной вентиляции, а именно указывающего на поражение мелких дыхательных путей [13], однако, без статистической разницы с контрольной группой.

Анализируя влияние гипербарической оксигенации на сердечно-сосудистую систему, мы выявили снижение среднедневной и ночной ЧСС в

группе ГБО. восстановление циркадного индекса у 50% пациентов с изначально сниженными показателями. Все это может быть обусловлено снижением симпатического влияния и вегетативной дисфункции после сеансов гипербарической оксигенации.

Стоит отметить, что не было выявлено значимых побочных эффектов при применении сеансов ГБО в «мягких режимах».

Скорость наступления эффектов, вызванных сеансами ГБО указывает на превалирование сосудистого компонента в генезе патологических симптомов Long-COVID и говорит о сосудистых феноменах, происходящих в легких под воздействием гипербарической оксигенации и обуславливающих лечебный эффект. Механизм найденных эффектов может заключаться в особенностях патогенеза феномена Эйлера-Лильестранда [95] включающегося в порочный круг в условиях острого SARS-CoV-2 - ассоциированного поражения легких. При этом гипербарическая оксигенация является патогенетическим методом лечения и представляется вполне обоснованной в данной ситуации. Учитывая скомпрометированные легкие у таких пациентов, необходимо дозированно подходить к назначению режима гипербарической оксигенации [4, 95, 162].

Учитывая данные факты, сеансы ГБО в «мягком режиме» могут быть показаны всем пациентам при наличии соответствующей клинической картины, а именно признаков гипоксии, астенических проявлений; пациентам со снижением толерантности к физической нагрузке, с жалобами на одышку, дыхательный дискомфорт, особенно при поражении легочной ткани по данным КТ в момент острой инфекции более 37%. Лечение ГБО рекомендовано не менее 10 сеансов, с возможным повторением курса.

Применение ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси оправдано в периоде Long-COVID у пациентов со снижением сатурации кислорода, жалобами на слабость, дыхательный дискомфорт.

Анализируя результаты, полученные в ходе исследования в группе пациентов, получающих лечение ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси по сравнению с контрольной группой отмечено

статистически значимое снижение выраженности жалоб на слабость на 15%, степени дыхательного дискомфорта – на 22%, на фоне повышение сатурации кислорода.

После лечения ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси отмечено повышение жизненной емкости легких у 17% пациентов, а также показателя пробы Штанге в динамики ($p < 0,05$), но без достоверного отличия с контрольной группой.

Обращает внимание и тот факт, что в группе КГС отмечено увеличение объема форсированного выдоха за 1 секунду в сравнении с исходными показателями, однако, без статистической разницы между группами. При этом также имеет место тенденция к приросту показателя МОС₂₅ у лиц с его исходно нормальными значениями, что, вероятно, может быть связано с методикой ингаляции КГС, при её нагреве до 80°C, за счет чего и происходит снижение ригидности дыхательных путей при увеличении притока крови к легким, благодаря эффекту вазодилатации. С этим могут быть связаны снижение проявление дыхательного дискомфорта, тенденция к снижению жалоб пациентов на сухой кашель по завершению исследования.

Данные схожи с публикацией результатов лечения внебольничной пневмонии с применением КГС, в котором было выявлено достоверно значимое увеличение ЖЕЛ, уменьшение симптомов в острый период заболевания [41].

При анализе диффузионной способности легких по монооксиду углерода и неравномерности легочной вентиляции получены противоречивые результаты. Мы не выявили повышение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO%) и снижения LCI% по завершению исследования в группе КГС по сравнению с контрольной группой ($p = 0.9077$ и $p = 0.3105$, соответственно). У некоторых пациентов наблюдалось снижение показателя DLCO% после курса ингаляций. При этом клинических ухудшений выявлено не было. Напротив, наблюдались клинически значимые улучшения, в частности при анализе сатурации кислорода по завершению исследования выявлено достоверное его повышение в группе КГС по сравнению с контрольной группой

($p=0,0285$). Также произошло уменьшение балла одышки по шкале mMRC в группе КГС ($p=0.0082$), без достоверных различий параметра с контрольной группой ($p=0.1649$).

Это может быть объяснено физическими свойствами газа, низкой плотности гелия. В дистальных участках за счет поражения альвеол нарушается состояние стенки, она становится плотной, неравномерной, с экссудатом внутри полости, в связи с этим в пораженных альвеолах за счет сужения, поток воздуха турбулентный. При действии КГС общее сопротивление дыхательных путей снижается, и приводит к росту доли ламинарного потока. При этом нагрузка на дыхательную мускулатуру снижается за счет уменьшения затрата энергии на прохождение гелия по дыхательным путям. Нагревание гелиокса до температуры 80°C , позволяет ускорить движение гелия по дыхательным путям, а также улучшить кровоснабжение. Перепады внутригрудного давления снижаются за счет уменьшения сопротивления дыхательных путей, и это позволяет корректировать гемодинамические нарушения, возникшие у пациентов. Вероятно, происходит расширение альвеол и увеличение общей вентиляционно- перфузионной площади, однако перфузия в поврежденных участках нарушена, это препятствует диффузионной способности.

