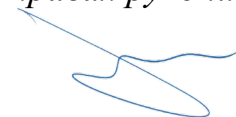


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Малютин Данил Сергеевич

**Клинико-лучевой мониторинг эффективности комплексных программ
реабилитации у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной
инфекции**

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

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Конева Елизавета Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Серова Наталья Сергеевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиологическая характеристика COVID-19	14
1.2 Клинические проявления новой коронавирусной инфекции	16
1.3 Диагностика коронавирусной инфекции.....	20
1.4 Лучевой мониторинг проявлений коронавирусной пневмонии	22
1.5 Классификация тяжести течения COVID-19	28
1.6 Отдаленные последствия коронавирусной инфекции	30
1.7 Особенности реабилитации больных с COVID-19-пневмонией.....	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Материалы исследования.....	42
2.2 Методы реабилитации.....	45
2.3 Методы оценки эффективности реабилитации	59
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ.....	65
3.1 Анализ изменений уровня С-реактивного белка	65
3.2 Анализ изменений уровня лейкоцитов в крови	78
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПО КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ	92
4.1 Оценка влияния процедур медицинской реабилитации на объём поражения легочной паренхимы при COVID-19-пневмонии	92
4.2 Оценка изменения насыщения крови кислородом.....	107
4.3 Оценка изменений артериального давления.....	117
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ЖАЛОБЫ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-ПНЕВМОНИЕЙ	128
5.1 Оценка изменений жалоб на слабость и головную боль	128
5.2 Оценка толерантности к физической нагрузке.....	134
5.3 Оценка качества жизни	136

5.4 Влияние медицинской реабилитации на продолжительность лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в инфекционном стационаре	143
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	146
ВЫВОДЫ	152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	154
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В декабре 2019 года были зарегистрированы первые случаи выявления пневмонии неизвестной этиологии в городе Ухань (КНР). Впоследствии из нижних дыхательных путей нескольких пациентов с выявленной пневмонией был выделен новый тип коронавируса под названием SARS-CoV-2 (COVID-19). 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения дало официальное название инфекционного заболевания, вызванной новым типом коронавируса, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов в этот же день присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [28].

Пандемия COVID-19 стала вызовом для здравоохранения в плане решения целого комплекса задач, связанных с быстрой диагностикой и верификацией заболевания, с оказанием urgentной медицинской помощи больным, с противоэпидемиологическими и карантинными мероприятиями для здорового населения, а также с последующими реабилитационными мероприятиями, в которых будут нуждаться пациенты в различные этапы заболевания.

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию нового коронавируса, что характеризует глобальность распространения данной инфекции во всем мире. По состоянию на 21 декабря 2022 года, было зарегистрировано более 649 миллионов случаев заражения по всему миру, в том числе в Российской Федерации было подтверждено заражение более 21 миллионов человек [144].

Коронавирусная инфекция, включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [28]. Вирусная пневмония, вызванная SARS-Cov-2 – одно из ведущих проявлений изучаемого заболевания – может проявляться манифестацией как одно- так и двухсторонним поражением легких

(вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). Согласно существующим публикациям COVID-ассоциированная вирусная пневмония у 3-4% пациентов может осложняться развитием острого респираторного дистресс-синдрома [85]. В определенных случаях при новой коронавирусной инфекции развивается гиперкоагуляционный синдром, с возможными осложнениями (при отсутствии должной профилактики) в виде тромбозов и тромбоэмболий с поражением остальных, помимо дыхательной системы, органов и систем. Тромбозы и тромбоэмболии в этом ключе могут являться одним из факторов развития сепсиса и в дальнейшем септического шока [86].

Полимеразная цепная реакция считается золотым стандартом диагностики COVID-19, несмотря на возможные ложноотрицательные результаты. Лучевая диагностика играет значимую роль в ранней диагностике легочного поражения. Компьютерная томография органов грудной клетки имеет высокую чувствительность для обнаружения специфических, для вирусного генеза, очагов поражения легочной паренхимы. Компьютерная томография высокого разрешения особенно полезна для оценки прогрессирования и/или разрешения специфических изменений легочной паренхимы, так как данный вид визуализации способен идентифицировать даже минимальные признаки поражения легких, не проявляющихся клинически [25].

Поражение легких при COVID-ассоциированной пневмонии сопровождается снижением дыхательной функции; переход фазы инфильтрации («матового стекла») в фазу консолидации рентгенологически проявляется паттерном формирования участков пневмофиброза, что в свою очередь в отдаленном периоде может снижать дыхательную функцию легких и, как следствие, качество жизни. При этом многие факторы острого периода течения COVID-19 и вызванной им вирусной пневмонией, так и его отдаленных последствий остаются во многом недостаточно изученными. С другой стороны, эффективность медицинской реабилитации при других заболеваниях легочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая форма течения бронхиальной астмы и при идиопатическом легочном фиброзе, при инфекционном поражении легких,

осложнённым острым респираторным дистресс-синдромом) доказана и достаточно широко освещена [21, 33, 117, 118, 129]. Необходимость решения задачи эффективной реабилитации при COVID-19 требует, как фундаментальных, так и клинических исследований.

Степень разработанности темы исследования

На 25 января 2023 года опубликовано 332 789 работы по данным PubMed с ключевыми словами COVID-19, из них чуть более 2.5% публикаций относятся к реабилитации при COVID-19 [113]. Эффективность применения методик реабилитации при лечении COVID-ассоциированной пневмонии освещена в научных публикациях и литературе не в полном объёме.

Основные предпосылки для введения в клинические рекомендации по лечению коронавирусной инфекции реабилитации были успешность применения методов медицинской реабилитации с доказанной клинической эффективностью при таких заболеваниях легочной системы, как хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая форма течения бронхиальной астмы и при идиопатическом легочном фиброзе [21, 117, 129].

Также ряд публикация показали эффективность реабилитации при инфекционном поражении легких, а именно туберкулезом и гриппом, осложнённым острым респираторным дистресс-синдромом [117, 129]. Существующая терапия COVID-19 направлена в первую очередь на превентивное устранение факторов развития полного симптомокомплекса жизне-угрожающих ситуаций (пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, сепсиса).

Таким образом, реабилитация, в том числе и на госпитальном этапе, при вирусной ковид-ассоциированной пневмонии может быть эффективной. Реабилитация при коронавирусной инфекции на госпитальном этапе направлена как на улучшение качества жизни пациента, так и на сокращение продолжительности пребывания [71, 72, 74].

Научная гипотеза настоящей работы состоит в том, что у определенных групп пациентов, в зависимости от стадии заболевания и характера его течения, реабилитационные мероприятия оказывают влияние на течение заболевания, на сроки госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией и, соответственно, включение реабилитационного лечения у данных групп пациентов в клиническую практику позволит сократить койко-день и улучшить клинико-лабораторные и инструментальные показатели.

Клинико-лучевой мониторинг основных показателей течения COVID-19-пневмонии, выделение различных групп пациентов, позволит определить оптимальный и наиболее эффективный объем назначения процедур медицинской реабилитации.

Цель исследования

Оптимизация формирования комплекса реабилитационных мероприятий на основе клинико-лучевого мониторинга у пациентов с COVID-19-пневмонией в условиях инфекционного стационара.

Задачи исследования

1. Провести анализ влияния процедур лечебной гимнастики в форме монотерапии и в сочетании с аппаратной методикой массажа в электростатическом поле области грудной клетки на изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов с коронавирусной инфекцией с учетом КТ-стадии пневмонии.

2. Оценить эффективность и безопасность проведения процедур медицинской реабилитации у пациентов с COVID-19-пневмонией в условиях инфекционного стационара с учетом динамики изменений объема поражения легочной паренхимы по данным лучевой диагностики легких и уровня насыщения крови пациента кислородом.

3. Оценить влияние процедур лечебной гимнастики, в форме моновоздействия и в сочетании с аппаратной методикой массажа в электростатическом поле области грудной клетки на функциональное состояние, качество жизни и длительность госпитализации у пациентов различных групп, ранжированных на основании КТ-стадии COVID-19-пневмонии.

4. Разработать алгоритм назначения процедур медицинской реабилитации у пациентов с COVID-19 пневмонией с учетом объема поражения легочной ткани по результатам КТ-диагностики и степени насыщения крови кислородом.

Научная новизна

В представленной ретроспективной исследовательской работе впервые изучены особенности воздействия отдельных методик реабилитации в виде монотерапии и комплексного воздействия процедур медицинской реабилитации на изменения характера клинической, лабораторной и инструментальной картины течения коронавирусной инфекции.

Сформулированы и научно аргументированы ключевые факторы особенностей влияния реабилитации в виде процедур лечебной гимнастики и комплекса процедур лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем грудной клетки в электростатическом поле на течение коронавирусной инфекции у пациентов в инфекционном стационаре.

Установлено, что изученные программы реабилитации имеют разную степень эффективности у пациентов, отнесенных в различные клиничко-инструментальные группы, на основании данных о насыщении крови кислородом и КТ-стадии COVID-19-пневмонии. Научно доказана эффективность первичного отбора пациентов на основании стадирования вирусной пневмонии по объему поражения легочной паренхимы и сатурации, выявленном по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

В результате проведенной исследовательской работы доказано влияние процедур лечебной гимнастики, как в форме моновоздействия, так и в комплексе с процедурами аппаратного массажа грудной клетки в электростатическом поле на процент поражения легких, характер течения заболевания, жалобы и качество жизни пациентов, а также на продолжительность госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для практического здравоохранения разработан, внедрен и научно обоснован алгоритм выбора методов реабилитации пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2 в условиях инфекционного стационара, в зависимости от степени выраженности поражения легких и насыщения крови кислородом. Доказаны эффективность применяемых методов реабилитации у определенных групп пациентов.

Также на основании полученных результатов, в зависимости от клинического течения коронавирусной инфекции, были разработан алгоритм выбора реабилитационного лечения с учетом КТ-стадии вирусной пневмонии и уровня насыщения крови кислородом для достижения максимальной эффективности и целесообразности их применения.

Методология и методы исследования

Настоящая диссертационная работа является ретроспективным рандомизированным исследованием по применению и сравнению результатов воздействия различных методов в реабилитации у пациентов с коронавирусной пневмонии в госпитальный период лечения. С учетом цели работы и поставленных задач исследовательская работа проводилась последовательно в пять этапов.

Объектом исследования были пациенты, госпитализированные в инфекционный стационар клинической больницы №1 АО «ГК «Медси» в период с

01 апреля 2020 года по 15 июня 2021 года с диагнозом МКБ-10 U07.1 и U07.2. Основной массив информационных данных, включавших в себя анамнез, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, результаты анкетирования пациентов был получен с помощью выгрузки электронных историй болезни из МИС «Медиалог».

Методологически научная работа была построена на последовательном применении научных методов и представляла собой комбинированное сравнительное ретроспективное рандомизированное научное исследование, в котором были непосредственно использованы такие методы немедикаментозного лечения и диагностики, как: лечебная гимнастика, аппаратный массаж в электростатическом поле, данные компьютерной томографии органов грудной клетки, показатели насыщения крови кислородом, ключевые лабораторные показатели (уровень С-реактивного белка, лейкоцитов), уровни артериального давления и температуры, продолжительность госпитализации, а также анкетирование по международным шкалам оценки позволяющие функционирования, психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов в различные сроки госпитализации в инфекционном стационаре. Полученные результаты были обработаны с помощью методов современного математического анализа и вариационной статистики.

Положения, выносимые на защиту

1. Медицинская реабилитация, включающая процедуры лечебной гимнастики, а также процедуры лечебной гимнастики в комплексе с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле, назначаемые с учетом КТ-стадии вирусной пневмонии, безопасно для пациентов с коронавирусной инфекции, находящимся на лечении в инфекционном стационаре.
2. Лечебная гимнастика как моновоздействие, так и в комплексе с аппаратным массажем в электростатическом поле, назначаемых в рамках медицинской реабилитации у пациентов с COVID-19-пневмонией способствует уменьшению

продолжительности госпитализации, уменьшению количество жалоб, повышению толерантности к физическим нагрузкам и улучшению качества жизни пациентов.

3. Выбор объёма медицинской реабилитации пациентов с COVID-19-пневмонией в условиях инфекционного стационара должен проводиться с учётом данных компьютерной томографии легких и показателей насыщения крови кислородом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования Малютина Данила Сергеевича «Клинико-лучевой мониторинг эффективности комплексных программ реабилитации у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции» включает научное обоснование алгоритма выбора реабилитационной программы для пациентов, госпитализированных с COVID-19-пневмонией, в соответствии с КТ-стадией вирусной пневмонии, что соответствует пунктам 2, 3 паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация и пунктам 1, 3 паспорта научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность выполненных исследований подтверждается точностью регистрации первичной документации, включающей в себя анамнестические данные, результаты клиническо-инструментальных исследований и результаты анкетирования. Полученные данные не противоречат и соответствуют современным представлениям и гипотезам о данной проблематике. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа.

Основные тезисы и положения настоящей работы доложены и обсуждены на следующих конгрессах, форумах и конференциях: на 4 Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина». (Москва, 2022 г.); научно-практической конференции «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2022» (Москва, 2022 г.); Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская реабилитация при COVID-19: постковидный синдром» (Москва, 2022 г.); онлайн-форумах «Онлайн диагностика 3.0» (Москва, онлайн, 2021 г. и 2022 г.); Российском диагностическом саммите (Москва, 2021 г. и 2022 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, 22 сентября 2023, протокол № 2).

Внедрение результатов исследования

Разработанный алгоритм выбора реабилитационного лечения пациентов с COVID-19-пневмонией с учетом КТ-стадии вирусной пневмонии и уровня насыщения крови кислородом внедрен в клиническую практику инфекционного отделения клинической больницы №1 АО «ГК «Медси» и в образовательные программы для студентов 4 курса, ординаторов и аспирантов кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования, методику набора пациентов в соответствующие клинико-инструментальные группы. Автор самостоятельно выполнил обзор отечественной

и зарубежной литературы. Лично провел сбор материала, систематизировал, проанализировал и интерпретировал полученные научные результаты. Соискатель самостоятельно осуществлял сбор, анализ и рандомизацию полученных клинических и научных данных, лично принимал участие в проведении клинических и экспериментальных исследований. Автор сформировал положения, выносимые на защиту, а также научную, теоретическую и практическую значимость.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах машинописного текста, иллюстрирована 83 таблицами и 32 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего данные 145 источников – 39 отечественных и 106 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Во время подготовки данной работы использовались научные источники из открытых баз PubMed, MEDLINE, EMBASE, CINAHL Plus, PsycINFO, документов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и министерства здравоохранения Российской Федерации на русском и английском языках. Для определения эффективности реабилитации для COVID-19 пациентов в дальнейшем использованы данные по эффективности реабилитации для легочных инфекций, а для сравнительного анализа отдаленных последствий COVID-19 – публикации по отдаленным последствиям для остальных, более изученных, типов коронавирусной инфекции.

1.1 Эпидемиологическая характеристика COVID-19

По состоянию на 1 марта 2021 года зарегистрировано более 113 миллионов лабораторно подтвержденных случаев COVID-19, количество которых к декабрю 2022 года увеличилось кратно до 649 миллионов случаев заражения по всему миру, в том числе в Российской Федерации было подтверждено заражение более 21 миллионов человек [144]. Характер развития пандемии COVID-19 в различных странах, эпидемиологическая ситуация в них, в том числе и предпринятые карантинные меры существенно отличались друг от друга, тем не менее новая коронавирусная инфекция затронула население всех стран и на всех континентах.

Коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы с положительной цепью РНК, которые отрицательно влияют на дыхательную, кишечную, печеночную и нервную системы животных и человека [55, 73, 77]. До открытия SARS-CoV-2 было идентифицировано всего шесть типов коронавирусов человека – а именно, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 в основном приводили к локальным, быстро ограничивающим свое распространение

респираторным инфекциям, которые протекали в тяжёлой форме у младенцев, у пациентов с ослабленным иммунитетом и у пожилых людей. SARS и MERS относятся к подклассам В и С β -коронавируса соответственно, и оба могут приводить к респираторным заболеваниям с возможным летальным исходом. SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV — это зоонозные вирусы, которые являются высокопатогенными [114, 116, 134]. Заболевания, вызываемые этими вирусами, включая COVID-19, SARS и MERS, значительно влияют на инфицированных людей, а также на экономику инфицированных стран. Несмотря на то, что первично высокий уровень заболеваемости и смертности отмечался в тех странах (Италия, Испания, США, Великобритания), где карантинные и противоэпидемические мероприятия были введены с задержкой либо были введены в неполном объеме, в дальнейшем вопрос о необходимости строгих карантинных мероприятий (например, политика «нулевой терпимости» в КНР) остается дискуссионным. Очевидно, что в тех странах, в которых изоляционные мероприятия были введены своевременно и в полном объеме (Сингапур, Южная Корея, Тайвань, Япония), на фоне низкого уровня заболеваемости и, соответственно, смертности от COVID-19 – успех карантинных мер в первую очередь отражался в снижении нагрузки на действующую систему здравоохранения и давал существенный запас по времени в специфической подготовке к пандемии [28].

Текущие данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2, вероятно, имеет естественное происхождение [79]. Источником вируса в текущей пандемии является человек (вопрос об естественном резервуаре вируса на данный момент изучается), при этом заболевший человек может быть источником как при клинических проявлениях вирусной инфекции, вызванной SARS-Cov-2, так и при инкубационном течении заболевания. Минимальное количество пациентов являются бессимптомными носителями SARS-CoV-2, что существенно ухудшает эпидемиологическую картину в том регионе/популяции, где они находятся [92]. Заболевший человек в последние два дня инкубационного периода и в дебюте манифестации клинических проявлений COVID-19 является наиболее

вирулентным по отношению к окружающим. Основной путь передачи новой коронавирусной инфекции от человека к человеку – это воздушно-капельный (механизмы аналогичные механизмам при любой респираторной инфекции – кашель, чихание, разговор и прочее). Также один из путей передачи инфекции – это контактный путь через контаминированные вирусом поверхности [99].

Моделирование распространения вируса SARS-CoV-2 по результатам нескольких исследований предполагает, что базовое число воспроизводимости (R_0) находится в диапазоне от 2,2 до 5,7 в зависимости от населения [122, 134]. По некоторым данным R_0 COVID-19 выше, чем у сезонного гриппа. Распространение COVID-19 тесно связано с оказанием медицинской помощи. Риск заражения SARS-CoV-2 напрямую коррелирует с длительностью экспозиции вируса, поэтому врачи и средний и младший медицинский персонал, а также волонтеры, оказывающие помощь заболевшим, подвергаются самому высокому риску заражения так как имеют длительный контакт с вирусом, в том числе и в аэрозольном виде [46, 99]. Неукоснительное соблюдение требований санитарно-противоэпидемического режима, правил эпидемиологической безопасности, правил использования средств индивидуальной защиты позволяет существенно нивелировать риск заражения, однако, полностью его не исключает. Помимо профессиональной медицинской и парамедицинской среды людей с высочайшим риском заражения, стоит отметить наличие высоких рисков распространения новой коронавирусной инфекции в закрытых и организованных коллективах, таких как школы, общежития, военные базы и прочее.

1.2 Клинические проявления новой коронавирусной инфекции

У большинства людей COVID-19 протекает в легкой и средней степени тяжести формах. Примерно в 10-15% случаев заболевание прогрессирует до тяжелой формы болезни, а около 5% пациентов требуют лечения в реанимации и палатах интенсивной терапии. Как правило, полное выздоровление COVID-19 занимает от 2 до 6 недель. У некоторых людей симптомы могут частично

сохраняться или повторяться в течение нескольких недель или месяцев после выздоровления, что наблюдалось в том числе и у пациентов с легкой формой заболевания, при этом люди не являются заразными для других в данных случаях [122]. При анализе историй болезни 1420 пациентов с легкой или средней степенью тяжести заболевания наиболее частыми симптомами были: головная боль (70,3%), потеря обоняния (70,2%), заложенность носа (67,8%), кашель (63,2%), астения (63,3%), миалгия (62,5%), ринорея (60,1%), дисфункции вкуса (54,2%) и ангины (52,9%). Субфебрильная и фебрильная лихорадка отмечалась у 45,4% пациентов [56, 124, 127]. Последний Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и возникающим инфекциям (ISARIC) сообщил о 25849 госпитализированных случаях COVID-19 с разнообразными клиническими проявлениями. Пятью наиболее частыми симптомами при поступлении были лихорадка, одышка, кашель, утомляемость/слабость и спутанность сознания в анамнезе (N = 25849) [102]. При анализе данных историй болезней и амбулаторных карт 4203 пациентов, в основном из КНР, определили лихорадку, кашель и одышку (80,5%, 58,3% и 23,8% соответственно) как наиболее частые клинические симптомы, а также гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания и диабет (16,4%, 12,1% и 9,8% соответственно) как наиболее частые сопутствующие заболевания [145].

Исследование, проведенное среди 20 133 госпитализированных пациентов из больниц неотложной помощи в Англии, Уэльсе и Шотландии, выявило кластеризацию симптомов с тремя общими признаками: один кластер респираторных симптомов с кашлем, мокротой, одышкой и лихорадкой; кластер скелетно-мышечных симптомов с миалгией, болью в суставах, головной болью и слабостью; группа кишечных симптомов с болью в животе, рвотой и диареей [127]. У 29% (5384 из 18605) пациентов при поступлении наблюдались желудочно-кишечные симптомы, в основном связанные с респираторными симптомами, в то время как у 4% пациентов наблюдались только желудочно-кишечные симптомы. Потеря вкуса и обоняния были идентифицированы как общие симптомы с 52,73% объединенной распространенностью в 10 исследованиях с общим размером

выборки 1627 пациентов из Северной Америки, Европы и Азии [127]. Аналогичным образом изменение вкусовых ощущений было обнаружено у 49,8% пациентов с COVID-19 в объединенном анализе пяти исследований с 817 пациентами [132].

Наиболее частыми симптомами у детей являются жар и кашель [107, 123, 134]. Другие симптомы включают желудочно-кишечные симптомы, боль в горле/фарингит, одышку, миалгию, ринорею/заложенность носа и головную боль с разной распространенностью в различных исследованиях [103, 107]. Однако, отдельно стоит отметить, что данные публикации включали в себя как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов.

В данной же работе выборка пациентов состояла исключительно из госпитализированных пациентов с COVID-19. Согласно данным базы данных ISARIC COVID-19, 18% госпитализированных пациентов (4752) были госпитализированы в отделения интенсивной терапии или реанимации со средней продолжительностью пребывания 9,7 дней и средним значением 7 (SD: 9,3 дня) ($n = 3458$) [66]. Из них 1567 умерли, 1106 все еще находятся в больнице, 1591 выздоровел и был выписан, а записи результатов для 488 отсутствовали по состоянию на 19 мая 2020 года [66]. В Китае госпитализировали 10,6% пациентов от общего количества зарегистрированных случаев [57, 58]. Систематический обзор и метаанализ показали совокупные данные по госпитализации в отделения интенсивной терапии/реанимации, развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смертности 10,9%, 18,4% и 4,3%, соответственно, для 4 203 пациентов [59, 63]. Средний койко-день в отделении интенсивной терапии составляет около 7 дней для выживших и восемь дней для погибших, но объема данных недостаточно для полноценного анализа и верификации выводов [58, 59 63]. 5 июня 2020 года Национальный центр аудита и исследований интенсивной терапии Великобритании сообщил 8533 (из 9623) пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации, из которых 3615 пациентов погибли и 4918 были выписаны с продолжительностью госпитализации в отделении интенсивной терапии 11 дней для выживших и 9 дней для погибших (продолжительность

госпитализации была в пределах 4–24 дня для выживших и 5–15 дней для погибших) [87].

В систематическом обзоре и метаанализе 11 исследований у медицинских работников была обнаружена значительно меньшая частота эпизодов тяжелого течения заболевания по сравнению с частотой тяжелых или критических случаев среди всех положительных пациентов. Аналогичным образом, смертность среди медработников была значительно ниже, чем среди всех пациентов с COVID-19 [4, 11, 79].

Основным осложнением тяжелой инфекции COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), проявляющийся одышкой и острой дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких. Помимо респираторных осложнений, тяжелое течение COVID-19 было связано с сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как инфаркт миокарда, аритмия, кардиомиопатия и сердечная недостаточность, острое повреждение почек, часто требующее гемодиализа неврологические осложнения, такие как энцефалопатия и острый ишемический инсульт. Об энцефалите сообщалось в редких случаях [34, 40, 76, 102]. Тяжелая форма течения новой коронавирусной инфекции, по данным ряда публикаций, связана с коагулопатией, проявляющейся в виде тромбозов сосудов в различных органах, и предполагается, что SARS-CoV-2 вызывает поражение эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды, особенно в легких, вызывая сужение сосудов [1, 105, 123, 130, 135]. Среди 184 больных COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии в Нидерландах, получавших стандартную профилактику тромбоэмболических осложнений, у 31% развились подобные осложнения, в основном венозная тромбоэмболия (27%) или артериальный тромбоз (2,7%) [1, 10, 142]. Поражаются как крупные, так и мелкие сосуды с проявлениями, вплоть до тромбоэмболии легочных артерий. По данным публикаций у погибших пациентов с COVID-19 в Сан-Паулу, Бразилия, в дополнение к экссудативному/пролиферативному диффузному альвеолярному повреждению было обнаружено различное количество

мелких фибринозных тромбов в малых легочных артериолах паренхимы легких [10, 130].

1.3 Диагностика коронавирусной инфекции

Диагноз COVID-19 согласно временным методическим рекомендациям министерства здравоохранения Российской Федерации устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза, а также результатов лабораторных исследований [28].

Диагноз новой коронавирусной инфекции закодирован в международной классификации болезней 10 пересмотра под кодами U07.01 «COVID-19, вирус идентифицирован» и U07.02 «COVID-19, вирус неидентифицирован». Если в первом случае диагноз считается подтвержденным на основании лабораторных исследований (положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК)), то во втором варианте – это клинически подтвержденный (то есть вероятный, но не доказанный кейс) диагноз.

Алгоритм обследования пациента с подозрением на новую коронавирусную инфекцию включает в себя сбор эпидемиологического анамнеза, физикальное обследование, инструментальную диагностику и лабораторные тесты [4]. Проявления дыхательной недостаточности является основным симптомом, который приводит к госпитализации пациентов с COVID-19.

При этом в большинстве случаев дыхательная недостаточность у инфицированных SARS-Cov-2 пациентов, обусловлена течением вирусной пневмонии и непосредственным повреждением легочной паренхимы. Стоит отметить, что проявления гиперкоагуляционного синдрома в общем и тромбоэмболии легочных артерий, в частности, могут в меньшей степени служить причинами дыхательной недостаточности.

Для диагностики ковид-ассоциированной вирусной пневмоний, возможных её осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких,

а также для определения степени выраженности и характера динамики изменений, оценки эффективности лечения применяют различные методы лучевой диагностики. Основные методы лучевой диагностики патологии органов грудной полости пациентов с предполагаемой и/или установленной вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2 включают в себя: обзорную рентгенографию (РГ) легких, компьютерную томографию (КТ) легких, ультразвуковое исследование (УЗИ) легких и плевральных полостей [28, 32, 35].

Несмотря на то, что «золотой» стандарт диагностики новой коронавирусной инфекции является ПЦР-реакция мазка с рото-, носоглотки, в условиях текущей пандемии COVID-19 КТ диагностике отведена ведущая роль при оценке легочных проявлений SARS-Cov-19, а именно, выявление вирусной пневмонии, определение как альтернативных диагнозов, так и осложнений COVID-19 (острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии и сердечная недостаточность), в то время как ее роль в качестве прогностического фактора требует дальнейшего изучения.

Для выявления ковид-ассоциированных вирусных пневмоний применяют различные методы лучевой диагностики. К методам лучевой диагностики патологии органов грудной полости пациентов с предполагаемой/установленной COVID-19 пневмонией относят: обзорную рентгенографию (РГ) легких, компьютерную томографию (КТ) легких, ультразвуковое исследование (УЗИ) легких и плевральных полостей [32, 35].

Несмотря на то, что «золотой» стандарт диагностики новой коронавирусной инфекции является ПЦР-реакция мазка с рото-, носоглотки, в условиях текущей пандемии COVID-19 КТ диагностике отведена ведущая роль при оценке легочных проявлений SARS-Cov-19, а именно, выявление вирусной пневмонии, определение как альтернативных диагнозов, так и осложнений COVID-19 (острый респираторный дистресс-синдром, тромбоэмболия легочной артерии и сердечная недостаточность), в то время как ее роль в качестве прогностического фактора требует дальнейшего изучения [52, 53].

1.4 Лучевой мониторинг проявлений коронавирусной пневмонии

Общепринятой классификацией поражения легких на основании полученных данных компьютерной томографии органов грудной клетки на данный момент является классификация на основании вероятности COVID-пневмонии, а именно наличие либо отсутствие типичных, вероятных, сомнительных проявлений вирусной пневмонии.

Типичное течение вирусной пневмонии, вызванной SARS-Cov-2 характеризуется появлением инфильтрации в виде матового стекла с дальнейшим разрешением, либо формированием консолидации и фиброза. Описанные рентгенологические симптомы являются наиболее часто наблюдаемые, остальные рентгенологические симптомы, выявляемые у пациентов с проявлениями COVID-19-пневмонии продемонстрированы в таблице 1.

Таблица 1 – Ключевые рентгенологические симптомы вирусной пневмонии

Автор публикации (год)	Общее количество пациентов	Симптомы n (%)							
		«Матовое стекло»	Консолидация	«Матовое стекло» и консолидация	Утолщения внутридолевых перегородок	Ретикулярная перестройка	"Бульбная мостовая"	Воздушная бронхограмма	Утолщение бронхиальных стенок
Wu et all (2020)	80	73 (91%)	50 (63%)	-	47 (59%)	-	23 (29%)	-	9 (11%)
Pan et all (2020)	63	54 (86%)	12 (19%)	-	-	-	-	-	-
Shi et all (2021)	81	53 (65%)	14 (17%)	-	28 (35%)	3 (4%)	8 (10%)	38 (47%)	0
Chung et all (2021)	21	12 (57%)	6 (29%)	6 (29%)	-	3 (14%)	4 (19%)	-	-
Song et all (2020)	51	39 (76%)	6 (12%)	30 (59%)	38 (75%)	11 (22%)	-	41 (80%)	-

Продолжение таблицы 1

Pan et all (2020)	82	60 (73%)	52 (63%)	-	-	-	19 (23%)	-	-
Fang et all (2021)	50	36 (72%)	-	-	-	-	-	-	-
Bernheim et all (2021)	121	41 (34%)	2 (2%)	50 (41%)	-	-	6 (5%)	-	14 (12%)
Ai et all (2021)	888	409 (46%)	447 (50%)	-	8 (1%)	8 (1%)	-	-	-
NG et all (2020)	21	18 (86%)	13 (62%)	4 (19%)	-	-	-	-	-
Li et all (2019)	83	81 (98%)	53 (64%)	-	52 (63%)	4 (5%)	30 (36%)	-	19 (23%)
Chen et all (2021)	99	14 (14%)	-	-	-	-	-	-	-
Guan et all (2020)	975	550 (56%)	-	-	-	-	-	-	-
Итого	2615	55%	25%	3%	7%	1%	3%	3%	2%

На основании комплексного анализа рекомендаций RSNA/ACR/BSTI/ESR-ESTI градация вероятностей вирусного генеза легочных изменений по данным КТ органов грудной клетки включает в себя:

- Типичные проявления (typical appearance)** – это периферические двусторонние (полисегментарные) участки матового стекла с/без консолидации, с/без утолщения внутридольковых септ по типу «crazy-paving»; множественные участки «матового стекла» округлой формы с/без консолидации, с/без утолщения внутридольковых септ по типу «crazy-paving»; обратное halo и/или другие признаки организующей пневмонии (характерные для более поздней стадии заболевания)
- Вероятные проявления (indetermine appearance)** – множественные, диффузные, прикорневые или односторонние участки «матового стекла» с/без консолидации с недостатком специфического распределения по периферии;

мелкие очаги «матового стекла», не округлой формы и расположенные не на периферии

3. **Атипичные проявления (atypical appearance)** – отсутствие типичных или неопределенных проявлений с наличием изолированной долевой или сегментарной консолидации без участков «матового стекла»; центролобулярные узелковые изменения по типу «дерева-в-почках»; кавитационные полости и утолщения междолькового интерстиция с плевральным выпотом

4. **Отсутствие пневмонии**

«Матовое стекло» (Ground glass opacity, GGO): зоны матового стекла в легких определяются в виде различных форм участков (от очагов до сегментарного и долевого поражения) сниженной пнев-матизации легочной паренхимы без изменения бронхов и сосудов; легочной рисунок на этом фоне слабо дифференцируется; плотностные характеристики находятся в пределах -600/-500 НУ.

Данные изменения патогенетически могут быть вызваны частичным вытеснением воздуха из альвеол из-за инфильтрации легочной паренхимы и/или утолщения межклеточного пространства [32, 38, 39].

Также необходимо отметить, что характерным признаком ковид-поражения легких является периферическое и субплевральное распределение очагов матового стекла [38, 39, 42, 69].

В первой публикации по лучевой диагностике COVID-19 GGO был отмечен у 57% пациентов и считался самым ранним рентгенологическим проявлением заболевания [69, 94, 114].

Аналогичные данные есть и в последующих публикациях: GGO как наиболее распространенный паттерн визуализации ковид-пневмонии с частотой встречаемости до 98% [114, 136]. Рисунок 1 демонстрирует типичную картину проявления данного симптома.

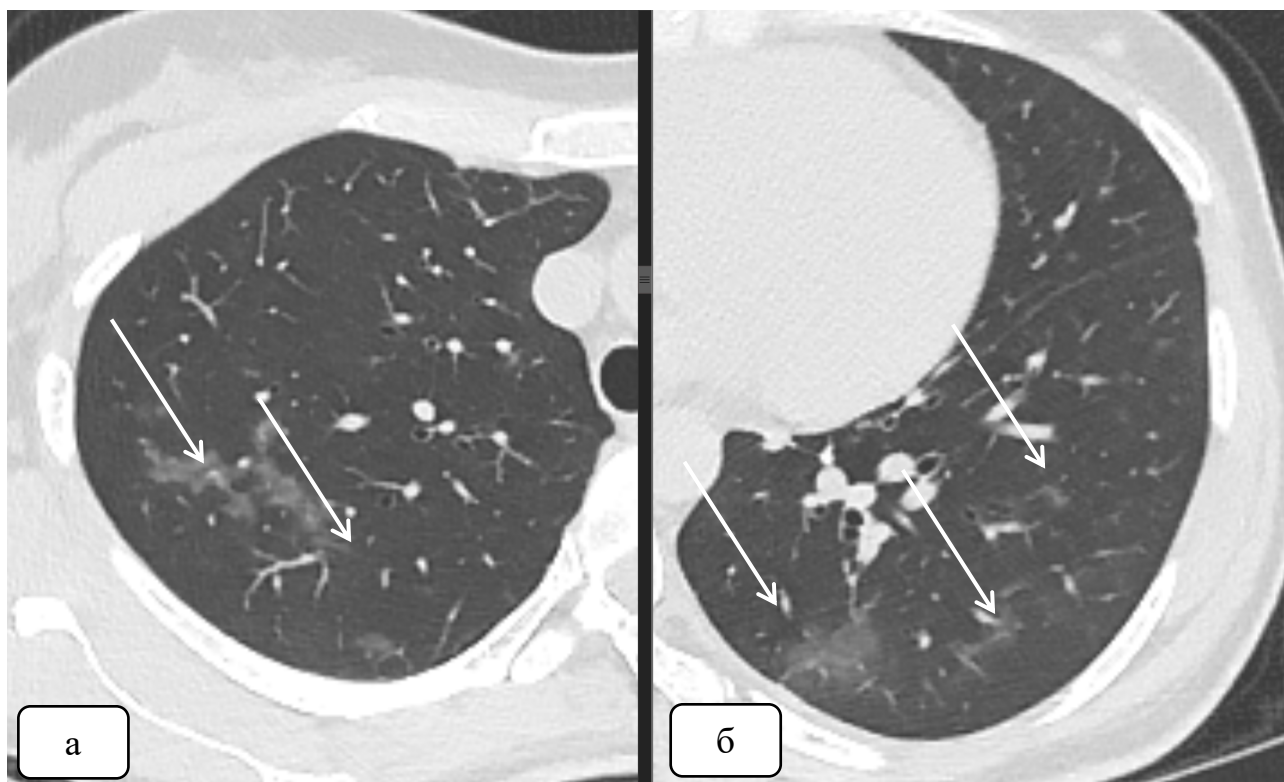


Рисунок 1 – МСКТ легких, аксиальные срезы, легочное окно

Периферические очаги инфильтрации: а – очаги «матового стекла» в S6 правого легкого (указаны белыми стрелками), б – очаги «матового стекла» в S8, S9, S10 сегментах левого легкого (указаны белыми стрелками)

Консолидация – уплотнение лёгочной ткани за счёт заполнения воздушных в норме альвеол содержимым (экссудатом, транссудатом, кровью, водой и т. д.). При консолидации плотность лёгочной ткани повышается вплоть до мягкотканной, печёночной; легочной рисунок на этом фоне не дифференцируется; плотностные характеристики находятся в пределах 5/30 HU. Патогенетически при SARS-Cov-2 консолидация легочной паренхимы связана с фиброзно-миксойдным клеточным экссудатом [64, 104, 128].

Рисунок 2 демонстрирует сочетания консолидации в верхней доле левого легкого с периферическими очагами инфильтрации по типу матового стекла у пациента с лабораторно подтверждённым SARS-Cov-2.

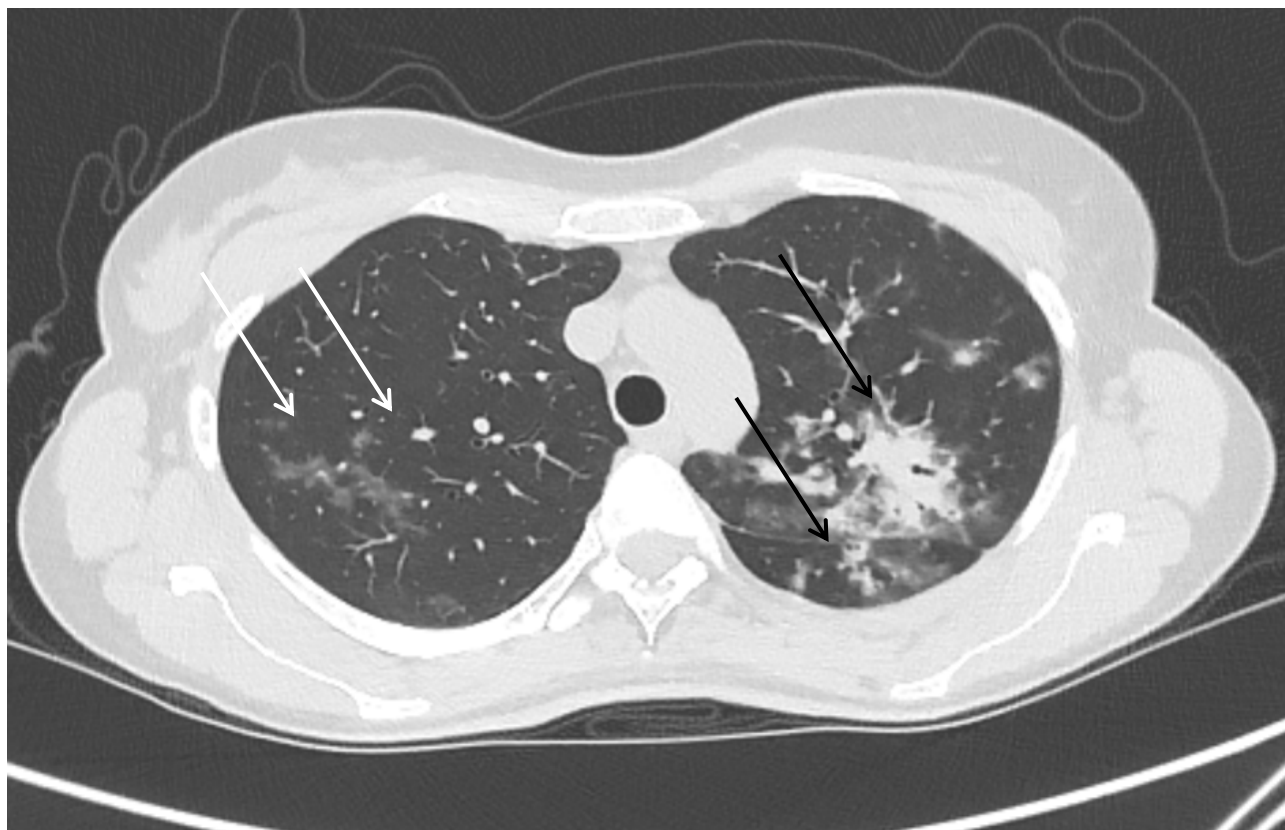


Рисунок 2 – МСКТ легких, аксиальные срезы, легочное окно
Сочетание матового стекла и консолидации: очаги «матового стекла» в S2, S3 правого легкого (указаны белыми стрелками), зоны консолидации в S1/2, S6 сегментах левого легкого (указаны черными стрелками)

Данные последних исследований показали последовательное и постепенное течение поражения легких с изменением радиологических паттернов – переход зон матового стекла в консолидацию является течением заболевания (при сохранении площади поражения) [39, 42, 136].