По завершению исследования в группе КГС происходит восстановление циркадного индекса у 30% пациентов с изначально сниженным показателем ($p=0.0156$). Данные сопоставимы с результатами других работ по изучению variability сердечного ритма у пациентов с пневмонией [41]. Это указывает на повышение возможности более быстрой адаптации к стрессовым условиям при применении ингаляций КГС.

Учитывая ряд улучшений, возникающих после применения ингаляций КГС, их использование обосновано у пациентов в период Long-COVID. Можно предположить применение данного метода у пациентов с бронхообструктивным синдромом, что подтверждает ряд публикаций анализирующих применение КГС в период обострения бронхиальной астмы, ХОБЛ [41]. Также описано повышение вентиляционных показателей с применением КГС только у

пациентов с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями. Однако, это предположение требует дальнейшего изучения у пациентов в период Long-COVID.

При изучении эффективности лечения ГБО и ингаляций КГС, у ГБО показан ряд преимуществ. Так в группе с применением ГБО, достоверно выше показатель сатурации кислорода у 60% пациентов, ниже балл одышки по шкале mMRC на 45%, снижение дыхательного дискомфорта на 14% отмечено большее снижение выраженности жалоб на слабость, плохую переносимость физической нагрузки. В группе с применением гипербарической оксигенацией по сравнению с группой, получающей кислородно-гелиевую респираторную смесь, выявлено достоверное повышение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO).

Анализируя сочетания применения комбинированного-последовательного применения методов гипербарической оксигенации и ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси у пациентов в период Long-COVID, выявлено достоверное снижение жалоб на сухой кашель по сравнению с контрольной группой, без разницы в последовательности методов. В отношении влияния на показатели функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, а также выраженности субъективной симптоматики дыхательной недостаточности комбинация методов не имеет преимуществ перед использованием в подобных ситуациях гипербарической оксигенации без сочетания ее с ингаляцией кислородно-гелиевой респираторной смеси.

Вероятно, вспышки вирусных заболеваний, возможно и пандемии, будут иметь место в будущем. Ожидается, что эта тенденция будет усиливаться из-за увеличения контактов между людьми и животными, изменений климата, глобального роста населения [130]. Поэтому полученные данные в ходе многочисленных проведенных исследований не теряют своей актуальности, даже после завершения пандемии.

Полученные результаты и практические рекомендации могут быть использованы вновь при новых вспышках инфекций со схожими патогенетическими механизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию имеют разнообразные симптомы и органические нарушения в периоде Long-COVID. Своевременное наблюдение и обследование, включающее анкетирование, лабораторную и инструментальную диагностику, позволит в ранние сроки выявить изменения, подлежащие коррекции. Раннее обозначение групп риска возникновения неблагоприятного течения постковидного периода, еще в острый период заболевания, позволит своевременно начать мероприятия направленные на улучшения, восстановление функциональных изменений.

Обоснованным является применение гипербарической оксигенации в «мягких режимах» пациентов с признаками Long-COVID. Метод способствует снижению гипоксии, улучшению показателей функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, а как следствие снижению жалоб и повышение активности и трудоспособности.

Ингаляций кислородно-гелиевой респираторной смеси в периоде Long-COVID могут быть использованы для снижения гипоксии, жалоб на слабость и дыхательный дискомфорт.

ВЫВОДЫ

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

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

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

монооксиду углерода более 80% от должных величин – у 15% пациентов (в среднем на 4,5%).

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АПФ2 – ангиотензин превращающий фермент 2 типа
- ГБО – гипербарическая оксигенация
- ЖЭ – желудочковые экстрасистолы
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких, л
- ЖЕЛ% – жизненная емкость легких в процентах от должных величин
- ИМТ – индекс массы тела
- КДО – конечный диастолический объем
- КГС – кислородно- гелиевая смесь
- КТ – компьютерная томография
- МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра
- НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы
- ОАК – общий анализ крови
- СКФ – Скорость клубочковой фильтрации
- ССЗ – сердечно- сосудистые заболевания
- ТЗСЛЖ – Толщина задней стенки левого желудочка
- ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки
- ФВ – Фракция выброса ЛЖ
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭхоКГ – Эхокардиография
- DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
- mMRC – Modified Medical Research Council, шкала одышки
- SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий коронавирусную инфекцию
- SpO₂ – сатурация кислорода, %

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С. Н. Ургентная кислородотерапия. / С. Н. Авдеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 8 (3). – С. 42–51.
2. Бабак, С. Л. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. / С. Л. Бабак, М. В. Горбунова, А. Г. Малявин // Терапия. – 2020. – № 5. – С. 117-124.
3. Байдин, С. А. Руководство по гипербарической медицине. / С. А. Байдин, А. Б. Громеницкий, Б. А. Рубинчик // М Медицина. – 2008. – С.16-17.
4. Безопасность применения гипербарической оксигенации при лечении COVID-19. / О. А. Левина, А. К. Евсеев, А. К. Шабанов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2020. – № 9(3). – С. 314-320.
5. Буйкова, О. М. Функциональные пробы в лечебной и массовой физической культуре. Учебное пособие. ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. / О. М. Буйкова, Г. И. Булнаева. – Иркутск : ИГМУ, 2017. – 24 с. – Текст : непосредственный.
6. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. / Л. В. Шогенова, С. Д. Варфоломеев, В. И. Быков [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30(5). – С. 533-543.
7. Возможности применения подогреваемой кислородно-гелиевой смеси у пациентов в период Long-COVID / Е. А. Праскурничий, О. С. Орлова, Н. Б. Павлов, С. И. Зенкова // Практическая медицина. – 2022. – № 7. – С. 140-145.
8. Временные клинические рекомендации. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 : утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации : введен впервые : дата введения 2022-11-01.

9. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 : утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации : введен впервые : дата введения 2022-12-09.

10. Гипербарическая оксигенация в комплексе реабилитационных мероприятий при Long-COVID-инфекции. / А. Г. Малявин, Н. Э. Костина, О. Ю. Ефремова [и др.] // Терапия. – № 5. – 2022.

11. Гипербарическая оксигенация в лечении осложненных случаев COVID-19: обзор первого опыта применения. / Е. Д. Мозговой, Ю. Д. Удалов, М. В. Очколяс // Медицина экстремальных ситуаций. – 2020. – № 22(3). – С. 72-76.

12. Гипербарическая оксигенация в терапии пациентов с COVID-19. / С. С. Петриков, А. К. Евсеев, О. А. Левина [и др.] // Общая реаниматология. – 2020. – № 16(6). – С 4-18.

13. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. / О. И. Савушкина, А. В. Черняк, Е. В. Крюков, Н. А. Асеева, А. А. Зайцев // Пульмонология. – 2021. – № 31(5). – С. 580-587.

14. Зайцев, А. А. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. / А. А. Зайцев, С. А. Чернов, В. В. Стец [и др.] ; Методические рекомендации. – 2020. – С. 65–94

15. Зайцев, А. А. Кашель: проблемы и решения. / А. А. Зайцев // Практическая пульмонология. – 2020. – № 2. – С.78-86

16. Зайцев, А.А. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации. / А. А. Зайцев, И. В. Лещенко // Consilium Medicum. – 2022. – № 24(3). – С. 209-212.

17. Иванова, Г. Е. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации. / Г. Е. Иванова, А. А. Шмонин, М. Н. Мальцева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – № 2(2). – С. 98-117.

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

19. Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники. / Г. Е. Баймаканова, И. Е. Хатьков, Г. А. Дудина [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93(11). – С. 1283-1289.

20. КТ-картина коронавирусной болезни: результат по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии. / Д. В. Устюжанин, М. Б. Белькинд, С. А. Гаман [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. – № 10(2). – С. 27-38.

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

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

23. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. / А. Г. Малявин, Т. В. Адашева, С. Л. Бабак [и др.] // Терапия. – 2020. – № 26(S5). – С. 4-48.

24. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». : разработаны Российским научным медицинским обществом терапевтов, Национальным научным обществом инфекционистов, Союзом реабилитологов России : введены впервые : дата введения 2022.

25. Методические рекомендации. Гипербарическая оксигенация в реаниматологии и интенсивной терапии. Версия 15. : разработаны

Министерством здравоохранения Российской Федерации : введены впервые : дата введения 2021.

26. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. / К. А. Зыков, Е. А. Синицын, А. В. Рвачева [и др.] // Антибиотики и химиотер. – 2021 – № 66. – С. 3–4; 49–61.

27. Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. / А. С. Самойлов [и др.] // Биомедицина. – 2020. – № 16(2). – С. 39-46.

28. Организация медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 в постгоспитальном периоде (обзор литературы). / Н. В. Орлова, Т. В. Гололобова, Т. Г. Суранова [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – № 29(спецвыпуск). – С. 598-602.

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

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

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

32. Орлова, О. С. Оценка клинической эффективности гипербарической оксигенации в комплексной реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 / О. С. Орлова, Е. А. Праскурничий // Сборник статей III Научно-практической конференции с международным участием Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования «Научный авангард» и Межвузовской олимпиады ординаторов и

аспирантов, посвященных 75-летию ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. – 2021. – С. 117-120.

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

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

35. Очколяс, М. В. Метод гипербарической оксигенации в комплексном лечении и реабилитации постковидного синдрома: новый опыт и достижения. / М. В. Очколяс, Н. Ю. Гальвас, К. А. Харитоненко // Морская медицина. – 2022. – № 8(1). – С. 94-98.

36. Поликарпочкин, А. Н. Гипербарическая оксигенация при физической реабилитации и после перенесенной инфекции COVID-19. / А. Н. Поликарпочкин, И. В. Левшин // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. с 2021. – № 1. – С. 225-230.

37. Поляков, К. Н., Гипербарическая оксигенация в реабилитации больных, перенесших COVID-19. / К. Н. Поляков, С. В. Левончук, М. А. Лаперишвили // Медицинский алфавит. – 2022. – № 3. – С.47-49.

38. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. / С. Н. Авдеев, Н. А. Царева, З. М. Мержоева [и др.] // Пульмонология. – 2020. – № 30 (2). – С. 151-163.

39. Применение гипербарической оксигенации в амбулаторной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. / Е. А. Турова, А. М. Щикота, И. В. Погонченкова [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – № 98(6). – С. 16-21.

40. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «ГелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое

исследование). / Р. Е. Лахин, А. Д. Жданов, А. В. Щеголев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – № 10(3). – С. 430-437.

41. Применение подогреваемой кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении пациентов с внебольничной пневмонией. / А. Л. Красновский, С. П. Григорьев, А. И. Алехин, В. Н. Потапов // Клиническая медицина. – 2013. – № 91(5). – С. 38-41.

42. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. / А. Г. Арутюнов, П. Сеферович, И. Г. Бакулин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26(9).

43. Регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз. / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94(1). – С. 32–47.

44. Смирнова, М. И., Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19. / М. И. Смирнова, Д. Н. Антипушина, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23(7). – С. 78-84.

45. Состояние респираторной системы при ожирении. / В. С. Пшеннова, И. С. Ежова, М. Кхир Бек, О. В. Александров. // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 6-11.

46. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. / С. Н. Авдеев, В. Б. Белобородов, Б. З. Белоцерковский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 6–35.

47. Факторы риска развития постковидного синдрома. / Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Дашкевич О.В. [и др.] // Клиницист. – 2022. – № 16(4). – С. 19-26.

48. Фесенко, О. В. Кашель в постковидный период: клинические наблюдения. / О. В. Фесенко // Пульмонология. – 2021. – № 31(3). – С. 375-382.
49. Чучалин, А. Г. COVID-19 и безопасность человека. / А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2021. – № 93(3). – С. 253-254.
50. Эффективность гипербарической оксигенации в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19. / В. В. Ушаков [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – № 22(3). – С. 71-75.
51. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. / С. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al]. // Lancet. – 2021. – № 397. – P. 220-232.
52. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. / M. A. Ortega, O. Frayle-Martines, C. Garsiya-Montero [et al]. // Medicina (Kaunas). – 2021. – № 57(9). – P. 864.
53. A Multicenter Randomized Trial Assessing the Efficacy of Helium/Oxygen in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. / P. Jolliet, L. Ouanes-Besbes, F. Abroug [et al]. // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – № 195(7). – P. 871-880.
54. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. / A. Krishnan, J. P. Hamilton, S. A. Alqahtani, T. Woreta // Intern Emerg Med. – 2021. – № 16(4). – P. 815-830.
55. A new method for assessing the risk of infectious disease outbreak. / Y. Liao, B. Xu, J. Wang, X. Liu // Sci. Rep. – 2017. – № 7.
56. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus—A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. / T. T. Yao, J. D. Qian, W. Y. Zhu, Y. Wang, G. Q. J. Wang // Med. Virol. – 2020. – № 92. – P. 556-563.
57. Abnormal vocal cord function in difficult to treat asthma. / K. Low, K. K. Lau, P. Holmes [et al]. // Am J Respir Crit Care Med. – 2011. – № 184(1). – P. 50-56.

58. Altmann, D. M., Decoding the unknowns in Long-COVID. / D. M. Altmann, R. J. Boyton. // *BMJ*. – 2021. – P. 372.
59. Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. / M. E. Farkouh, G. W. Stone, A. Lala [et al]. // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – № 79(9). – P. 917-928.
60. Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. / J. Phua, L. Weng, L. Ling [et al]. // *Lancet Respir Med*. – 2020. – № 8(5). – P. 506-517.
61. Aslan, A. T. Clinical Features and Pathophysiological Mechanisms of COVID-19-associated Gastrointestinal Manifestations. *Euroasian*. / A. T. Aslan, H. Simsek // *J Hepatogastroenterol*. – 2021. – № 11(2). – P. 81-86.
62. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. / M. Kamal, M. Abo Omirah, A. Hussein, H. Saeed // *Int J Clin Pract*. – 2021. – № 75(3).
63. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the COVID Symptoms Study App. / C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al]. // *MedRxiv*. – 2020.
64. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. / D. Echeverria-Esnal, C. Martin-Ontiyuelo, M. E. Navarrete-Rouco [et al]. // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2021. – № 19(2). – P. 147-163.
65. Braswell, C., Hyperbaric oxygen therapy. / C. Braswell, D. T. Crowe // *Compend Contin Educ Vet*. – 2012. – № 34(3). – P. 1-5.
66. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. / S. J. Singh, A. C. Barradell, N. J. Greening [et al]. // *BMJ Open*. – 2020. – № 10(12).
67. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. / B. R. O'Driscoll, L. S. Howard, J. Earis [et al]. // *Thorax*. – 2017. – № 72. – P. 81-90.
68. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. / T. Sonnweber, S. Sahanic, A. Pizzini [et al]. // *Eur. Respir. J*. – 2021. – № 57(4).