Ретикулярные изменения – ретикулярный паттерн – тонкие линии патологически измененного легочного интерстиция, формирующие сеть. Паттерн определяется как утолщенные интерстициальные легочные структуры (междольковые перегородки и внутрислобулярные линии), в виде набора линейных преимущественно субплевральных изменений [38, 39, 42, 142].

Рисунок 3 – отражает формирование этого паттерна, который может ассоциироваться с инфильтрацией интерстициальных лимфоцитов, что вызывает утолщение междольковых, сегментарных и субсегментарных перегородок [136].

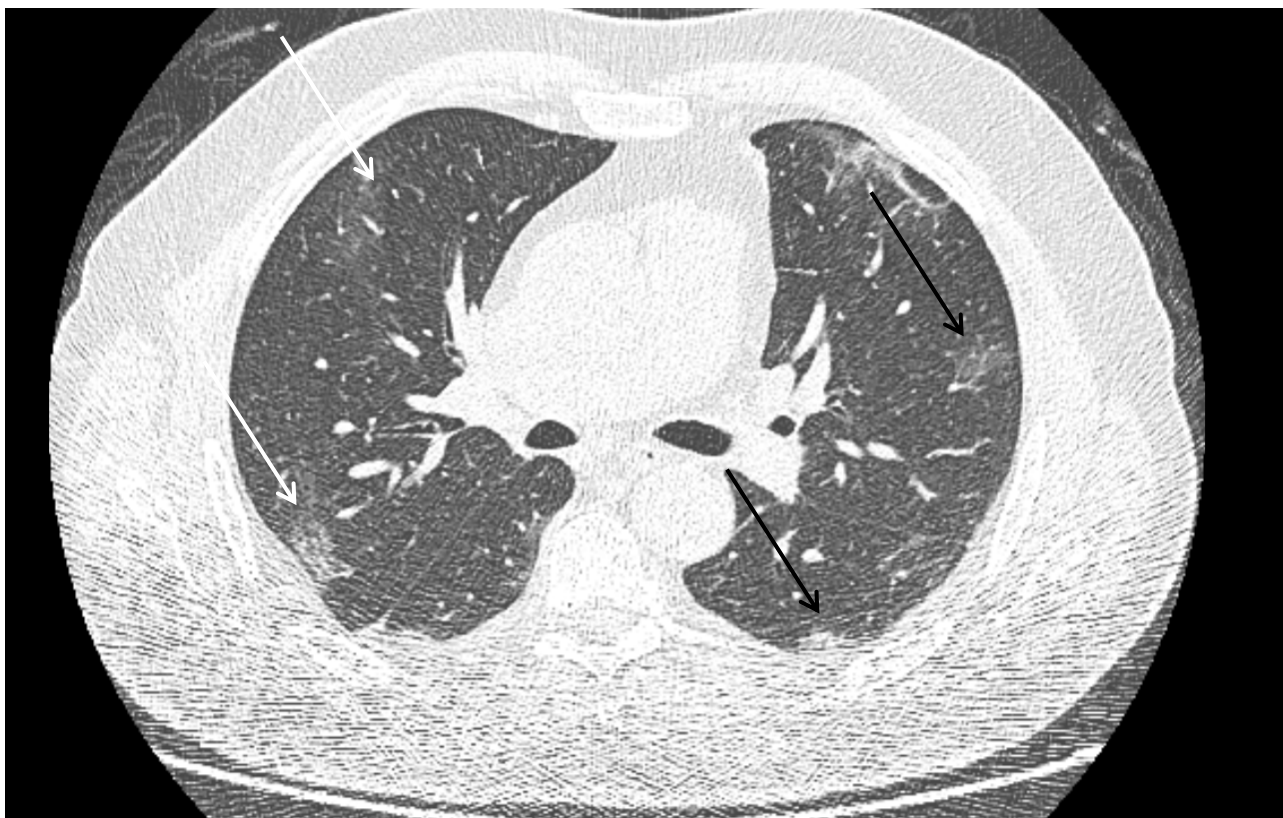


Рисунок 3 – МСКТ легких, аксиальные срезы, легочное окно
 Субплевральные ретикулярные изменения: участки ретикулярных изменений в S4, S6 правого легкого (указаны белыми стрелками) и в S4, S6 сегментах левого легкого (указаны черными стрелками)

В ряде публикаций ретикулярный паттерн с утолщением междольковых перегородок трактуется как типичное проявление COVID-19 выявляемое на КТ органов грудной клетки, уступающее по частоте GGO и консолидации [39, 42, 136].

С течением болезни на контрольных КТ исследованиях увеличивается количество выявленных случаев с ретикулярными изменениями среди больных новой коронавирусной инфекцией [11, 101, 142].

Симптом «булыжной мостовой» (crazy paving) определяется в виде утолщенных междольковых перегородок и внутрислобулярных линий (ретикулярных изменений) в сочетании с GGO, визуально напоминающие брусчатку, булыжную мостовую неправильной формы [115, 136]. Характерный клинический пример приведен на рисунке 4.

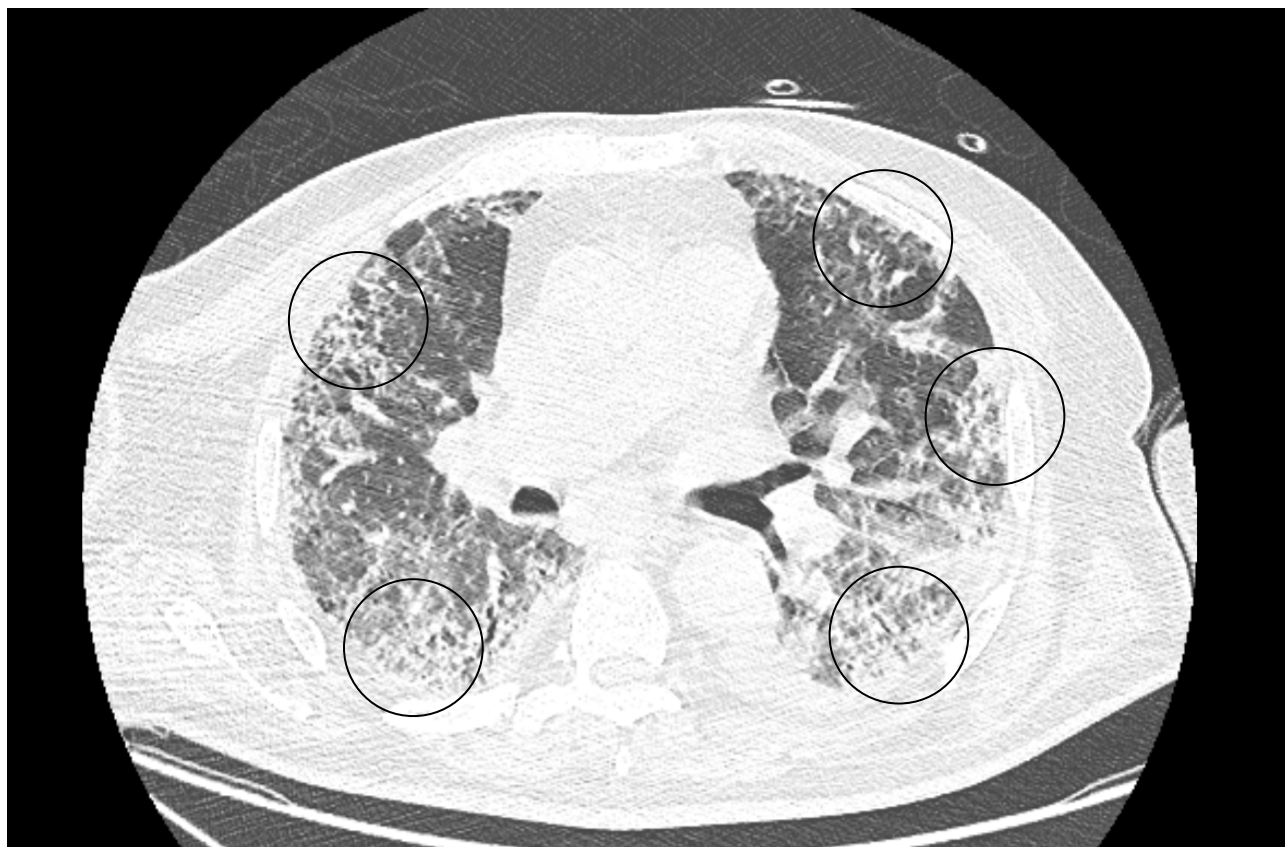


Рисунок 4 – МСКТ легких, аксиальные срезы, легочное окно
Симптом «булыжной мостовой» в обоих легких: перестройка периферических отделов в виде симптома «булыжной мостовой» с двух сторон (указаны черными кругами)

Учитывая данные о патогенезе изменений в предыдущие эпидемии SARS, этот признак может быть результатом альвеолярного отека и проявлениями интерстициального воспалительного ответа при остром повреждении легкого [69, 122, 128]. По данным ряда исследований от 5 до 36% пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеют данный синдром [52, 53, 54]. Также стоит отметить, что сочетание crazy paving с диффузной инфильтрацией паренхимы легких по типу матового стекла может быть негативным прогностическим фактором и свидетельствовать о пике заболевания [104, 105].

1.5 Классификация тяжести течения COVID-19

В среднем у 50% инфицированных заболевание протекает бессимптомно. У 80% пациентов с наличием клинических симптомов заболевание протекает в

легкой форме ОРВИ. По существующим клиническим рекомендациям выделяют четыре степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции [28, 39, 43, 54].

Рентгенография и КТ играют важную роль в оценке тяжести течения заболевания, но необходимо помнить, что объем поражения легких определяемый при рентгенографии и компьютерной томографии легких может не иметь прямой корреляции с клинической тяжестью заболевания. Визуализация типичных изменений для различной тяжести заболевания по данным компьютерной томографии носит скорее результирующий, а не упреждающий или прогностический характер. Критерии тяжести поражения по данным компьютерной томографии представлены в таблице 2.

Таблица 2 – КТ стадии вирусной пневмонии

Объем пораженной паренхимы легких	КТ стадия
Отсутствует	КТ-0
до 25%	КТ-1
от 25% до 50%	КТ-2
от 50% до 75%	КТ-3
свыше 75%	КТ-4

Легкое течение. Температура тела не повышается выше 38°C , присутствуют такие симптомы как кашель, слабость, боль в горле и отсутствуют критерии среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19.

Среднетяжелое течение. Температура тела превышает 38°C , ЧДД более 22 в минуту, появляется одышка при физической нагрузке. Визуализируются изменения по данным лучевой диагностики (объем поражения от минимального до КТ-1/2). SpO_2 менее 95%. СРБ крови более 10 мг/л.

Тяжелое течение. Увеличение ЧДД более 30 в минуту, снижение SpO_2 ниже 93%, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст., снижение уровня сознания и появление ажитации. Нестабильная гемодинамика, характеризующаяся снижением артериального давления (систолического менее 90 мм рт. ст. или диастолического менее 60 мм рт.

ст.). Снижение диуреза менее 20 мл в час. Лучевая картина вирусной пневмонии при данном течении заболевания определяется в виде поражения легких КТ-3/4. Лактат >2 ммоль/л и qSOFA > 2 баллов.

Крайне тяжелое течение. Стойкая фебрильная лихорадка, ОРДС, ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких). Признаки септического шока и полиорганной недостаточности. Изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения критической степени (КТ-4) или картина ОРДС.

1.6 Отдаленные последствия коронавирусной инфекции

Как отмечалось ранее – относительно короткий срок пандемии COVID-19, вызванной SARS-CoV-2 не позволяет абсолютно достоверно установить все существующие отдаленные последствия коронавирусной инфекции и зарегистрировать их действительное распределение у различных групп пациентов. Так метаанализ 28 исследований, отражающих клинические исходы у взрослых, переживших SARS и MERS через 3 месяца после госпитализации или через 2 месяца после выписки показал, что нарушения функции легких, психологические нарушения и снижение способности к физической нагрузке были типичными отдаленными последствиями у пациентов с SARS и MERS инфекцией [66]. Не менее 76% COVID-19 пациентов через шесть месяцев от начала заболевания отмечали по крайней мере один сохраняющийся симптом, причем наиболее часто отмечались утомляемость или мышечная слабость (63%) [98]. Более чем у 50% пациентов визуализировались резидуальные изменения легких по данным КТ. Тяжесть процесса во время острой фазы заболевания была независимо связана со степенью нарушения диффузии легких (DLCO) при последующем наблюдении, при этом 56% (48 из 86) пациентов находились на кислородной поддержке в период госпитализации [55]. Все это в целом соответствует и данным других исследований, которые регистрировали изменения DLCO и изменения легочной паренхимы при лучевой диагностике у значительной части COVID-19 пациентов

через три месяца после выписки [41, 50]. Анализ данных о предыдущих вспышках коронавирусных инфекций позволяет говорить о сохраняющейся степени повреждения (фиброзных/резидуальных изменений) легких – 38% пациентов, перенесших SARS, снижали DLCO через 15 лет после инфекции [66, 101, 134].

Длительное течение COVID-19 (Long COVID) включает в себя широкий спектр симптомов и клинических проявлений, которые могут возникать у людей с различной тяжестью заболевания от острой формы течения SARS-CoV-2 до бессимптомных носителей. Эти симптомы, перечисленные ниже могут совпадать с полиорганными осложнениями или с эффектами лечения/госпитализации. Эта категория неоднородна и, вероятно, будет изменена в будущем, поскольку в нее могут входить пациенты с клинически важными, но плохо изученными симптомами.

Патогенетические причины, при которых инфекция SARS-CoV-2 приводит к появлению зарегистрированных симптомов изучены недостаточно. По данным различных публикаций, основными симптомами в отдаленный период COVID-19 были: усталость, затруднения в мышлении или концентрации (в иностранной литературе «brain fog»), затрудненное дыхание (с регистрируемыми изменениями по данным КТ и изменениями легочной функции и без них), кашель, суставная и мышечная боль, боль в грудной клетке, депрессия или тревожность, головная боль, жар, сердцебиение, потеря запаха и/или вкуса, головокружение [24, 64, 142].

Таким образом, на данный момент идет сбор данных по отдаленным последствиям COVID-19, в том числе и визуализируемых изменений легких. Возможность влияния реабилитации на фиброзные изменения легких в отдаленном периоде тема отдельного исследования.

1.7 Особенности реабилитации больных с COVID-19-пневмонией

Первые публикации о возможности включения реабилитационного лечения в существующие схемы терапии новой коронавирусной инфекции зарубежными авторами датированы апрелем 2020 года [14, 74]. В мае 2020 года были выпущены

отечественные временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», в которых были даны практические рекомендации включения реабилитационного лечения в базовую терапию новой коронавирусной инфекции в период стационарного лечения. В это же время появились первые публикации международных авторов, тематика которых была в основном о дистанционных программах реабилитации [98, 99]. Информации о применении реабилитационного лечения была впервые опубликована по данным PubMed в июле 2020 года [92].

Основные предпосылки для введения в клинические рекомендации как отечественные, так и зарубежные, реабилитации были успешность применения методов медицинской реабилитации с доказанной клинической эффективностью при таких заболеваниях легочной системы, как хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелая форма течения бронхиальной астмы и при идиопатическом легочном фиброзе [11, 33, 37]. Также ряд публикация показали эффективность реабилитации при инфекционном поражении легких, а именно туберкулезом и гриппом, осложнённым острым респираторным дистресс-синдромом [109, 117, 129]. Таким образом, реабилитация, в том числе и на госпитальном этапе, при вирусной ковид-ассоциированной пневмонии может быть эффективной. Реабилитация при коронавирусной инфекции на госпитальном этапе направлена как на улучшение качества жизни пациента, так и сокращения продолжительности пребывания в инфекционном стационаре, что подразумевает в том числе и уменьшение затрат на лечение пациента, что имеет особую актуальность в период пандемии и перегруженности всей системы здравоохранения [22, 29, 70]. Настоящая работа посвящена именно этой проблематике.

Существующая терапия COVID-19 направлена в первую очередь на превентивное устранение факторов развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих ситуаций (пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, сепсиса). Необходимо отметить важность нутритивной поддержки: дополнительное пероральное энтеральное питание в сочетании с диетическим

питанием назначают при выраженной белково-энергетической недостаточности инфекционного генеза [26, 37].

Взаимосвязь между питанием и болезнями проявляется в различных вариантах: недоедание влияет на иммунную систему; дефицит витаминов или субоптимальное их потребление могут ухудшить клиническую картину течения заболевания или стать непосредственной причиной заболевания; нездоровое питание является предрасполагающим фактором для хронических заболеваний, таких как онкологическая и сердечно-сосудистая патология [26, 37].

Зарубежные авторы в своих рекомендациях делали основной упор на роль энтерального питания и нутритивной поддержки при COVID-19 у скомпрометированных групп пациентов, таких как пожилые пациенты, пациенты с сопутствующими заболеваниями и беременные [41, 51].

Основные цели, на достижение которых направлена реабилитация больных в острой фазе COVID-19 это: улучшение прогноза течения заболевания, снижение длительности госпитализации и уменьшение риска повторной госпитализации [18, 19, 20, 51]. Медицинскую реабилитацию пациентов с коронавирусной пневмонией рекомендуется начинать в условиях отделений интенсивной терапии при достижении стабилизации состояния пациента и продолжать их после завершения лечения в стационаре в домашних условиях [19, 21]. Раннее начало реабилитационных мероприятий у пациентов с COVID-19, позволяет эффективно избежать прогрессирования заболевания и снизить тяжесть течения постковидных изменений [21, 22].

Основные мероприятия реабилитации направлены на восстановление функций внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода тканями, органами и системами, восстановление толерантности к физической нагрузке, психоэмоциональной стабильности, повседневной активности и функционирования [18, 20, 51]. Ряд публикации показывают достоверную эффективность реабилитации в плане снижения продолжительность неинвазивной кислородной поддержки пациентов, улучшения дыхательной функции, снижения

рисков осложнений, уменьшение длительности госпитализации, снижение уровня смертности и рисков повторной госпитализации [8, 20, 41, 51].

Также стоит отметить разницу подходов отечественных и зарубежных специалистов в сроках и видах реабилитационной помощи при коронавирусной инфекции у пациентов, находящихся на лечении в инфекционном стационаре. В Российской Федерации, согласно действующим методическим рекомендациям, реабилитационное лечение начинается в условиях стационара, в том числе и в отделениях реанимации и интенсивной терапии, и связано с непосредственным контактом медицинских работников с инфицированными пациентами [4, 63]. В зарубежных странах реабилитация в инфекционном стационаре как правило связана с телемедициной и психологической помощью [21, 99]. Основную задачу медицинской реабилитации зарубежные авторы фокусируют на восстановлении функции органов и систем после разрешения острой фазы заболевания, а именно после окончания госпитализации. При выборе методик реабилитации при постковидном симптоме необходимо учитывать, как характерные, так и менее вероятные нарушения органов и систем от основного заболевания. Весь спектр последствий COVID-19 и частота их встречаемости изучены недостаточно. Необходимо учитывать не только остаточные изменения легких в виде фиброза, но и возможные повреждения сердечно-сосудистой системы, головного мозга, почек, желудочно-кишечного тракта.

Целью реабилитации в раннем инфекционном периоде коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2) является улучшение вентиляционной и дренажной функции бронхо-легочной системы, профилактика гипостатических осложнений, присоединения бактериальной инфекции и развития экссудативного плеврита, профилактика формирования фиброзных изменений паренхимы легких и спаечного процесса в плевральной полости, нормализация микроциркуляции и трофики тканей, нервной проводимости, снижение возможной тревожности и депрессии, нормализация работы дыхательной и скелетной мускулатуры, стабилизация нутритивного статуса.

Основные направления в реабилитации пациентов с SARS-CoV-2:

1. реабилитация респираторной функции;
2. реабилитация мышечной дисфункции;
3. реабилитация неврологических, психологических и когнитивных функций;
4. нутритивная реабилитация;
5. реабилитация коморбидных расстройств;
6. реабилитация вторичных осложнений: профилактика поздних тромбозов и тромбоэмболий, ускорение разрешения консолидатов в легких, терапия бронхо-обструктивного синдрома.

Патогенетические механизмы реабилитационных методов при ковид-ассоциированной пневмонии. В тоже время в острой фазе ковид-ассоциированной пневмонии основные патогенетические механизмы дыхательной недостаточности изучены достаточно хорошо. Настоящая исследовательская работа посвящена эффективности и необходимости реабилитационного лечения в объеме процедур лечебной гимнастики и комплексных процедур лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем грудной клетки в электростатическом поле у различных групп пациентов с коронавирусной инфекцией, находящимся в инфекционном стационаре.

В начале латентного периода вирус SARS-CoV-2 реплицируется в верхних дыхательных путях без выраженной клинической картины. Основной мишенью являются альвеолярные клетки II типа. Спустя несколько суток после инфицирования метаболические процессы в клетках - мишенях претерпевают изменения, нарушается выработка необходимых для функционирования альвеол ингредиентов, развивается диффузное альвеолярное повреждение. Происходит мощная активация макрофагов с выбросом провоспалительных компонентов, в том числе группы интерлейкинов, хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий, чему дополнительно способствует системная воспалительная реакция и повышение сосудистой проницаемости. Лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов. Реакция освобождения биологически активных и агрессивных компонентов вызывает

выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран, микротромбообразование в сосудистом русле легких [1, 12]. В легочной ткани могут наблюдаться как геморрагические инфаркты, так и обтурирующие тромбы, нарушающие микроциркуляцию в легких. На аутопсии легкие увеличены в объеме, ткань диффузно уплотнена, безвоздушна, с участками ателектазов и обширными сливными кровоизлияниями; на плевре – наложения фибрина, а при присоединении бактериальной суперинфекции наблюдается картина фибринозного плеврита.

Вследствие диффузного альвеолярного повреждения серьезно нарушается вентиляционно-перфузионное соотношение, развивается ОДН и ОРДС - клиника острого распространенного интерстициального поражения легких. Повреждение эндотелия и синдром гиперкоагуляции с множественными тромбами в системе микроциркуляции, ветвей легочных артерий и вен разного калибра на фоне уменьшения объема функционирующей легочной паренхимы дополнительно сокращают площадь поверхности газообмена. Снижению кислородной емкости крови и ухудшению транспорта кислорода к органам и тканям способствует также вытеснение железа из порфириновых ядер посредством прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на гемоглобин [1, 10].

Острый процесс завершается первичной гипоксемией, нарушением вентиляционной и дренажной функции бронхиального дерева за счет отека тканей и нарушения функционирования мерцательного эпителия. Зачастую пневмония развивается и без РДС, носит обратимый характер, что улучшает исход в острый период, но при этом остаются серьезные осложнения в виде организованного фиброза легких.

Клинически гипоксемия проявляется выраженной общей слабостью, низкой толерантностью к физической нагрузке, одышкой, перенапряжением вспомогательной дыхательной мускулатуры и связанными с этим мышечными болями, ограничивающими экскурсию грудной клетки, нарушением трофики тканей, функционирования нервной системы [12, 64]. Все это приводит к снижению двигательной активности пациента, уменьшению вентиляции легких и

развитию дополнительных гипостатических осложнений. Присоединение вторичной бактериальной микрофлоры способствует дальнейшему прогрессированию патологических процессов и развитию пневмонии.

Совокупность перечисленных изменений требует подбора индивидуальной программы реабилитации, комплексных мер, направленных на улучшение функции бронхолегочной системы и долгосрочное улучшение здоровья пациента.

Основные методы медицинской реабилитации у пациентов с коронавирусной инфекцией. Для назначения реабилитации все пациенты проходят обследование с дальнейшим осмотром специалистов мультидисциплинарной реабилитационной бригады и врачей консультантов по профилю жалоб пациента [3, 15, 18]. Определяется реабилитационный потенциал, реабилитационный прогноз, мотивация пациента, составляется план и форма проведения мероприятий с учетом индивидуальных особенностей и актуальных реабилитационных задач. Методы реабилитации и медикаментозной терапии составляют единый комплекс лечения и подбираются индивидуально для каждого пациента. Мероприятия по медицинской реабилитации проводятся в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации и Письмом Минздрава России №11-7/И/2-20691, ФФОМС №00-10-26-2-04/11-51 от 30.12.2020.

Сроки восстановления больного с SARS-CoV-2 напрямую зависят от проводимых мер респираторной реабилитации. Отказ от нее в ранние сроки может отрицательно повлиять на регресс последствий вирусного повреждения легочной ткани. Задачи респираторной реабилитации: уменьшение симптомов одышки, улучшение вентиляции и эластичности легочной ткани, максимальное включение здоровой ткани легкого в дыхание, улучшение бронхиального клиренса, восстановление нормального тонуса дыхательных мышц, силы и выносливости вспомогательной дыхательной мускулатуры и функции диафрагмы, восстановление правильного дыхательного паттерна, противодействие возникновению ателектазов, спаечного процесса;

К основным методам легочной реабилитации пациентов с SARS-CoV-2 относятся.

Инспираторный тренинг: дыхательные упражнения, направлены на улучшение вентиляционной способности легких, проводятся с целью активизации инспираторной мускулатуры, для снижения дыхательных объемов и степени перфузионных нарушений. Воздействуя на паттерн дыхания происходит уменьшение нагрузки на альвеолы за счет снижения сопротивления в бронхах и улучшения вентиляции. Особенно это актуально для пациентов, вынужденно находящихся в прон-позиции, при которой активность инспираторной мускулатуры снижена [12, 19, 29].

Применяются статические и динамические дыхательные упражнения с акцентом на удлиненный вдох; направленные на тренировку диафрагмы (диафрагмальное дыхание). А также дренажные упражнения с акцентом на выдох с небольшим сопротивлением через полукрытый рот или сомкнутые губы. Комплекс упражнений проводится 3-4 раза в день, в течение 5-20 минут. Упражнения выполняются в медленном темпе, с постепенным увеличением глубины вдоха и выдоха. Исключены упражнения с напряженным вдохом и выдохом, чтобы турбулентным потоком воздуха не провоцировать приступ кашля. При проведении занятий стараются избегать задержки дыхания как на вдохе, так и на выдохе. Не рекомендуется специальное стимулирование выделения мокроты.

Объем нагрузки зависит от функционального статуса пациента. Контроль переносимости нагрузки осуществляется постоянно по SpO₂ и субъективным данным. В случае падения сатурации, резкого нарастания ЧСС, ухудшении общего состояния процедуры лечебной гимнастики прекращаются и обеспечивается инсуфляция кислородом до восстановления исходных показателей.

Метод активного циклического дыхания применяется при недостаточном отхождении мокроты для очистки дыхательных путей. Проводятся упражнения, провоцирующие глубокий вдох и резкий выдох с открытым ртом и с открытой голосовой щелью с активным участием мышц живота и груди. Затем в течение 1 минуты проводится в расслаблении «диафрагмальное дыхание». Упражнения проводятся в 2-4 подхода, 2-4 раза в день. Продолжительность занятий зависит от индивидуальных возможностей человека. Данный вид терапии можно применять в

любом исходном положении тела, но в позиции сидя наиболее удобно дозировать интенсивность и нагрузку.

Постуральный дренаж: данный метод применим для облегчения отхождения мокроты посредством принятия специально заданного положения тела, при котором зона поражения легких находится выше места бифуркации трахеи.

Исходное положение: лежа на боку на наклонной плоскости или свесившись с кровати. Выполняется диафрагмальное дыхание с чередованием откашливания мокроты, при котором возможно применение сдавления грудной клетки в момент кашля, поколачивание или вибромассаж. Постуральный дренаж с откашливанием производится натошак утром, или дважды в день. Сначала дренаж проводят со стороны пораженного легкого, затем со стороны здорового. Продолжительность процедуры постепенно увеличивается от 5-10 минут до 30-40 минут в день [51, 94].

Локализованное дыхание: это дыхание с сокращением некоторых мышц грудной клетки, активизация дыхательных движений на ограниченном участке грудной клетки. Может проводиться с активным участием пациента, а также в активно-пассивном режиме с помощью инструктора [19, 21, 38].

Вибрационно-перкуSSIONная терапия. Патологический процесс затрагивает большое количество структур в легких и для восстановления вентиляционной способности легких, уменьшения фиброзных изменений эффективно использовать высокочастотную осцилляцию грудной клетки совместно с компрессией. Данный метод сочетает в себе механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку в результате которого, происходит восстановление дренажной функции легких, улучшения кровоснабжения в легких.

Прибор, осуществляющий данной воздействие, не только влияет на улучшение отхождения мокроты за счет вибрационного воздействия, но и может влиять на функциональные и объемные показатели легких за счет компрессионного воздействия положительным давлением, улучшать вентиляцию в альвеолах [64, 93].

Противопоказания к проведению вибрационно-перкуSSIONной терапии:

1. наличие лихорадки (выше 38°C)

2. наличие булл в лёгких
3. кровотечения различной локализации
4. тромбоэмболия легочной артерии, развитие тромбозов
5. дыхательная недостаточность III ст.
6. сердечная недостаточность III ст., тяжёлые нарушения ритма сердца, имплантированный электрокардиостимулятор
7. наличие злокачественных новообразований любой локализации
8. тяжёлые реакции на экзогенные и эндогенные факторы: шок, коллапс, аллергия, анафилаксия и др.
9. ОИМ; ОНМК
10. наличие кожных повреждений в зоне воздействия
11. наличие переломов позвоночника и ребер, травм шеи и головы
12. беременность и лактация.

Для достижения существенного результата, длительность курсов легочной реабилитации составляет не менее 8 недель по 2-3 сеанса в день продолжительностью 15-20 мин.

Реабилитация мышечной дисфункции. При тяжелом течении пневмонии или длительном нахождении в стационаре (более 10 дней) возникает необходимость в восстановлении силы скелетной мускулатуры. Пациенты стремительно теряют мышечную силу. Для этого используют тренировку скелетной мускулатуры с помощью проведения общеукрепляющих упражнений, постепенной активизации, вертикализации пациентов и расширения двигательного режима.

В процессе медицинской реабилитации осуществляется ежедневный мониторинг жалоб и клинического состояния пациента (появление или усугубление одышки, кашля), измерение температуры тела, уровня сатурации кислорода в крови (методом пульсоксиметрии), частоты дыхательных движений, частоты сердечных сокращений, артериального давления.

Переносимость комплекса ЛФК и физической тренировки оценивалась на основании контроля реакции пациента на физическую нагрузку по ЧСС и ЧД, измерениями АД до процедуры и после нее. Определяется сатурация, которая

может немного снижаться (десатурация) после процедуры ЛГ, но восстанавливаться в течение не более 5 мин.

Лечебную гимнастику не следует проводить при падении сатурации ниже 90%, увеличение ЧСС свыше 135 ударов в минуту или снижение АД ниже 95/65 мм.рт.ст.

Так же лечебную гимнастику при пневмонии не проводят в случае наличия следующих противопоказаний:

1. дыхательная недостаточность III степени,
2. абсцесс легкого до прорыва в бронх,
3. кровохарканье или угроза его,
4. полный ателектаз легкого,
5. скопление большого количества жидкости в плевральной полости.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Для реализации поставленной цели и решения задач ретроспективно был проведен анализ базы данных историй болезни 1519 пациентов, госпитализированных в период с 01 апреля 2020 года и до 15 июня 2021 года в клиническую больницу №1 АО «ГК «Медси» с диагнозом COVID-пневмония (коды МКБ-10 U07.1 и U07.2).

Анализ полученных данных проводился по трем направлениям: субъективное состояние пациента на основании его жалоб, лабораторные данные анализов пациента и данные полученные инструментальными методами исследований. В каждом из направлений были выделены ключевые параметры, критические значения, влияющие на клиническое течение заболевания и на срок госпитализации пациентов.

Критерии включения

1. Установленный диагноз МКБ-10 U07.1 и U07.2
2. Возраст пациентов от 18 до 75 лет
3. Продолжительность госпитализации от 7 до 30 дней
4. Процент поражения легких по данным компьютерной томографии при вирусной пневмонии, вызванной SARS-Cov-2 не менее 5% и не более 50% при поступлении

Критерии невключения

1. Менее 2 исследований компьютерной томографии органов грудной полости в период госпитализации
2. Менее 3 измерений уровня С-реактивного белка в период госпитализации
3. Пациенты получавших лечение в отделении реанимации
4. Погибшие пациенты

5. Пациенты с декомпенсацией фоновых неинфекционных заболеваний, таких как легочная и сердечная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания

При поступлении в инфекционный стационар все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на сбор клинических, лабораторных и инструментальных данных в целях предоставления гарантии качества клинического исследования и для научных публикаций.

Все пациенты, включенные в исследование, получали базовую терапию новой коронавирусной инфекции в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями министерства здравоохранения на момент госпитализации.

В соответствии с критериями включения и исключения, а также с учетом нормализации и псевдорандомизации в итоговую выборку попали 180 пациентов. При размере выборки 180 пациента, госпитализированных с COVID-19, их возраст по медиане составил 54 года (интерквартильная широта от 44 до 62,25 лет). Мужчин в выборке было 52% (93 человека), женщин – 48% (87 человек). Пациенты, в соответствии с критериями исключения, с декомпенсацией фоновых неинфекционных заболеваний, таких как легочная и сердечная недостаточность, сахарный диабет, онкологические заболевания, были исключены из итоговой выборки.

В данной работе мы рассматривали сатурацию только на свободном дыхании без кислородной поддержки. Анализ изменения уровня сатурации на поточном кислороде и ИВЛ требует отдельного исследования и в настоящее исследование эти параметры включены не были.

Дизайн исследования: все включенные в исследование пациенты были разделены в зависимости от используемых методов реабилитации на три группы сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам:

Группа 1: 60 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, получавшие базовую терапию, нутритивную поддержку и процедуры лечебной гимнастики;

Группа 2: 60 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, получавшие базовую терапию, нутритивную поддержку и процедуры лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле;

Группа 3: 60 пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, получавшие базовую терапию и нутритивную поддержку.

В соответствии с КТ-стадией пневмонии пациенты внутри каждой группы были разделены на 2 подгруппы:

Подгруппа А: пациенты, с выявленной стадией вирусной пневмонии при поступлении КТ-1 и объёмом поражения легочной паренхимы до 25%;

Подгруппа Б: пациенты, с выявленной стадией вирусной пневмонии при поступлении КТ-2 и объёмом поражения легочной паренхимы от 25 до 50%.

В каждую из подгрупп были включены данные 30 пациентов. Таким образом, группы и подгруппы были нормированы по количеству пациентов, что отражено на рисунке 5.

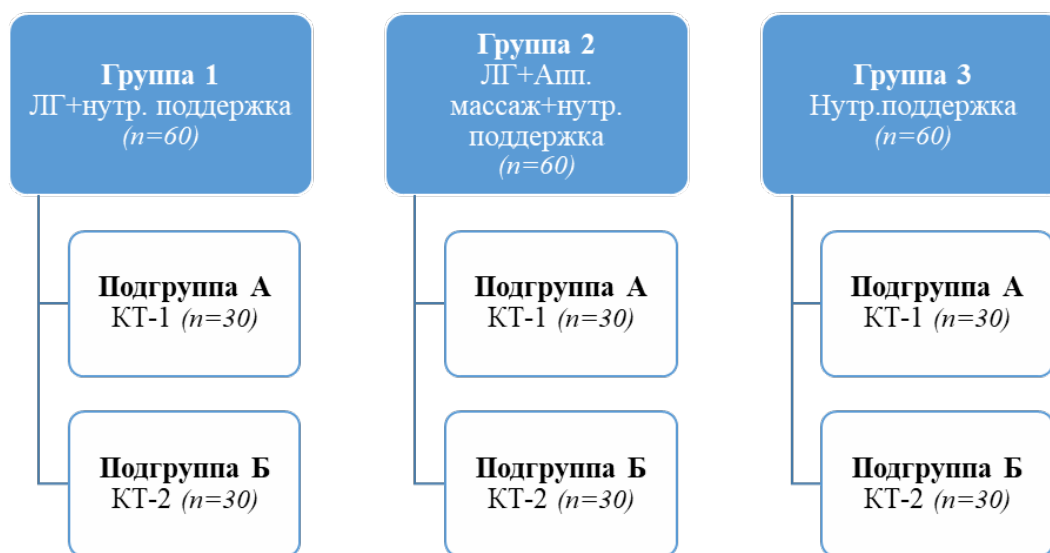


Рисунок 5 – Схема дизайна исследования

2.2 Методы реабилитации

Все пациенты получали базовую терапию коронавирусной инфекции в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями министерства здравоохранения Российской Федерации на момент госпитализации.

Нутритивная поддержка. Основные задачи нутритивной поддержки пациентов с коронавирусной инфекцией были следующие: коррекция метаболических нарушений, обеспечение энергетических и пластических потребностей, поддержание активной белковой массы и компенсация имеющихся потерь.

Все пациенты исследуемых групп в качестве базисного реабилитационного лечения получали нутритивную поддержку.

При планировании нутритивной поддержки пациентов с COVID-19 учитывались возраст пациентов, наличие сопутствующих заболеваний, увеличенный объём потребления белка и энергии на фоне лихорадки и дыхательной недостаточности.

Схема нутритивной поддержки у пациентов во всех трех группах сравнения включала стандартную диету и пероральный прием специализированных смесей энтерального питания (сипинг) через трубочку или маленькими глотками, не менее 400 ккал (объемом до 150 мл и кратностью до 4 раз в день). Расчетная потребность, которую должны обеспечивать пероральное энтеральное питание (сипинг) составляла не менее 400 ккал в день и не менее 20 г белка в день (или не менее 20% от общей суточной потребности энергии) [26]. В качестве сипингов применялись стандартные изокалорические изонитрогенные питательные смеси с пищевыми волокнами и калорийностью 1 ккал/мл [26, 37].