69. Carf, A. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. / A. Carf, R. Bernabei, F. Landi // JAMA. – 2020. – № 324(6). – P. 603-605.
70. Cellular effects of helium in different organs. / G. T. Oei, N. C. Weber, M. W. Hollmann, B. Preckel // Anesthesiology. – 2010. – № 112.
71. Centers for Disease Control and Prevention : office. site. – URL : <https://www.cdc.gov> (date of the application: 25.03.2023).
72. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. / H. M. Rando, T. D. Bennett, J. B. Byrd [et al]. // MedRxiv. – 2021.
73. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al]. // E Clinical Medicine. – 2021.
74. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al]. // N. Engl. J. Med. – 2020. – № 382. – P. 1708-1720.
75. Clinical features of COVID-19 and SARS epidemics. A literature review. / A. Zizza, V. Recchia, A. Aloisi, M. Guido // J Prev Med Hyg. – 2021. – № 62(1). – P. 13-24.
76. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al]. // Lancet. – 2020. – № 395. – P. 497-506.
77. COMEBAC Study Group. Post-acute COVID-19 syndrome. / D. Montani, L. Savale, N. Noel [et al]. // Eur Respir Rev. – 2022. – № 31(163).
78. Correlation of High-Resolution CT, Symptoms, and Pulmonary Function in Patients During Recovery From Severe Acute Respiratory Syndrome. / M. D. Hsian-He Hsu, M. D. Ching Tzao [et al]. // Chest. – 2004. – № 126(1). – P. 149–158.
79. Coughlan, L. Factors Which Contribute to the Immunogenicity of Non-replicating Adenoviral Vected Vaccines. / L. Coughlan // Front Immunol. – 2020. – № 11. – P. 909.

80. COVID-19 and its effects on the digestive system. / T. T. Cao, G. Q. Zhang, E. Pellegrini [et al]. // *World J Gastroenterol.* – 2021. – № 27(24). – P. 3502-3515.
81. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. / S. Carda, M. Invernizzi, G. Bavikatte [et al]. // *Eur J Phys Rehabil Med.* – 2020. – № 56(4). – P. 515-524.
82. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. / L. Gattinoni, S. Gattarello, I. Steinberg [et al]. // *Eur Respir Rev.* – 2021. – № 30(162).
83. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. / M. Khan, S. F. Adil, H. Z. Alkhatlan [et al]. // *Molecules.* – 2020. – № 26(1). – P. 39.
84. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment - A narrative review. / C. A. Pfortmueller, T. Spinetti, R. D. Urman [et al]. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2021. – № 35(3). – P. 351-368.
85. Edwards, M. L. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. / M. L. Edwards. // *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* – 2010. – № 20(3). – P. 284-288.
86. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in COVID-19 respiratory failure patients post-ICU. / Y. Al Chikhanie, D. Veale, M. Schoeffler [et al]. // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2021. – № 287.
87. Effects of heliox and non-invasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) in preterm infants. / N. Noymann-Klimasinska, T. A. Merritt, J. Beck [et al]. // *Sci Rep.* – 2021. – № 11.
88. Effects of Heliox on ventilation-perfusion relationships in a pig model of bronchospasm. / C. Watramex, J. B. S. Roesler, G. Liistrio [et al]. // *Anesthesiology.* – 2002. – № 96(2). – P. 1313.
89. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen treatment in SARS-COV-2 (COVID-19) pneumonia: a systematic review. / S. Boet, C. Etherington, G. Djaiani [et al]. // *Diving Hyperb Med.* – 2021. – № 51(3). – P. 271-281.

90. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. / M. Gavriatopoulou, I. Ntanasis-Stathopoulos, E. Korompoki [et al]. // *Clin Exp Med.* – 2021. – № 21(2). – P. 167-179.
91. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. / S. Rahman, M. T. V. Montero, K. Rowe [et al]. // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2021. – № 14(5). – P. 601-621.
92. Estimation of the transmission risk of the 2019-nCoV and its implication for public health interventions. / B. Tang, X. Wang, Q. Li [et al]. // *J Clin Med.* – 2020. – № 9. – P. 462.
93. Forchette, L. Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. / L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu A // *Curr Med Sci.* – 2021. – № 41(6). – P. 1037-1051.
94. Gathiram, P. COVID-19 pandemic: Perspectives on management. / P. Gathiram, J. Moodley, O. P. Khaliq // *J Reprod Immunol.* – 2021. – № 146.
95. Hall, J. E. Guyton and Hall textbook of medical physiology, 14th edition. / J. E. Hall, M. E. Hall // Elsevier inc. – 2021. – P. 505.
96. Harch, P. G. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. / P. G. Harch. // *Med Gas Res.* – 2020. – № 10(2). – P. 61–62.
97. Hashemian, S. M. The use of heliox in critical care. / S. M. Hashemian, F. Fallahian // *Int J Crit Illn Inj Sci.* – 2014. – № 4. – P. 138–42.
98. Heliox for croup in children. / I. Moraa, N. Sturman, T. M. McGuire, M. L. van Driel // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – № 8(8).
99. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. / J. M. Liet, T. Ducruet, V. Gupta, G. Cambonie // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015.
100. Heliox Preconditioning Exerts Neuroprotective Effects on Neonatal Ischemia/Hypoxia Injury by Inhibiting Necroptosis Induced by Ca²⁺ Elevation. / W. Zhong, J. Cheng, X. Yang [et al]. // *Transl Stroke Res.* – 2022. – № 20.
101. Heliox-Driven Albuterol Nebulization for Asthma Exacerbations: An Overview. / I. K. Kim, A. L. Saville, K. I. Sikes, T. E. Corcoran // *Respir Care.* – 2006. – № 51(6). – P. 613- 618.