Лечебная гимнастика. Пациентам 1 и 2 групп сравнения проводились процедуры лечебной гимнастики. В комплекс лечебной гимнастики были включены упражнения в исходном положении лежа, сидя и стоя. В активном, в том числе и в статическом двигательном режиме под контролем сатурации (в том числе

и кислородной поддержке при необходимости), частоты сердечных сокращений и частоты дыхательных движений. Комплекс включал дыхательные упражнения с включением вспомогательной дыхательной мускулатуры, элементов звуковой и дренажной гимнастики, локализованного и диафрагмального дыхания; проводились упражнения в динамическом двигательном режиме на повышение толерантности к физической нагрузке в щадящем двигательном режиме. Лечебная гимнастика проводилась в форме индивидуальных занятий с инструктором ЛФК, курсом не менее 10 процедур, ежедневно, длительность занятий составляла не менее 20 минут. Режимы проведения ЛФК в условиях «красной зоны» продемонстрированы на рисунках 6 и 7. Используемые комплексы лечебной гимнастики отражены в таблицах 3 и 4.



Рисунок 6 – Проведение ЛФК в «красной» зоне



Рисунок 7 – ЛФК в «красной» зоне

Методические указания к проведению лечебной гимнастики при COVID-19-ассоциированной пневмонии.

1. Занятия проводить ежедневно 2 раза в день по 10-15 минут.
2. Упражнения выполнять в медленном темпе.
3. Амплитуда движений комфортная, безболезненная.
4. Число повторений каждого упражнения 4-6 раз.
5. Дыхание носоглоточное: вдох носом, выдох ртом.

Избегать форсированных вдохов и выдохов: движение воздуха по дыхательным путям линейное, не турбулентное, чтобы не спровоцировать приступ

кашля. Выдох должен быть длиннее вдоха в 1,5-2 раза (при выполнении упражнения “про себя” подсчитывать: на 1-2-3...– вдох, на 1-2-3-4-5...– выдох). Расслаблять мышцы плечевого пояса в конце каждого упражнения. Чередовать дыхательные и общеукрепляющие упражнения, чтобы не спровоцировать головокружение от гипервентиляции легких

Аппаратный массаж области грудной клетки. ПеркуSSIONный массаж грудной клетки является одним из основных методов восстановительной медицины в реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхательной системы [4, 41]. С учетом необходимости использования СИЗ в условиях работы в инфекционном стационаре проводили аппаратный массаж в электростатическом поле с помощью аппарата «Элгос» производства ООО «Мадин» (регистрационное удостоверение от 13 августа 2012 года №ФСР2012/13738). Этот вид лечения основан на способности разно заряженных объектов притягиваться друг к другу при возникновении между ними электростатического поля.

При выполнении процедуры на предплечье пациента крепился электрод, второй электрод представлял собой аппликатор, за счет которого осуществлялось воздействие. При касании аппликатора с поверхностью кожи пациента возникает электростатическое поле, за счет которого формировались легкие возвратно-поступательные движения в массируемых тканях пациента, ощущаемые самим пациентом в виде комфортной вибрации.

Таблица 3 – Комплекс упражнений №1 (при КТ-1)

Часть занятия	N	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические рекомендации	Цель
Вводная	1	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Сжимать и разжимать пальцы кистей и стоп	8 - 10 раз	Дыхание Свободное	Улучшение центрального кровоснабжения и трофики тканей
	2	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Круговые движения кистями и стопами	8 - 10 раз	Дыхание Свободное	Улучшение периферического кровоснабжения и трофики тканей
	3	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Поочередно сгибать и разгибать ноги в коленных суставах, скользя стопой по кровати	8 - 10 раз	Дыхание Свободное	Улучшение периферического кровоснабжения и трофики тканей
	4	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Спокойное дыхание	4 – 6 раз	Выдох на первых занятиях осуществлять через полукруглый рот, на последующих – губы складывать трубочкой, если это не будет провоцировать приступ кашля.	Улучшение вентиляционной функции бронхолегочной системы
Основная	5	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Обе руки поднять вверх- вдох, медленно опустить – выдох.	4 – 6 раз	Выдох длиннее вдоха в 1,5-2 раза	Улучшение вентиляционной функции бронхолегочной

Продолжение таблицы 3

						системы, эластичности грудной клетки
	6	Лежа на спине, кисти к плечам	Развести локти в стороны – вдох, прижать локти к грудной клетке - выдох	4 – 6 раз	Движение воздуха по дыхательным путям спокойное, линейное	Улучшение вентиляции верхушки легких; эластичности грудной клетки
	7	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Развести руки в стороны- вдох, обнять себя за плечи, плотно прижимая руки к грудной клетке, выдох.	4 – 6 раз	Выдох длиннее вдоха в 1,5-2 раза, не допускать резкого выдоха, не выдыхать до конца	Улучшение вентиляционной и дренажной функции бронхолегочной системы, эластичности грудной клетки
	8	Лежа на спине, Кисти сцеплены в замок	Ладони положить на грудь - вдох, ладони развернуть от себя и выпрямить руки к потолку, потянуться за руками вверх - выдох.	4 – 6 раз	Тянуться за руками вверх, стараясь оторвать плечи от постели и скруглить грудную клетку	Улучшение вентиляции задних отделов легких, дренажной функции бронхов, эластичности грудной клетки
Основная	9	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Опираясь на локти приподнять грудную клетку - вдох, расслабиться – выдох.	4 – 6 раз	Стараться прогнуть грудную клетку, не отрывая таза от поверхности постели	Улучшение вентиляционной функции легких системы, повышение эластичности грудной клетки

Продолжение таблицы 3

	10	Лежа на спине, руки вдоль туловища	Поочередно разводить и водить выпрямленные ноги скользя пяткой по кровати	4 - 6 раз	Дыхание Свободное	Укрепление отводящих и приводящих мышц бедра, улучшение периферического кровоснабжения и трофики тканей.
	11	Лежа на спине, руки вдоль туловища, Ноги согнуты в коленях, стопы на постели	ИП- вдох, одновременно наклонить колени в одну сторону, голову повернуть в противоположную- выдох (до безболевого уровня)	4 – 6 раз	Движение должно сопровождаться ощущением растяжения грудной клетки	Улучшение вентиляционной функции легких системы, повышение эластичности грудной клетки, профилактика спаек в плевральной полости
	12	Лежа на спине, руки вдоль туловища, Ноги согнуты в коленях, стопы на постели	ИП-вдох Поднять таз-выдох, опустить в	4 – 6 раз	Стараться поднять таз, не отрывая лопаток от поверхности постели	Улучшение кровоснабжения тазовой области, укрепление мышц ягодичной области
Основная	13	Лежа на спине, Ноги согнуты в коленях, стопы на постели	Диафрагмальное дыхание: вдох – живот надуть (выпятить), выдох – живот втянуть	4 – 6 раз	Одну руку положить на грудь, следить, чтобы она не поднималась при вдохе плечи не поднимать.	Улучшение кровоснабжения органов брюшной и грудной полости, улучшение вентиляции

Продолжение таблицы 3

						нижних отделов легких
Заключительная	14	Лежа на спине ладони на области нижних ребер	Сделать глубокий вдох, на выдохе слегка надавить кистями на грудную клетку	4 – 6 раз	Выдох с произнесением звука "Х-Х-Х", насколько возможно продолжительный	Улучшение дренажной функции бронхолегочной системы
	15	Лежа на спине ладони на области нижних ребер	Вдох- через нос, на выдохе произносить звуки «ж-ж-ж-ж», «ЗЗЗЗ», «С-С-С-С», «Ш-Ш-Ш-Ш».	4 – 6 раз	Прохлапывать ладонями по боковым стенкам грудной клетке, груди, плечам на выдохе	Улучшение дренажной функции бронхолегочной системы, улучшение кровоснабжения области грудной клетки

Таблица 4 – Комплекс упражнений №2 (при КТ-2)

Часть занятия	N	Исходное положение	Описание упражнения	Число повторений	Методические рекомендации	Цель
Вводная	1	Сидя на стуле руки перед собой	Сжимать и разжимать пальцы кистей	8 - 10 раз	Дыхание Свободное	Улучшение центрального кровообращения и трофики тканей
	2	Сидя на стуле руки опущены на колени	Круговые движения кистями	8 - 10 раз	Дыхание Свободное	Улучшение периферического кровообращения и трофики тканей
	3	Сидя на стуле руки на коленях	Стопы сгибать на себя и от себя	8 - 10 раз	Дыхание Свободное	Улучшение периферического кровообращения и трофики тканей
	4	Сидя на стуле руки на коленях	Спокойное дыхание	4 – 6 раз	Выдох на первых занятиях осуществлять через полуоткрытый рот, на последующих – губы складывать трубочкой, если это не будет провоцировать приступ кашля.	Улучшение вентиляционной функции бронхолегочной системы
Основная	5	Сидя на стуле опущены	Обе руки поднять вверх- вдох, медленно опустить –выдох.	4 – 6 раз	Выдох длиннее вдоха в 1,5-2 раза	Улучшение вентиляционной функции бронхолегочной

Продолжение таблицы 4

						системы,эластичности грудной клетки
	6	Сидя на стуле кисти на плечах	Развести локти в стороны – вдох, прижать локти к грудной клетке - выдох	4 – 6 раз	Движение воздуха по дыхательным путям спокойное, линейное	Улучшение вентиляции верхушки легких; эластичности грудной клетки
	7	Сидя на стуле опущены на колени	Развести руки в стороны- вдох, обнять себя за плечи, плотно прижимая руки к грудной клетке, выдох.	4 – 6 раз	Выдох длиннее вдоха в 1,5-2 раза, не допускать резкого выдоха, не выдыхать до конца	Улучшение вентиляционной и дренажной функции бронхолегочной системы, эластичности грудной клетки
	8	Сидя на стуле, ноги на ширине плеч, руки опущены на колени	Поочередно поднимать стопы на носок, задерживать ногу в крайнем верхнем положении на несколько секунд	4 – 6 раз	Дыхание свободное	Улучшение оттока крови из нижних конечностей, улучшение кровоснабжения и трофики тканей, укрепление мышц голени
Основная	9	Сидя на стуле Кисти сцеплены в замок, ладонной поверхностью лежат на груди	ИП - вдох, ладони развернуть от себя и выпрямить руки, потянуться за руками вперед - выдох.	4 – 6 раз	Тянуться за руками вперед, стараясь скруглить грудную клетку. Возвращаясь в ИП стараться свести лопатки	Улучшение вентиляции задних отделов легких, дренажной функции бронхов, эластичности паренхимы легких, профилактика

Продолжение таблицы 4

						фиброза и спаечного процесса в плевральной полости
	10	Сидя на стуле опущены на колени	Руки в стороны – вдох, поворот корпуса налево и правая рука тянется к левой ладони – удлинённый выдох.	4 – 6 раз	Стараться довести вперед правую лопатку, чтобы соединить ладони	Улучшение вентиляционной функции задних отделов легких, повышение эластичности паренхимы легких и грудной клетки, профилактика спаек в плевральной полости
	11	Сидя на стуле опущены на колени	Поочередно разводить и водить выпрямленные ноги скользя пяткой по полу	4 - 6 раз	Дыхание Свободное	Укрепление отводящих и приводящих мышц бедра.
Основная	12	Сидя на стуле, спина прямая, ладони лежат на коленях	Развести руки в стороны – вдох, подтянуть колено к груди- выдох.	4 – 6 раз	Выдох не форсировать, он пассивный, за счет подъема колена	Улучшение вентиляционной функции нижних отделов легких , повышение эластичности легочной ткани, профилактика фиброза
	13	Сидя на стуле, спина прямая, одна ладонь	Диафрагмальное дыхание: вдох – живот надуть	4 – 6 раз	Одну руку положить на грудь, следить, чтобы она	Улучшение кровоснабжения органов брюшной и

Продолжение таблицы 4

		лежит на животе, другая на груди	(выпятить), выдох – живот втянуть		не поднималась при вдохе плечи не поднимать.	грудной полости, улучшение вентиляции нижних отделов легких
	14	Сидя на стуле, спина прямая, руки опущены вниз, ноги на ширине плеч	ИП – вдох, наклон корпуса в сторону-выдох («насос»).	4 – 6 раз	Латерофлексия до ощущения натяжения боковой поверхности грудной клетки	Скольжение листков плевры, профилактика спаечного процесса, Улучшение эластичности грудной клетки и паренхимы легких
	15	Сидя на стуле, спина прямая, руки опущены вниз, ноги на ширине плеч	Прямую руку, ладонь кверху отвести в сторону с поворотом корпуса за рукой- вдох, вернуться к противоположному колену – выдох (не наклоняясь вперед)	4 – 6 раз	Движение до ощущения натяжения боковой поверхности грудной клетки	Нормализация тонуса мышц, Скольжение листков плевры, профилактика спаечного процесса, Улучшение эластичности грудной клетки и паренхимы легких
Заключительная	16	Сидя на стуле, спина прямая, руки опущены вниз, ноги на ширине плеч	Отвести локоть назад - вдох, дотянутся до противоположного колена-выдох.	4 – 6 раз	Движение до ощущения натяжения боковой поверхности грудной клетки	Нормализация тонуса мышц, Скольжение листков плевры, профилактика спаечного процесса, Улучшение эластичности грудной

Продолжение таблицы 4

						клетки и паренхимы легких
17	Сидя на стуле ладони на области нижних ребер	Сделать глубокий вдох, на выдохе слегка надавить кистями на грудную клетку	4 – 6 раз	Выдох с произнесением звука "Х-Х-Х", насколько возможно продолжительный	Улучшение дренажной функции бронхо – легочной системы	
18	Сидя на стуле ладони на области нижних ребер	Вдох- через нос, на выдохе произносить звуки «ж-ж-ж-ж», «ЗЗЗЗ», «С-С-С-С», «Ш-Ш-Ш-Ш».	4 – 6 раз	Прохлапывать ладонями по боковым стенкам грудной клетке, грудине, плечам, проекции верхушек легких на выдохе	Улучшение дренажной функции бронхо – легочной системы, улучшение кровоснабжения области грудной клетки	
19	Сидя на стуле, руки опущены вниз вдоль туловища	Разведение в стороны и подъем рук над головой, - вдох, вернуть в ИП - выдох	4 – 6 раз	Выдох спокойный, более протяжный, произнося звук "У-у"	Улучшение вентиляционной и дренажной функции легких, восстановление ритма дыхания	



Рисунок 8 – Аппаратный массаж грудной клетки

2.3 Методы оценки эффективности реабилитации

Инструментальные методы обследования включали в себя следующие методики.

Компьютерная томография проводилась на аппаратах «LightSpeed VCT» (General Electric, USA), «Brilliance iCT Elite» (Philips, Nederland). Сканирование проводилось в аксиальной проекции с толщиной среза 0,625-1 мм при mA350-400 и 120kV с последующей итеративной реконструкцией.

На рисунке 9 продемонстрировано использование модуля COPD на рабочей станции IntelliSpace Portal V11 с использованием модуля в соответствии с временными методическими рекомендациями [28].

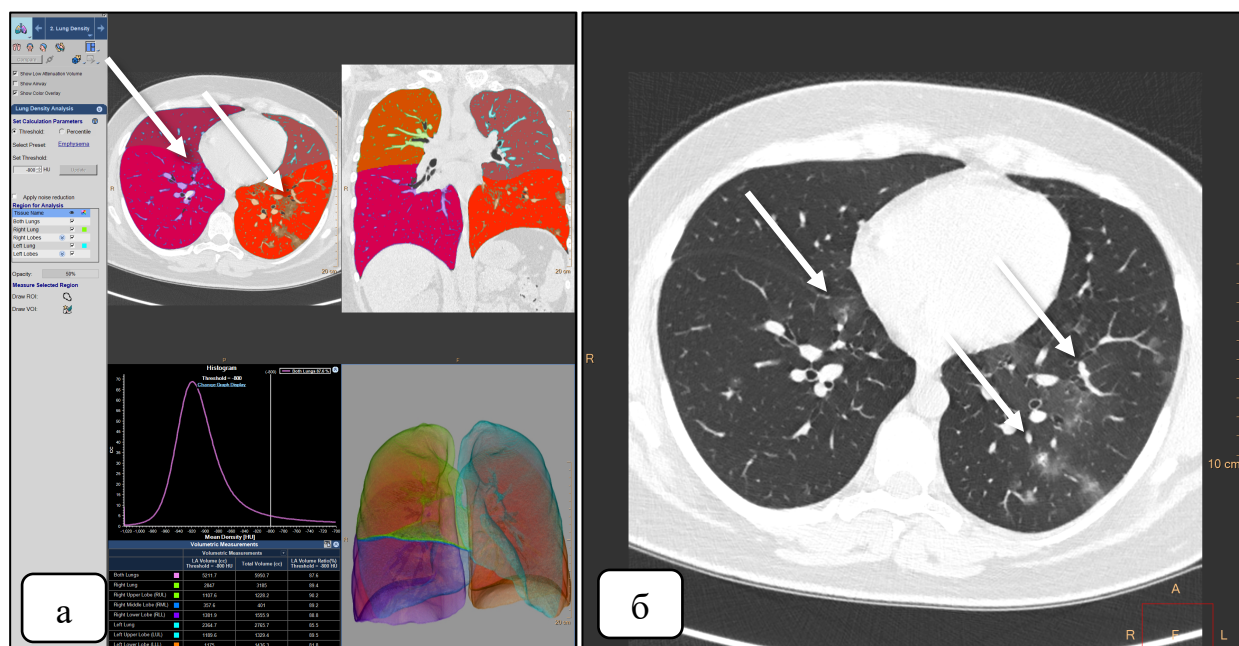


Рисунок 9 – Расчет процента поражения

Расчет объема поражения легочной паренхимы: а – автоматический анализ в модуле COPD IntelliSpace Portal V11, б – очаги «матового стекла» в S7 сегменте правого легкого и S8, S9, S10 сегментах левого легкого (указаны стрелками)

Лабораторные показатели в настоящей работе были рассмотрены в следующем объеме: данные уровней С-реактивного белка и уровня лейкоцитов в крови при поступлении, выписке и каждые три дня в ходе госпитализации.

Оценка толерантности к физической нагрузке по тесту 1-Minute Sit-to-Stand Test (Одноминутный тест "сядь-встань"). Одноминутный тест «сядь-встань» – это функциональный тест на работоспособность, используемый для оценки физиологических резервов у пациентов, страдающих заболеваниями легких, который коррелирует с тестом шестиминутной ходьбы. Данный тест был внедрен в рамках клинического руководства по ведению пациентов с подозрением на COVID-19 в машинах скорой помощи в Центральной Дании. В текущем исследовании тест использовался для выявления функциональных возможностей пациента и оценки стабильности его состояния. Выбор теста определялся санитарно-эпидемиологическими ограничениями инфекционного стационара, в связи с чем применение остальных тестов было ограничено (например, тест шестиминутной ходьбы). Перед тестированием у всех пациентов в состоянии покоя с пятиминутным интервалом измерялись основные показатели деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем: пульс, частота дыхания, артериальное давление и насыщения крови кислородом. Одноминутный тест "сядь-встань" заключался в следующих последовательных этапах: пациент садился на стул без подлокотника с согнутыми под углом 90 градусов ногами, после чего ему было предложено сесть и встать как можно больше раз в течение одной минуты без поддержки руками. Насыщение крови кислородом контролировалось с помощью пульсоксиметрии во время теста и непрерывно в течение одной минуты после завершения теста. Считалось, что данный тест указывает на декомпенсацию, если сатурация крови кислородом снижалась более чем на 3 процентных пункта и / или если пациент не мог выполнить более 12 повторений "сидеть-стоять" за одну минуту. Если SpO₂ снижалась ниже <90% или если больной не смог продолжить тест – тест был положительным.

Оценка качества жизни пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, проводилась по опроснику качества жизни EQ-5D (EuroQol Research Foundation). Опросник используется для измерения состояния здоровья пациентов, предоставления доказательств эффективности затрат и опросов популяции с целью изучения здоровья населения. Основными преимуществами использования EQ-5D

в отличие от других общих опросников качества жизни, является то, что итоговые данные представляют собой единую балльную оценку здоровья респондента и опросник универсально используется как для расширенных опросов населения, так и для специфических групп больных. Анкета EQ-5D-3L позволяет собрать информацию о качестве жизни респондента: в виде профиля здоровья, описываемого тремя уровнями выраженности проблем в пяти компонентах (подвижность, уход за собой, обычная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия); балльной оценки, полученной с помощью визуальной аналоговой шкалы EQ-VAS; индекса EQ-5D – образцы продемонстрированы на рисунке 10.