102. Helium induces preconditioning in human endothelium in vivo. / K. F. Smit, G. T. M. L. Oei, D. Brevoord [et al]. // *Anesthesiology*. – 2013. – № 118(1). – P. 95-104.
103. Helium-oxygen in bronchiolitis-A systematic review and meta-analysis. / I. Kuitunen, P. Kiviranta, U. Sankilampi [et al]. // *Pediatr Pulmonol*. – 2022. – № 17.
104. High flow nasal cannula (HFNC) with Heliox decreases diaphragmatic injury in a newborn porcine lung injury model. / R. K. Jassar, H. Vellanki, Y. Zhu [et al]. // *Pediatr Pulmonol*. – 2014. – № 49. – P. 1214–1222.
105. Hua, J. Corona virus (COVID-19) «infodemic» and emerging issues through a data lens: The case of china. / J. Hua, R. Shaw // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – № 17.
106. Hyperbaric oxygen as an adjuvant treatment for patients with COVID-19 severe hypoxaemia: a randomised controlled trial. / M. Cannellotto, M. Duarte, G. Keller [et al]. // *Emerg Med J*. – 2022. – № 39(2). – P. 88-93.
107. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. / T. Robbins, M. Gonevski, C. Clark [et al]. // *Clin Med (Lond)*. – 2021. – № 21(6). – P. 629-632.
108. Hyperbaric oxygen therapy may be effective to improve hypoxemia in patients with severe COVID-2019 pneumonia: two case reports. / D. Guo, S. Pan, M. Wang, Y. Guo. // *Undersea Hyperb Med*. – 2020. – № 47 (2). – P. 181-187.
109. Hyperbaric oxygen therapy. / P. S. Grim, L. J. Gottlieb, A. Boddie, E. Batson // *JAMA*. – 1990. – № 263(16). – P. 16-20.
110. Hyperbaric oxygen therapy: indications, contraindications, and use at a tertiary care center. / R. S. Howell, T. Criscitelli, J. S. Woods [et al]. // *AORN J*. – 2018. – № 107(4). – P. 442–453.
111. Hyperbaric oxygen treatment for long coronavirus disease-19: a case report. / A. M. Bhaiyat, E. Sasson, Z. Wang [et al]. // *J Med Case Rep*. – 2022. – № 16(1). – P. 80.
112. Immune dysregulation and system pathology in COVID-19. / M. Jamal, H. I. Bangash, M. Habiba [et al]. // *Virulence*. – 2021. – № 12(1). – P. 918-936.

113. ITS - AIPO, the ARIR and the SIP/IRS. Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. / M. Vitacca, M. Carone, E. M. Clini [et al]. // *Respiration*. – 2020. – № 99(6). – P. 493-499.
114. Klaus, J Wirth. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. / J Wirth Klaus // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – № 8(3). – P. 419.
115. Lai, C. K. C. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. / C. K. C. Lai, W. Lam // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2021. – № 538. – P. 226-230.
116. Lamers, M. M. SARS-CoV-2 pathogenesis. / M. M. Lamers, B. L. Haagmans // *Nat Rev Microbiol*. – 2022. – № 20(5). – P. 270-284.
117. LOCO2 Investigators and REVA Research Network. Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. / L. Barrot, P. Asfar, F. Mauny [et al]. // *N Engl J Med*. – 2020. – № 382(11). – P. 999-1008.
118. Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic. / D. Fernandez-Lazaro, N. Sanchez-Serrano, J. Mielgo-Ayuso [et al]. // *J Clin Med*. – 2021. – № 10(24). – P. 57-99.
119. Long COVID in adults discharged from UK hospitals after COVID-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. / L. Sigfrid, T. M. Drake, E. Pauley [et al]. // *MedRxiv*. – 2021.
120. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. / H. Akbarialiabad, M. H. Taghrir, A. Abdollahi [et al]. // *Infection*. – 2021. – № 49(6). – P. 1163-1186.
121. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. / S. Staffolani, V. Iencinella, M. Cimatti, M. Tavio // *Infez Med*. – 2022. – № 30(1). – P. 22-29.
122. Long-term chest CT follow-up in COVID-19 Survivors: 102-361 days after onset. / X. Yin, X. Xi, X. Min [et al]. // *Ann Transl Med*. – 2021. – № 9(15). – P. 1231.

123. Lung Function and Symptoms in Post-COVID-19 Patients: A Single-Center Experience. / N. Mumoli, A. Bonaventura, A. Colombo [et al]. // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. – 2021. – № 5(5). – P. 907-915.

124. Management of post-acute COVID-19 in primary care. / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al]. // *BMJ*. – 2020. – № 370.

125. Martinon-Torres, F., Nasal continuous positive airway pressure with heliox in infants with acute bronchiolitis. / F. Martinon-Torres, A. Rodrigues-Nunes, KH. M. Martinon-Sanches // *Respir Med*. – 2006. № 100. – P. 1458-1462.

126. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. / C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen [et al]. // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2022. – № 23(1). – P. 3-20.

127. Moon, R. E. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Hyperbaric Oxygen Therapy Indications. / R. E. Moon. // 14th ed. North Palm Beach: Best Publishing Company. – 2019.

128. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al]. // *Sci Rep*. – 2021. – № 11(1).

129. Moreel, L. High flow nasal cannula as respiratory support in treating infant bronchiolitis: a systematic review. / L. Moreel, M. Proesmans // *Eur J Pediatr*. – 2020. – № 179. – P. 711-718.

130. Mukherjee, S. Emerging infectious diseases: epidemiological perspective. / S. Mukherjee // *Indian J Dermatol*. – 2017. № 62(5). – P. 459–467.

131. Neuroprotective effect of helium after neonatal hypoxic ischemia: a narrative review. / R. M. Deng, H. Y. Li, X. Li [et al]. // *Med Gas Res*. – 2021. – № 11(3). – P. 121-123.

132. Noninvasive ventilation with heliox for respiratory distress syndrome in preterm infant: a systematic review and meta-analysis. / C. Long, W. Li, L. Wanwei [et al]. // *Can Respir J*. – 2016.

133. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. / R. A. C. Siemieniuk, D. K. Cu, L. H. Kim [et al]. // *Br. Med. J*. – 2018. – № 363.

134. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. / M. W. Fried, J. M. Crawford, A. R. Mospan [et al]. // *Clin Infect Dis.* – 2021. – № 72(10). – P. 558-565.

135. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. / L. Townsend, A. H. Dyer, K. Jones [et al]. // *PLoS One.* – 2020. – №15(11).

136. Petsutti, D. L. COVID-19 imaging: Diagnostic approaches, challenges, and evolving advances. / D. L. Petsutti, V. Wadhwa, M. S. Makary // *World J Radiol.* – 2021. – № 13(6). – P. 171-191.

137. Pfefferbaum, B. Mental Health and the COVID-19 Pandemic. / B. Pfefferbaum, C. S. North // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – № 383. – P. 510-512.

138. Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen. / J. J. Feldmeier, J. P. Kirby, J. C. Buckey [et al]. // *Undersea Hyperb Med.* – 2021. – № 48(1). – P. 1-12.

139. Post-acute COVID-19 syndrome. / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al]. // *Nat Med.* – 2021. – № 27(4). – P. 601-615.

140. Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. // *Viruses.* – 2021. – № 13(4). – P. 700.

141. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al]. // *BMJ.* – 2021. – № 693.

142. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. Post-COVID study group, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C. / J. M. Anaya, M. Rojas, M. L. Salinas [et al]. // *Autoimmun Rev.* – 2021. – № 20(11).

143. Post-COVID syndrome: pulmonary complications. / D. Esendagli, A. Yilmaz, SH. Akchay, T. Ozlyu // *Turkish Journal of Medical Sciences.* – 2021. – № 51(SI-1). P. 3359-3371.

144. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. / A. Mohammadi, I. Balan, S. Yadav [et al]. // *Cureus*. – 2022. – № 14(3).
145. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. / M. Maamar, A. Artime, E. Pariente [et al]. // *Curr Med Res Opin*. – 2022. – № 9. – P. 1-9.
146. Post-discharge chest CT findings and pulmonary function tests in severe COVID-19 patients. / M. Balbi, C. Conti, G. Imeri [et al]. // *Eur J Radiol*. – 2021.
147. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al]. // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – № 93. – P. 1013-1022.
148. Postural orthostatic tachycardia syndrome. / A. K. Agarwal, R. Garg, A. Ritch [et al]. // *Postgrad. Med. J*. – 2007. – № 83. P. 478–480.
149. Prabhakar, N. Chest CT in «Post» COVID-19: What the Radiologist Must Know. / N. Prabhakar, A. Prabhakar, M. Garg // *Radiographics*. – 2021. – № 41(2). – P. 66-67.
150. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine [et al]. // *Rev Med Virol*. – 2021. – № 31(1). – P. 1-10.
151. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al]. // *JAMA*. – 2020. – № 323(20).
152. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. / L. Simani, M. Ramezani, I. A. Darazam [et al]. // *J Neurovirol*. – 2021. – № 27(1). – P. 154-159.
153. Prevalence of Post Traumatic Stress Disorder, Anxiety and Depression among COVID-19 survivors 1 year after Intensive Care discharge. / V. Damico, L. Murano, M. Teli [et al]. // *Prof Inferm*. – 2021. – № 74(4). – P. 264.
154. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. / K. Cares-Marambio, Y. Montenegro-Jimenez, R. Torres-Castro [et al]. // *Chronic Respiratory Disease: SAGE Journals*. – 2021. – № 18.

155. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. / L. Townsend, H. Fogarty, A. Dyer [et al]. // *J Thromb Haemost.* – 2021. – №19(4). – P. 1064-1070.

156. Psychological Impact of COVID-19 on ICU Caregivers. / A. Caillet, C. Coste, R. Sanchez, B. Allaouchiche // *Anaesth Crit Care Pain Med.* – 2020. – № 39(6). – P. 717-722.

157. Raveendran, A.V. Long COVID: An overview. / A. V. Raveendran, R. Jayadevan, S. Sashidharan // *Diabetes Metab Syndr.* – 2021. – № 15(3). – P. 869–875.

158. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al]. // *J Virol* – 2020. – № 94.