База данных историй болезни составлена с помощью выгрузки данных электронных историй болезни компанией Accenture© из МИС Медиалог и последующего статического анализа, а также с использованием программного обеспечения Microsoft® Excel™ 2019. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программ STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc) и BioStat (разработчик – AnalystSoft Inc).

В работе использовались следующие методы статического анализа: проверка на нормальность распределения, определением медианных показателей и интерквартильной широты, сравнение выборок по критериям Краскела-Уоллиса и U-критерия Манна-Уитни, использовались критерий хи-квадрат Пирсона, измерялись показатели отношения шансов и отношения рисков, а также были построены регрессионные модели Кокса и ROC-кривые [5, 9, 13, 16, 17, 27, 67, 100, 106, 145].

Отметьте галочкой ОДИН квадрат в каждом из разделов, приведенных ниже.

Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю трудностей при ходьбе
- Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- Я прикован (-а) к постели

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю трудностей при уходе за собой
- Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности
- Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

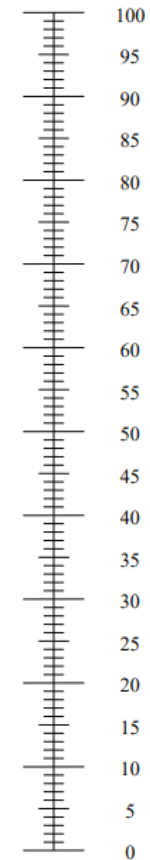
- Я не испытываю тревоги или депрессии
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- 0 – наихудшее состояние здоровья, которое вы можете представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Наилучшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить



Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить

Рисунок 10 – Опросник качества жизни EQ–5D

Все используемые количественные показатели проверялись на предмет нормальности распределения, были выбраны критерии Шапиро-Уилка (при выборке менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при выборке более 50). Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3, интерквартильная широта). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения исследуемых выборок по количественным параметрам с ненормальным распределением использовался критерий Краскела-Уоллиса. Если различие при расчетах было статически достоверным, то дополнительно проводилось попарное сравнение выборок при помощи U-критерий Манна-Уитни.

Критерий Краскела-Уоллиса вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок.

Если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. Иначе – верной считалась нулевая гипотеза об отсутствии статической достоверной разницы в исследуемых параметрах. Если нулевая гипотеза отвергалась и различие было статически достоверным, то дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи U-критерий Манна-Уитни.

Сравнение номинальных и бинарных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ) и показатель относительного риска (ОР).

Для проверки различий между двумя последовательными измерениями одного показателя за период госпитализации, применялся W-критерий

Уилкоксона. Сравнение относительных показателей, характеризующих связанные последовательные измерения за период госпитализации в инфекционный стационар, проводилось с помощью теста МакНемара.

Прогнозирование наступления критического события на основании диагностически значимых количественных признаков осуществлялось с помощью регрессионной модели (регрессии Кокса), а также применялся метод анализа ROC-кривых. Длительность протекания критического события у пациентов оценивалась по методу Каплана-Мейера.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПО КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Анализ существующих публикаций о предикторах ухудшения состояний пациентов с COVID-19 были выделены ключевые лабораторные показатели, изменение которых влияет на течение заболевания, основной из них – это С-реактивный белок, уровень которого был одним из критериев выписки [23, 48, 111].

3.1 Анализ изменений уровня С-реактивного белка

При анализе показателей С-реактивного белка в исследуемых группах были рассмотрены показатели при поступлении, на момент выписки, пиковые показатели – максимальный уровень, превышения пороговых значений в 50 мг/л в ходе лечения, а также сроки нормализации уровней маркера и были выявлены следующие закономерности и зависимости. Расчетные критерии Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса) для каждого из показателей говорят об отсутствии нормальности распределения уровней СРБ во всей выборки, этот тезис отражен на рисунках 11 и 12 (уровни и распределение С-реактивного белка при поступлении и при выписке). Исходя из этого в дальнейшей оценке данного показателя использовались методы непараметрической статистики.

В группе 1 медианные значения СРБ при поступлении составляли 21,05 мг/л (интерквартильная широта 8,275-74,875 мг/л); в группе 2 – 40 мг/л (интерквартильная широта 13,4-108,3 мг/л). В группе 3 медианные значения показателей С-реактивного белка при поступлении составляли 20,4 мг/л (интерквартильная широта 9,875-65,825 мг/л). Достоверной разницы между уровнем С-реактивного белка при поступлении в контрольной и исследуемых группах выявлено не было (Критерий Крускала-Уоллиса, $n=180$, $H=4,4143$, Число степеней свободы 2, $p=0,1100$).

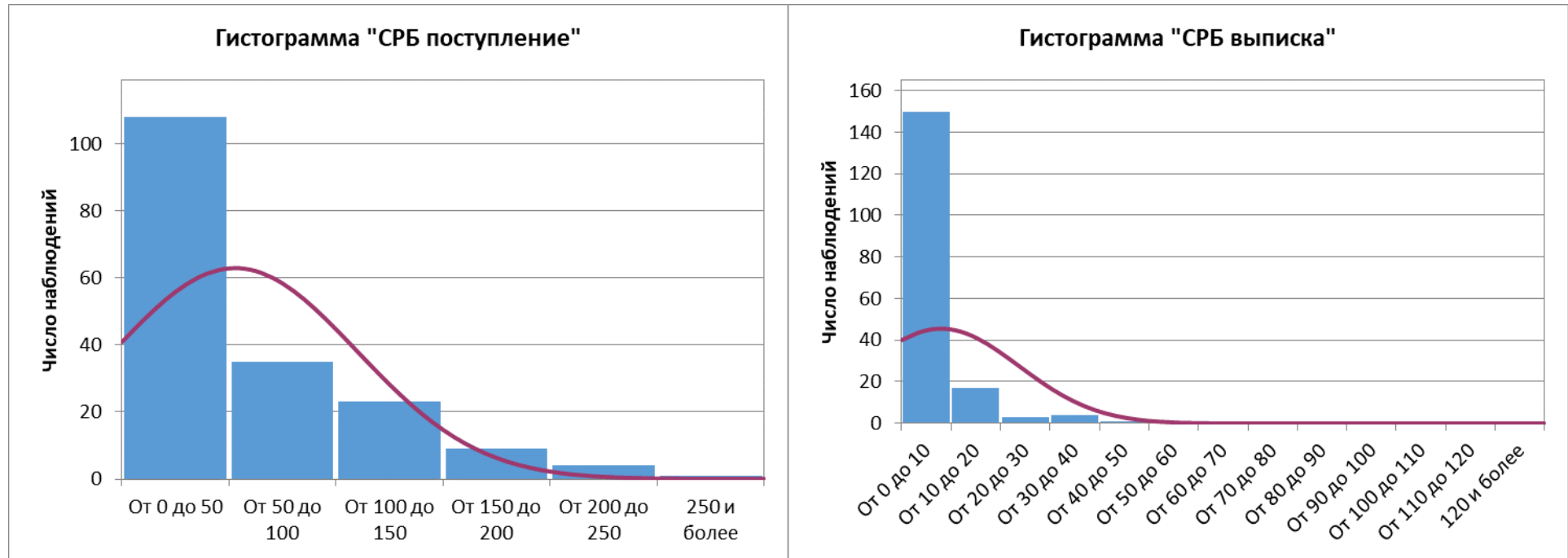


Рисунок 11 – Гистограммы распределения уровня С-реактивного белка на момент госпитализации и выписки пациентов с COVID-19-пневмонией

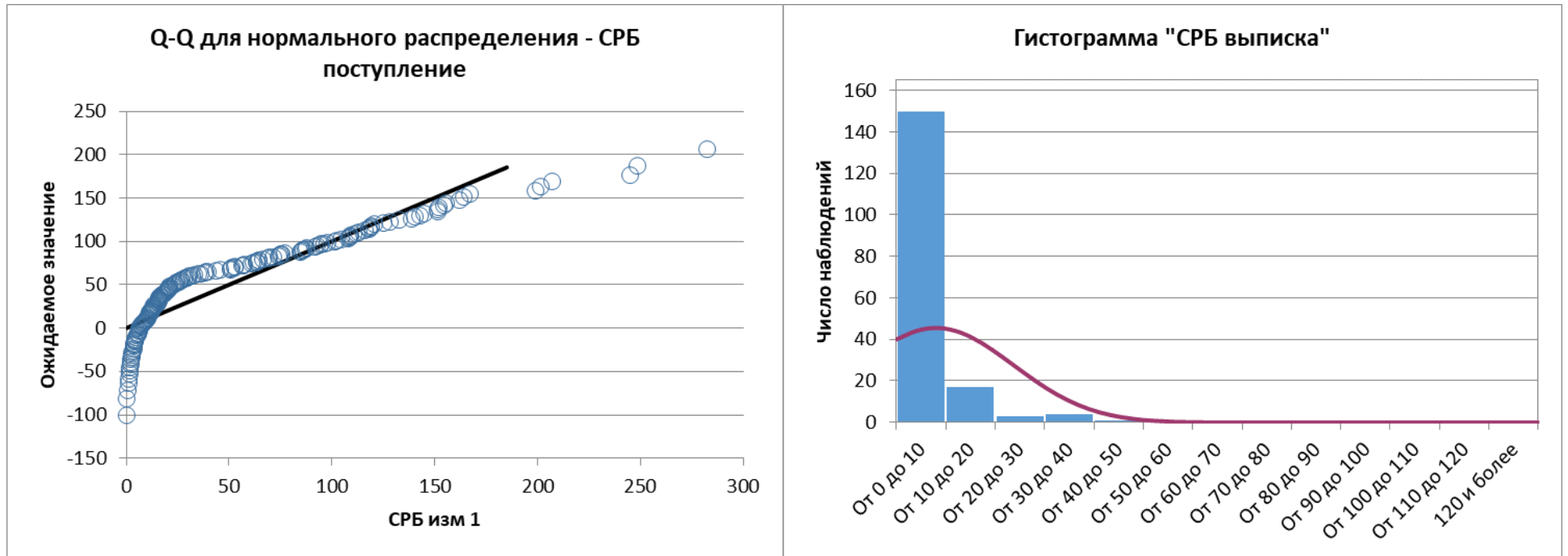


Рисунок 12 – Графики распределения уровня СРБ при поступлении и выписки

В группе 1 медианные значения СРБ при поступлении составляли 21,05 мг/л (интерквартильная широта 8,275-74,875 мг/л); в группе 2 – 40 мг/л (интерквартильная широта 13,4-108,3 мг/л). В группе 3 медианные значения показателей С-реактивного белка при поступлении составляли 20,4 мг/л (интерквартильная широта 9,875-65,825 мг/л). Достоверной разницы между уровнем С-реактивного белка при поступлении в контрольной и исследуемых группах выявлено не было (Критерий Крускала-Уоллиса, $n=180$, $H=4,4143$, Число степеней свободы 2, $p=0,1100$).

В третьей группе медианные значения показателей С-реактивного белка при выписке составляла 3,55 мг/л (интерквартильная широта 1,15-7,1 мг/л); в группе первого сравнения – 3,5 мг/л (интерквартильная широта 1,3-5,85 мг/л); в группе второго сравнения – 4,25 мг/л (интерквартильная широта 1,8-8,95 мг/л). Достоверной разницы между уровнем С-реактивного белка при выписке в контрольной и исследуемых группах выявлено не было (Критерий Крускала-Уоллиса, $n=180$, $H=1,7206$, Число степеней свободы 2, $p=0,4230$). Снижение среднего уровня СРБ от момента поступления к выписке наблюдалось как во всей выборке, так и в каждой группе, что продемонстрировано в таблице 5 Уровни СРБ в различные сроки госпитализации.

Таблица 5 – Уровень СРБ в различные сроки госпитализации

Уровень СРБ, мг/л в исследуемых группах		Среднее значение	ДИ -95%	ДИ +95%
Группа 1, $n=60$	Поступление	46.0325	33.2695	58.7955
	Выписка	6.7033	3.6965	9.7102
Группа 2, $n=60$	Поступление	67.7058	50.0346	85.3771
	Выписка	4.1683	4.1683	11.0650
Группа 3, $n=60$	Поступление	44.6933	32.1437	57.2430
	Выписка	9.5700	4.1899	14.9501
Вся выборка, $n=180$	Поступление	52.8106	44.4428	61.1783
	Выписка	7.9633	5.6480	10.2786

Это снижение было достоверным, так как рассчитанный критерий Уилкоксона для каждой из исследуемых и контрольной групп, а также во всей

выборке демонстрирует $p < 0,0005$. Часть пациентов ухудшались по критерию «уровень С-реактивного белка», а именно значения СРБ у них в ходе госпитализации превышали 50 мг/л [111]. Для оценки различий внутри групп и подгрупп были рассчитаны критерии χ^2 Пирсона, проведена кросс-табуляция и составлены таблицы сопряженности (таблицы 6, 7, 8).

Таблица 6 – Количество критических значений СРБ в подгруппе "а"

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	СРБ<50 мг/л	СРБ>50 мг/л	Всего по строке
Группа 1а	12	18	30
<i>Ожидаемое</i>	11.6667	18.3333	30
<i>% по строке</i>	40.0000%	60.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.2857%	32.7273%	33.3333%
<i>% от общего</i>	13.3333%	20.0000%	33.3333%
Группа 2а	12	18	30
<i>Ожидаемое</i>	11.6667	18.3333	30
<i>% по строке</i>	40.0000%	60.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.2857%	32.7273%	33.3333%
<i>% от общего</i>	13.3333%	20.0000%	33.3333%
Группа 3а	11	19	30
<i>Ожидаемое</i>	11.6667	18.3333	30
<i>% по строке</i>	36.6667%	63.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	31.4286%	34.5455%	33.3333%
<i>% от общего</i>	12.2222%	21.1111%	33.3333%
Всего по столбцу	35	55	90
<i>Ожидаемое</i>	35	55	90
<i>% по строке</i>	38.8889%	61.1111%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	38.8889%	61.1111%	100.0000%

Таблица 7 – Количество критических событий по СРБ в подгруппе "б"

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	СРБ<50 мг/л	СРБ>50 мг/л	Всего по строке
Группа 1б	19	11	30
<i>Ожидаемое</i>	21	9	30
<i>% по строке</i>	63.3333%	36.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	30.1587%	40.7407%	33.3333%
<i>% от общего</i>	21.1111%	12.2222%	33.3333%
Группа 2б	24	6	30
<i>Ожидаемое</i>	21	9	30
<i>% по строке</i>	80.0000%	20.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	38.0952%	22.2222%	33.3333%
<i>% от общего</i>	26.6667%	6.6667%	33.3333%
Группа 3б	20	10	30
<i>Ожидаемое</i>	21	9	30

Продолжение таблицы 7

<i>% по строке</i>	66.6667%	33.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	31.7460%	37.0370%	33.3333%
<i>% от общего</i>	22.2222%	11.1111%	33.3333%
Всего по столбцу	63	27	90
<i>Ожидаемое</i>	63	27	90
<i>% по строке</i>	70.0000%	30.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	70.0000%	30.0000%	100.0000%

Таблица 8 – Количество критических событий по СРБ в исследуемых группах

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	СРБ<50 мг/л	СРБ>50 мг/л	Всего по строке
Группа 1	31	29	60
<i>Ожидаемое</i>	32.6667	27.3333	60
<i>% по строке</i>	51.6667%	48.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	31.6327%	35.3659%	33.3333%
<i>% от общего</i>	17.2222%	16.1111%	33.3333%
Группа 2	36	24	60
<i>Ожидаемое</i>	32.6667	27.3333	60
<i>% по строке</i>	60.0000%	40.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	36.7347%	29.2683%	33.3333%
<i>% от общего</i>	20.0000%	13.3333%	33.3333%
Группа 3	31	29	60
<i>Ожидаемое</i>	32.6667	27.3333	60
<i>% по строке</i>	51.6667%	48.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	31.6327%	35.3659%	33.3333%
<i>% от общего</i>	17.2222%	16.1111%	33.3333%
Всего по столбцу	98	82	180
<i>Ожидаемое</i>	98	82	180
<i>% по строке</i>	54.4444%	45.5556%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	54.4444%	45.5556%	100.0000%

Критерии χ^2 Пирсона как между группами, так и между подгруппами свидетельствуют об отсутствии значимых различий в возникновении ухудшения по уровню С-реактивного белка у исследуемых и контрольных групп пациентов, также подобные различия не наблюдаются и внутри подгрупп. Данные показатели приведены в таблицах 9, 10, 11.

Таблица 9 – Критерий Хи-квадрат в подгруппе "а"

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	0.0935	2	0.9543
<i>Отношения правдоподобия</i>	0.0939	2	0.9542
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.0694	1	0.7923
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 11,6667.</i>			

Таблица 10 – Критерий Хи-квадрат в подгруппе "б"

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	2.2222	2	0.3292
<i>Отношения правдоподобия</i>	2.3111	2	0.3149
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.0785	1	0.7794
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 9.</i>			

Таблица 11 – Критерий Хи-квадрат в исследуемых группах

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	1.1200	2	0.5712
<i>Отношения правдоподобия</i>	1.1255	2	0.5696
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.0000	1	1.0000
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 27,3333.</i>			

Был проведен анализ изменений скорости наступления нежелательного события и его продолжительности до нормализации показателей С-реактивного белка. У пациентов с фиксированным увеличением уровня С-реактивного белка выше 50 мг/л, подобное событие наступало на 3 сутки госпитализации (медианные значения с интерквартильной шириной 1-4 дня) и продолжалось 5 дней (медианные значения с интерквартильной шириной 3-7 дня). Данные показатели внутри групп и подгрупп сравнения отражены в таблице 12.

Таблица 12 – Временные интервалы наступления ухудшения по СРБ

Группа сравнения	1		2		3	
	а	б	а	б	а	б
Начало ухудшения (медиана, интерквартильная ширина), день	4 (2.5-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-4)	3 (1-5)	2 (1.5-4)
Длительность ухудшения (медиана, интерквартильная ширина), дней	4.5 (3-6)	5 (3-8)	3.5 (3-5.5)	3.5 (2-6.5)	6 (3-7)	6 (2.5-7.5)

Разница в длительности наблюдений значений С-реактивного белка выше пороговых (50 мг/л) в группах (8,5 дней по медиане для 1 группы, 7 дней – для

второй и 11,5 дней для контрольной группы) была статически незначимой ($p > 0.78$). Также стоит отметить, что наличие факта получения процедур лечебной гимнастики как в виде монотерапии, так и комбинации с аппаратным массажем достоверного влияния на более раннее превышение показателей СРБ выше критических значений не оказывало ($p > 0.9$). В таблицах 13 и 14 показаны рассчитанные показатели значимое влияние подгрупп пациентов (а значит, КТ стадии вирусной пневмонии при поступлении) на срок наступления и длительность наблюдения превышения уровня С-реактивного белка выше 50 мг/л. Коэффициент рисков (HR – hazard ratio) внутри подгрупп составил 2,3306 (ДИ 95% 1,5634-3,4743) для скорости наступления риска превышения уровня СРБ у подгрупп пациентов с КТ-2 стадией поражения легочной паренхимы при поступлении. HR=2,0984 (ДИ 95% 1,4106-3,1214) – для подгрупп пациентов с КТ-2 по длительности наблюдения превышения уровня СРБ выше контрольных уровней.

Данные показатели были достоверными, графики и расчетные таблицы с использованием оценок по методу Каплан-Майера представлены в таблицах 15, 16 и на рисунках 13 и 14. Данные гипотезы подтверждены методом рассчитанных площадей под ROC-кривыми для исследуемых групп и подгрупп. Риск превышения С-реактивного белка более 50 мг/л за период госпитализации зависит от КТ стадии вирусной пневмонии при поступлении, AUC=0,657 (Рисунок 15). Разница с площадью под ROC-кривой групп (AUC=0,5) была достоверной – расчеты приведены в таблице 17.