159. Rehabilitation setting during and after COVID-19. An overview on recommendations. / F. Agostini, M. Mangone, P. Ruiu [et al]. // *J Rehabil Med.* – 2021. – № 53(1). – P. 141.

160. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. / V. A. Goodwin, L. Allan, A. Bethel [et al]. // *Physiotherapy.* – 2021. – № 111. – P. 4-22.

161. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. [et al]. // *Pulmonology.* – 2021. – № 27(4). – P. 328-337.

162. Silverthorn, D. W. *Human Physiology.* / D. W. Silverthorn ; New York : 7th ed. – chapters 14-15, 544 p.

163. Skendros, P. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. / P. Skendros // *J. Clin. Invest.* – 2020. – № 130. – P. 151-157.

164. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. / J. Lan, J. Ge, J. Yu [et al]. // *Nature.* – 2020. – № 581(7807). – P. 215–220.

165. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. / A. C. Walls, Y. J. Park, M. A. Tortorici [et al]. // *Cell*. – 2020. – № 181. – P. 281-292.

166. Sule, W. F. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. / W. F. Sule, D. O. Oluwayelu // *Pan Afr Med J*. – 2020. – № 35(2). – P. 121.

167. Swenson, K. E. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. / K. E. Swenson, E. R. Swenson // *Crit Care Clin*. – 2021. – № 37(4). – P. 749-776.

168. Szczapa, T. Heliox augmented mechanical ventilation in the treatment of premature infants with respiratory distress syndrome. / T. Szczapa, J. Gadzinowski, J. Moczko // *Ginekol Pol*. – 2014. – № 85. – P. 939-943.

169. Szczapa, T. Neonatal Applications of Heliox: A Practical Review. / T. Szczapa, P. Kwapien, T. A. Merritt // *Front Pediatr*. – 2022. – № 10.

170. The effect of albuterol with heliox versus albuterol nebulization in acute asthma exacerbation: a randomized controlled clinical trial. / H. Motamed, A. Forouzan, K. Masoumi, R. Sajadi // *Adv Respir Med*. – 2022.

171. The modified Medical Research Council dyspnoea scale is a good indicator of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. / Hsu K.Y., Lin J.R., Lin M.S. [et al]. // *Singapore Med J*. – 2013. – № 54(6). – P. 321-327.

172. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor 2 ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, N. Krüger [et al]. // *Preprint*. – 2020.

173. The potential of heliox as a therapy for acute respiratory distress syndrome in adults and children: a descriptive review. / C. J. Beurskens, R. M. Wösten-van Asperen, B. Preckel [et al]. // *Respiration*. – 2015. – № 89(2). – P. 166-174.

174. The Role of Hyperbaric Oxygen Treatment for COVID-19: A Review. / M. Paganini, G. Bosco, F. A. G. Perotstso [et al]. // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – № 1289. – P. 27-35.
175. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19. / L. Yang, X. Xie, Z. Tu [et al]. // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – № 6(1). – P. 255.
176. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. / R. M. Barker-Davies, O. O'Sullivan, K. P. P. Senaratne [et al]. // *Br J Sports Med.* – 2020. – № 54(16). – P. 949-959.
177. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. / S. H. Safiabadi Tali, J. J. LeBlanc, Z. Sadiq [et al]. // *Clin Microbiol Rev.* – 2021. – № 34(3).
178. Transpulmonary hypothermia: a novel method of rapid brain cooling through augmented heat extraction from the lungs. / M. M. Kumar, A. D. Goldberg, M. Kashiouris [et al]. // *Resuscitation.* – 2014. – № 85. – P. 5-10.
179. Treatment of COVID-19: a review of current and prospective pharmacotherapies. / E. Quek, H. Tahir, P. Kumar [et al]. // *Br J Hosp Med (Lond).* – 2021. – № 82(3). – P. 1-9.
180. Treatment of oxygen-induced hypercapnia. / Malhotra A. [et al]. // *Lancet.* – 2001. – № 357. – P. 884-885.
181. Wang, W. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan. / W. Wang, J. Tang, F. Wei // *China J Med Virol.* – 2020. – № 92. – P. 441-447.
182. Whelan, H. T. Hyperbaric Medicine Practice. / H. T. Whelan, E. Kindwall // North Palm Beach: Best Publishing Company. – 2011.
183. Williams, J. B. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. / J. B. Williams // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2001. № 251(2). – P. 6-12.
184. Wirth K. J. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic

Approach. / K. J. Wirth, C. Scheibenbogen // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – № 58(3). – P. 419.

185. World Health Organization : office. site. – URL : <https://www.who.int> (date of the application: 28.03.2023).

186. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – № 323. – P. 1239-1242.

187. Yong, S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. / S. J. Yong // *Infect Dis (Lond)*. – 2021. – № 53(10). – P. 737-754.

188. Yongzhi, X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new Issue. / X. Yongzhi // *Emerg Microbes Infect.* – 2021. – № 10(1). – P. 266-276.

189. Zafer, M. M. Severe COVID-19 and Sepsis: Immune Pathogenesis and Laboratory Markers. / M. M. Zafer, H. A. El-Mahallawy, H. M. Ashour // *Microorganisms*. – 2021. – № 9(1). – P. 159.