Таблица 13 – Модель скорости возникновения критических значений по уровню СРБ

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	СРБ начало ухудшения дней								
<i>Статус (индикатор)</i>	СРБ >50 мг/л								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	98	<i>Процент</i>	54.4444%						
<i>N# Цензурированное</i>	82	<i>Процент</i>	45.5556%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>		961.0308							
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>		943.8600							
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>	17.1708	<i>P-значение</i>	0.0002						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P-значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
Подгруппа	0.8556	0.4402	1.2709	0.2119	16.2982	0.00005	2.3527	1.5530	3.5642
Группа	0.0082	-0.2280	0.2443	0.1205	0.0046	0.94591	1.0082	0.7961	1.2768

Таблица 14 – Модель длительности критических значений СРБ

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	СРБ продолжительность ухудшения								
<i>Статус (индикатор)</i>	СРБ ухуд								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	98		<i>Процент</i>	54.4444%					
<i>N# Цензурированное</i>	82		<i>Процент</i>	45.5556%					
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>			940.8776						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>			927.7033						
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>			13.1743		<i>P- значение</i>	0.0014			
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
Подгруппа	0.7463	0.3315	1.1612	0.2117	12.4343	0.0004	2.1092	1.3930	3.1937
Группа	-0.0325	-0.2678	0.2027	0.1200	0.0734	0.7864	0.9680	0.7651	1.2248

Таблица 15 – Подгруппы пациентов по времени наступления критических значений показателей СРБ

Сравнения			
	Статистика	df	P-значение
Логранговый критерий	19.5499	1	0.000009800
Gehan-Breslow-Wilcoxon	20.2812	1	0.000006685
Tarone-Ware	20.3036	1	0.000006608

Таблица 16 – Подгруппы пациентов по длительности критических значений по СРБ

Сравнения			
	Статистика	df	P-значение
Логранговый критерий	14.1577	1	0.0001681
Gehan-Breslow-Wilcoxon	13.9635	1	0.0001864
Tarone-Ware	13.2175	1	0.0002773

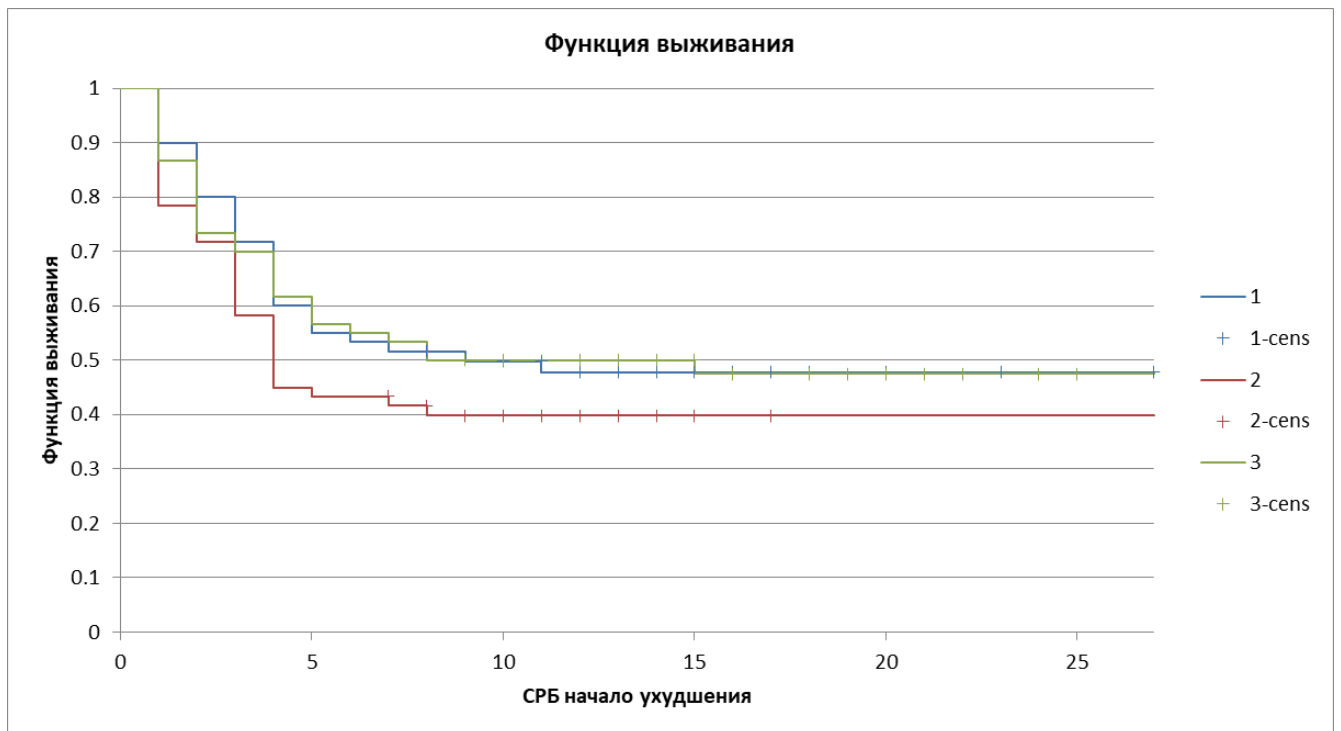


Рисунок 13 – График времени наступления критических значений по СРБ в исследуемых группах

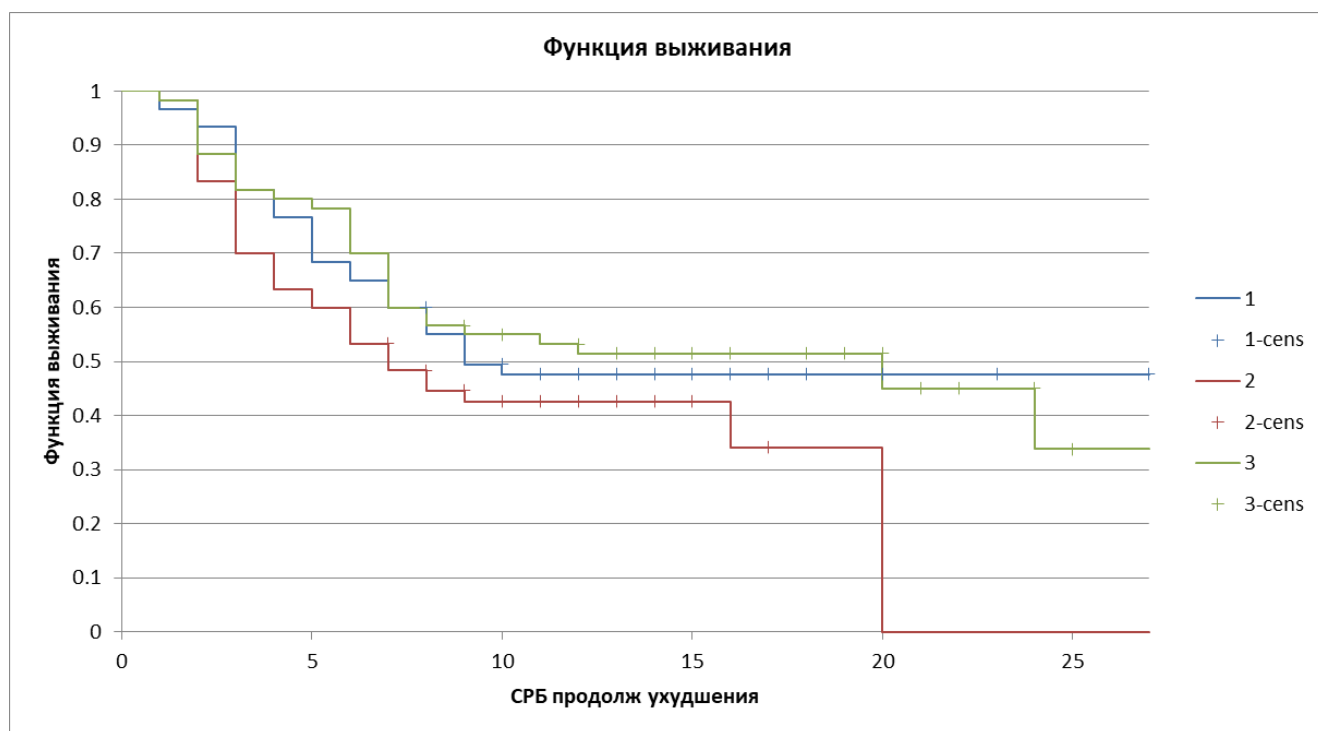


Рисунок 14 – Продолжительность критических значений по СРБ в исследуемых группах

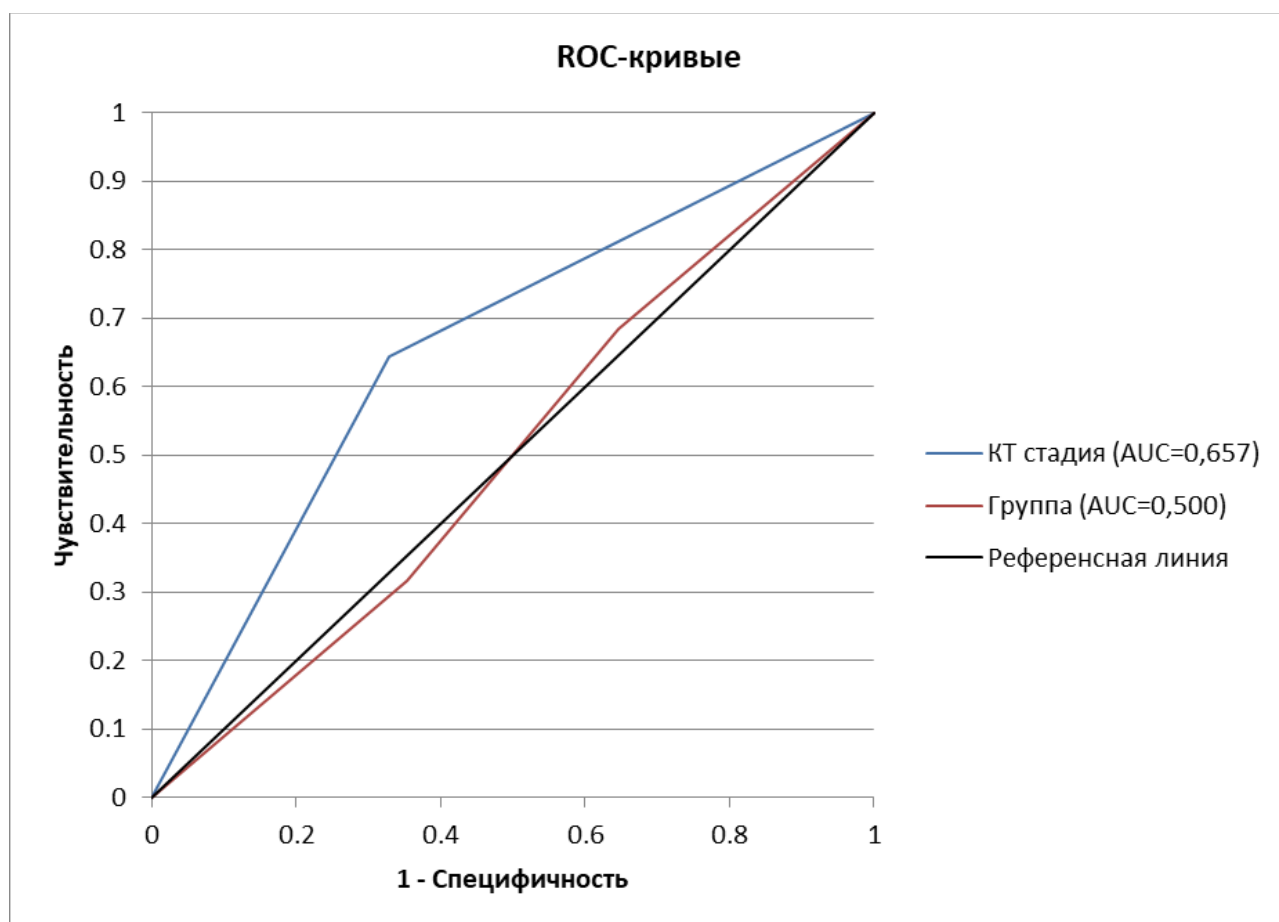


Рисунок 15 – График площади под ROC-кривой риска достижения критических значений СРБ

Таблица 17 – Сравнение ROC-кривых для исследуемых групп и подгрупп

Сравнение ROC-кривых (парное)						
Тестовые переменные	Подгруппа, Группа					
Переменная состояния	СРБ ухуд	<i>N</i>	180			
<i>N#</i> Неизвестный код	0					
Отрицательное значение	"0"	Число наблюдений	82	Пропорция	45.5556%	
Положительное значение	"1"	Число наблюдений	98	Пропорция	54.4444%	
Положительный если значение $X X > T$ порогового значения T						
Площадь под кривой (AUC)						
	<i>AUC</i>	Станд. ошибка	НДП (95%)	ВДП (95%)		
Подгруппа	0.6568	0.0357	0.5869	0.7267		
Группа	0.5000	0.0413	0.4192	0.5808		
Сравнение парных выборок						
Сравнить тестовые переменные: между собой (попарно)						
Пара	Разница	Станд. ошибка	НДП (95%)	ВДП (95%)	<i>Z</i>	<i>p</i>
"Подгруппа" vs. "Группа"	0.1568	0.0231	0.1116	0.2020	6.8013	0.0000

Таким образом, в исследуемых группах уровни С-реактивного белка достоверно не различались в ходе госпитализации, что свидетельствует в равной степени как об одинаковой тяжести заболевания новой коронавирусной инфекции при поступлении, так и об равнозначной эффективности терапии вирусного заболевания во всей исследуемой выборке.

В тоже время, медицинская реабилитация, а именно лечебная гимнастика и процедуры лечебной гимнастики в комплексе с аппаратным массажем грудной клетки в электростатическом поле, не оказывало отрицательного влияния на уровни С-реактивного белка и не повышало риск достижения критических значений СРБ, не ускоряло наступление события ухудшения и его продолжительность, по сравнению с пациентами третьей группы. С другой стороны, анализ динамики изменения уровня С-реактивного белка демонстрирует

увеличение риска ухудшения маркеров воспаления у пациентов с КТ-2 стадией поражения легочной паренхимы при поступлении.

3.2 Анализ изменений уровня лейкоцитов в крови

Лейкопения рассматривалась как один из признаков сохранения вирусной нагрузки на организм. В тоже время, лейкоцитоз – это один из признаков присоединения бактериальной инфекции и развития бактериальной пневмонии на фоне первичного вирусного поражения легочной паренхимы SARS-CoV-2. Ряд публикаций демонстрируют критические значения уровня лейкоцитов в $6,16 \cdot 10^9/\text{л}$ при превышении которого ухудшается прогноз течения основного заболевания, вызванного SARS-CoV-2 [140]. Нейтрофильный сдвиг характеризует тяжесть течения бактериальной инфекции. Также значимыми являются такие показатели крови как уровень лимфоцитов [123].

Расчетные критерии Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса) для каждого из показателей демонстрируют отсутствие нормальности распределения уровней лейкоцитов на момент госпитализации в инфекционный стационар с новой коронавирусной инфекцией, а также на момент выписки из него во всей исследуемой выборке, что продемонстрировано на рисунках 16 и 17 (показатели и распределение уровня лейкоцитов на момент поступления и выписки из инфекционного стационара). Таким образом для дальнейшей корректной оценке изменений уровня лейкоцитов за период госпитализации в инфекционный стационар исследуемых групп пациентов использовались методы непараметрической статистики.

На момент госпитализации медианные значения уровня лейкоцитов в крови в группе 1 составили $5,26 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильная широта $3,78-6,57 \cdot 10^9/\text{л}$); в группе 2 – $5,57 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильная широта $4,12-6,75 \cdot 10^9/\text{л}$); в контрольной группе – $5,18 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильная широта $3,92-6,43 \cdot 10^9/\text{л}$). Группы были тождественны по этом показателю и достоверной разницы между ними выявлено

не было – рассчитанный критерий Крускала-Уоллиса составил $H=0.5804$ Число степеней свободы 2, $N=180$, $p=0.7481$.

Аналогичная тенденция, отсутствие достоверной зависимости, была выявлено и в показателях лейкоцитов при выписке (критерий Крускала-Уоллиса составил $H=0.2470$, Число степеней свободы 2, $N=180$, $p=0.8838$). На момент окончания госпитализации в первой группе сравнения медианные значения лейкоцитов в крови составили $5,92 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильная широта $5,05-6,76 \cdot 10^9/\text{л}$); во второй группе сравнения – $5,75 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильная широта $4,62-7,6 \cdot 10^9/\text{л}$); в контрольной группе – $5,92 \cdot 10^9/\text{л}$ (интерквартильная широта $4,75-7,12 \cdot 10^9/\text{л}$). Подобная тенденция наблюдается при сравнении уровней лейкоцитов при поступлении и при выписке внутри подгрупп.

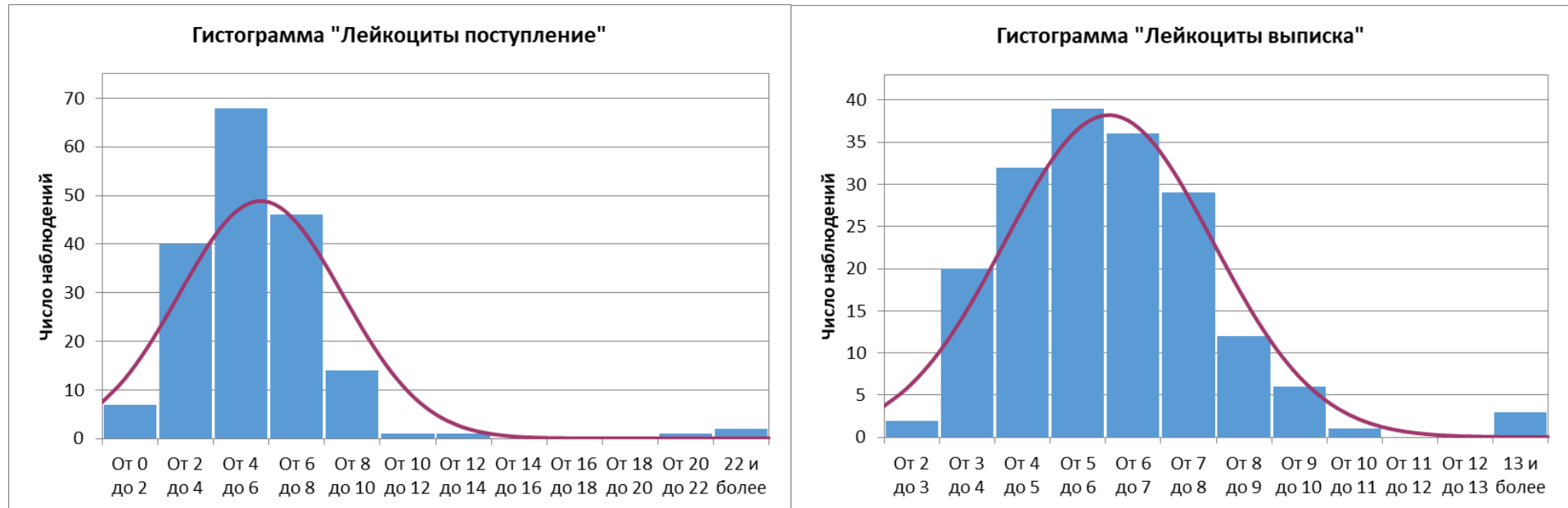


Рисунок 16 – Графики уровня лейкоцитов на момент госпитализации и выписки пациентов с COVID-19-пневмонией

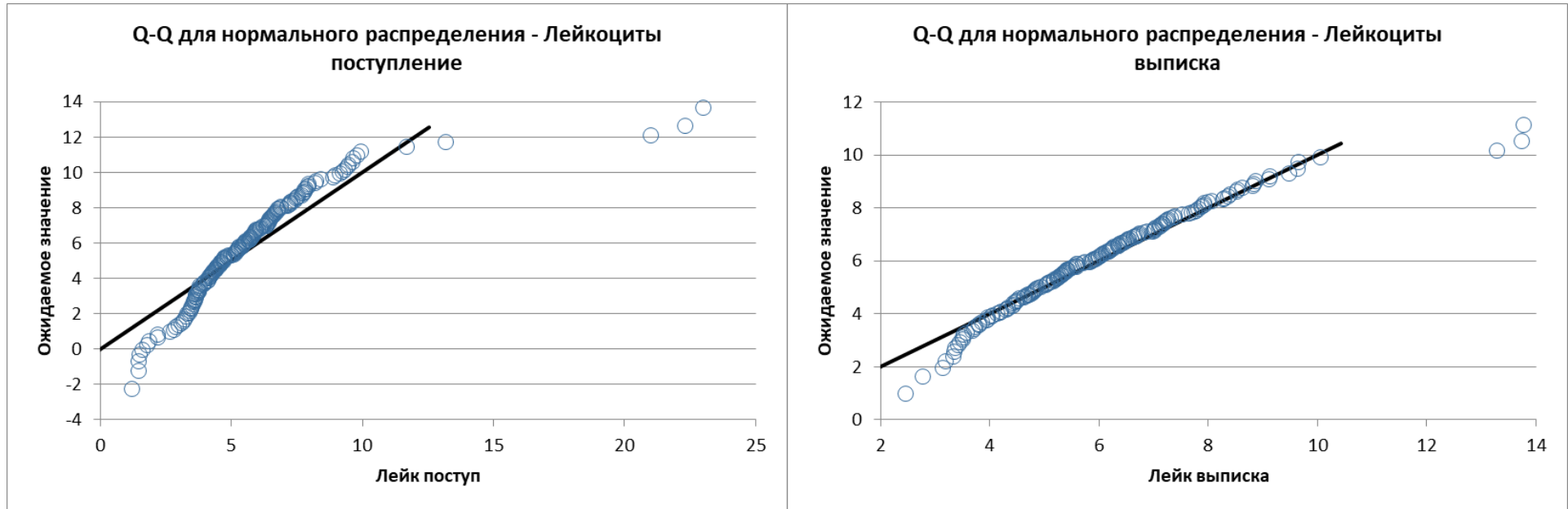


Рисунок 17 – График распределения уровня лейкоцитов при поступлении и выписке

Также стоит отметить, что отсутствовала значимая динамика при сравнении описываемого показателя на момент госпитализации и на момент выписки (расчет значений критерия Уилкоксона для каждой группы показывает отсутствие достоверности – $p > 0,05$). При этом есть различия между максимальными уровнями лейкоцитов за период госпитализации и уровнями на момент выписки – ключевые показатели отражены таблице 18.

Таблица 18 – Уровни лейкоцитов в крови в различные сроки госпитализации

Уровень лейкоцитов, *10 ⁹ /л, в исследуемых группах		Среднее значение	ДИ -95%	ДИ +95%
Группа 1, n=60	Поступление	5.485	4.935	6.035
	Максимум	6.964	6.400	7.529
	Выписка	5.958	5.569	6.348
Группа 2, n=60	Поступление	6.082	5.131	7.034
	Максимум	7.903	6.912	8.894
	Выписка	6.308	5.723	6.893
Группа 3, n=60	Поступление	5.562	4.835	6.288
	Максимум	7.186	6.455	7.917
	Выписка	5.918	5.455	6.380
Вся выборка, n=180	Поступление	5.710	5.277	6.142
	Максимум	7.351	6.904	7.798
	Выписка	6.061	5.785	6.338

Для дальнейшего анализа были рассмотрены максимальные уровни лейкоцитов, время достижения критического значения в $6,16 \cdot 10^9$ /л, а также продолжительность ухудшения. Медиальные значения максимальных уровней лейкоцитов в контрольной группе достигали $7,005 \cdot 10^9$ /л (интерквартильная широта $5,635-7,99 \cdot 10^9$ /л). В первой группе пациентов эти показатели были равны достигали $6,45 \cdot 10^9$ /л (интерквартильная широта $5,59-7,92 \cdot 10^9$ /л), во второй группе – достигали $6,77 \cdot 10^9$ /л (интерквартильная широта $5,81-9,065 \cdot 10^9$ /л). Показатели максимумов лейкоцитов в контрольной и исследуемых группах были тождественны, достоверной разницы между ними не зафиксировано (критерий Крускала-Уоллиса составил $H=1.379566$, Число степеней свободы 2, $N=180$, $p=0.5017$).

Для анализа факта и длительности превышения критического уровня лейкоцитов внутри групп и подгрупп были рассчитаны критерии χ^2 Пирсона, проведена кросс-табуляция и составлены таблицы сопряженности. Как мы видим из рассчитанных критериев χ^2 Пирсона для групп и подгрупп (таблицы 19, 20, 21), а также с учетом данных, полученных при расчете таблиц сопряженности (таблицы 22, 23, 24) – данных за наличие значимых достоверных различий в превышении уровня лейкоцитов выше критических значений за период госпитализации получено не было.

Таблица 19 – Количество критический значений по уровню лейкоцитов в подгруппе "а"

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	Лейкоциты <6.16	Лейкоциты >6.16	Всего по строке
Группа 1а	17	13	30
<i>Ожидаемое</i>	13.6667	16.3333	30
<i>% по строке</i>	56.6667%	43.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	41.4634%	26.5306%	33.3333%
<i>% от общего</i>	18.8889%	14.4444%	33.3333%
Группа 2а	14	16	30
<i>Ожидаемое</i>	13.6667	16.3333	30
<i>% по строке</i>	46.6667%	53.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.1463%	32.6531%	33.3333%
<i>% от общего</i>	15.5556%	17.7778%	33.3333%
Группа 3а	10	20	30
<i>Ожидаемое</i>	13.6667	16.3333	30
<i>% по строке</i>	33.3333%	66.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	24.3902%	40.8163%	33.3333%
<i>% от общего</i>	11.1111%	22.2222%	33.3333%
Всего по столбцу	41	49	90
<i>Ожидаемое</i>	41	49	90
<i>% по строке</i>	45.5556%	54.4444%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	45.5556%	54.4444%	100.0000%

Таблица 20 – Количество критических значений по уровню лейкоцитов в подгруппе "б"

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	Лейкоциты <6.16	Лейкоциты >6.16	Всего по строке
Группа 1б	9	21	30
<i>Ожидаемое</i>	8.6667	21.3333	30
<i>% по строке</i>	30.0000%	70.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.6154%	32.8125%	33.3333%
<i>% от общего</i>	10.0000%	23.3333%	33.3333%

Группа 2б	8	22	30
<i>Ожидаемое</i>	8.6667	21.3333	30
<i>% по строке</i>	26.6667%	73.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	30.7692%	34.3750%	33.3333%
<i>% от общего</i>	8.8889%	24.4444%	33.3333%
Группа 3б	9	21	30
<i>Ожидаемое</i>	8.6667	21.3333	30
<i>% по строке</i>	30.0000%	70.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.6154%	32.8125%	33.3333%
<i>% от общего</i>	10.0000%	23.3333%	33.3333%
Всего по столбцу	26	64	90
<i>Ожидаемое</i>	26	64	90
<i>% по строке</i>	28.8889%	71.1111%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	28.8889%	71.1111%	100.0000%

Таблица 21 – Количество критических значений по уровню лейкоцитов в исследуемых группах

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	Лейкоциты <6.16	Лейкоциты >6.16	Всего по строке
Группа 1	26	34	60
<i>Ожидаемое</i>	22.3333	37.6667	60
<i>% по строке</i>	43.3333%	56.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	38.8060%	30.0885%	33.3333%
<i>% от общего</i>	14.4444%	18.8889%	33.3333%
Группа 2	22	38	60
<i>Ожидаемое</i>	22.3333	37.6667	60
<i>% по строке</i>	36.6667%	63.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	32.8358%	33.6283%	33.3333%
<i>% от общего</i>	12.2222%	21.1111%	33.3333%
Группа 3	19	41	60
<i>Ожидаемое</i>	22.3333	37.6667	60
<i>% по строке</i>	31.6667%	68.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	28.3582%	36.2832%	33.3333%
<i>% от общего</i>	10.5556%	22.7778%	33.3333%
Всего по столбцу	67	113	180
<i>Ожидаемое</i>	67	113	180
<i>% по строке</i>	37.2222%	62.7778%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	37.2222%	62.7778%	100.0000%

Таблица 22 – Критерий Хи-квадрат в подгруппе "а"

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	3.3151	2	0.1906
<i>Отношения правдоподобия</i>	3.3543	2	0.1869
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	3.2561	1	0.0712
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 13,6667.</i>			

Таблица 23 – Критерий Хи-квадрат в подгруппе "б"

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
Критерий хи-квадрат Пирсона	0.1082	2	0.9474
Отношения правдоподобия	0.1091	2	0.9469
Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)	0.0000	1	1.0000
Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.			
Минимальное ожидаемое значение равно 8,6667.			

Таблица 24 – Критерий Хи-квадрат в исследуемых группах

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
Критерий хи-квадрат Пирсона	1.7593	2	0.4149
Отношения правдоподобия	1.7595	2	0.4149
Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)	1.7377	1	0.1874
Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.			
Минимальное ожидаемое значение равно 22,3333.			

Оценка скорости (в сутках) возникновения факта превышения уровня лейкоцитов, а также длительность данного ухудшения были проанализированы отдельно. Пациенты, ухудшавшиеся по лейкоцитам, критический уровень лейкоцитов в крови превышал $6,16 \cdot 10^9/\text{л}$ на 3 сутки госпитализации (медианные значения с интерквартильной шириной 1-7 дней). Продолжительность превышения критического уровня лейкоцитов составляла 7 дней (медианные значения с интерквартильной шириной 2-10 дня). В таблице 25 отражены медианные значения длительности превышения уровня лейкоцитов в крови выше порогового значения и времени наступления этого события.

Таблица 25 – Время наступления и длительность ухудшения по уровню лейкоцитов

Группа сравнения	1		2		3	
	а	б	а	б	а	б
Начало ухудшения (медиана, интерквартильная ширина), день	2 (2-7)	4 (2-8)	2.5 (1-3)	2 (1-3)	6 (1-11)	4 (2-7)
Длительность ухудшения (медиана, интерквартильная ширина), дней	7 (2-11)	7 (2-10)	6.5 (2-10.5)	6.5 (3-9)	3.5 (2-10)	8 (4-13)

Анализ этих параметров внутри подгрупп значимых различий не показал ($p > 0,05$). В тоже время при анализе внутри групп было выявлено следующая закономерность: уровень лейкоцитов в крови пациентов, получавших реабилитационное лечение в виде процедур лечебной гимнастики и массажа грудной клетки в электростатическом поле, превышал пороговое значение быстрее, чем у пациентов в первой группе сравнения и в контрольной группе. Медиана времени наступления критического события по лейкоцитам в группе первого сравнения составляла 8,5 дней, в группе второго сравнения – 4 дня, а в третьей группе 9,5 дней. Графически это отображено на рисунке 18. Статическая достоверность разницы во времени наступления события (превышения уровня лейкоцитов в крови пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар выше $6,16 \cdot 10^9/\text{л}$) отсутствовала – расчетные параметры приведены в таблице 26. HR для группы 2 по времени начала превышения уровня лейкоцитов в крови госпитализированных пациентов относительно группы первого сравнения равен 1,3869 (ДИ 95% 0,8733-2,2027) и для контрольной группы коэффициент рисков составил 1,1538 (ДИ 95% 0,7267-1,8319). Продолжительность наблюдения лейкоцитов выше контрольных уровней внутри групп не различалась, что отражено в таблице 27 и на рисунке 19.

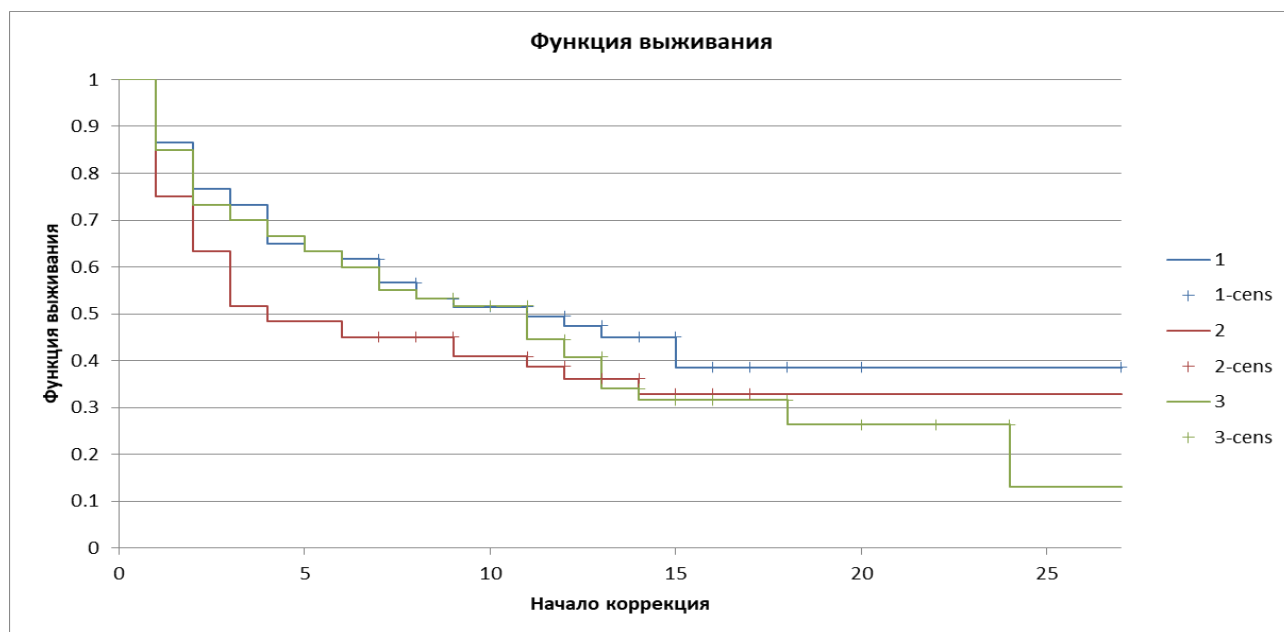


Рисунок 18 – График времени наступления критических значений уровня лейкоцитов в исследуемых группах

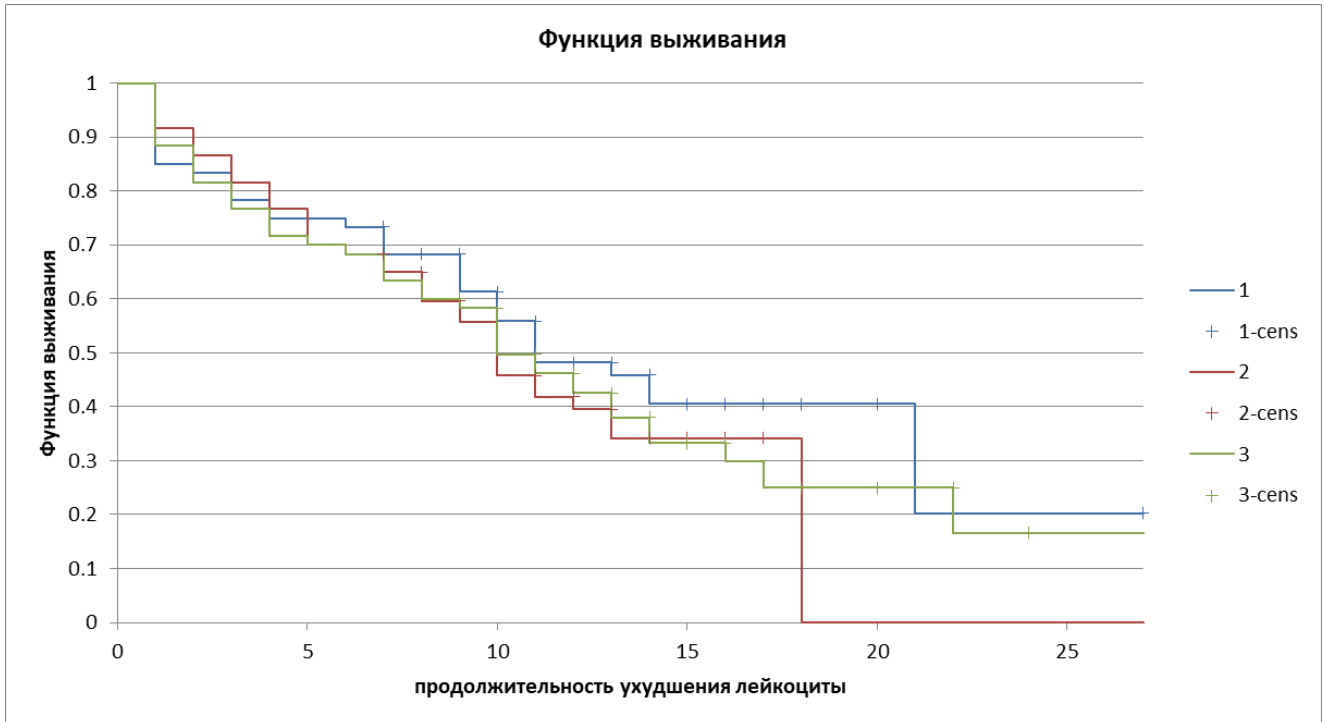


Рисунок 19 – Продолжительность критических значений лейкоцитов в исследуемых группах

Таблица 26 – Рассчитанные критерии разницы времени наступления критических значений уровня лейкоцитов в исследуемых группах

Сравнения			
	Статистика	df	P-значение
Логранговый критерий	2.1717	2	0.3376
Gehan-Breslow-Wilcoxon	2.7562	2	0.2521
Tarone-Ware	3.3676	2	0.1857

Таблица 27 – Рассчитанный критерий продолжительности критических значений лейкоцитов в исследуемых группах

Сравнения			
	Статистика	df	P-значение
Логранговый критерий	1.1655	2	0.5584
Gehan-Breslow-Wilcoxon	0.7184	2	0.6982
Tarone-Ware	0.4533	2	0.7972

Также не было отмечено различий при регрессионном анализе по методу Кокса времени наступления и продолжительности ухудшения по уровню лейкоцитов внутри подгрупп, что продемонстрировано в таблицах 28 и 29.

Таблица 28 – Модель скорости возникновения критических значений по лейкоцитам

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	Начало лейкоциты								
<i>Статус (индикатор)</i>	ухудш лейкоциты								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	113	<i>Процент</i>	62.7778%						
<i>N# Цензурированное</i>	67	<i>Процент</i>	37.2222%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>		1	068.4403						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>		1	064.8583						
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>	3.5820	<i>P-значение</i>	0.1668						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P-значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
Подгруппа	0.3285	-0.0453	0.7023	0.1907	2.9664	0.0850	1.3889	0.9557	2.0184
Группа	0.0819	-0.1373	0.3011	0.1118	0.5367	0.4638	1.0854	0.8718	1.3513

Таблица 29 – Модель длительности критических значений лейкоцитов

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	продолжительность ухудшения лейкоциты								
<i>Статус (индикатор)</i>	ухудш лейкоциты								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	113	<i>Процент</i>	62.7778%						
<i>N# Цензурированное</i>	67	<i>Процент</i>	37.2222%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>		1	048.9560						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>		1	047.3830						
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>	1.5730	<i>P- значение</i>	0.4554						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
Подгруппа	0.1855	-0.1903	0.5614	0.1918	0.9360	0.3333	1.2039	0.8267	1.7531
Группа	0.0827	-0.1402	0.3056	0.1137	0.5284	0.4673	1.0862	0.8691	1.3574

Верность нулевой гипотезы относительно риска критических изменений уровня лейкоцитов в ходе госпитализации в инфекционный стационар у исследуемых и контрольной групп пациентов подтверждается построением ROC-кривых и сравнения площадей под ними. График представлен на рисунке 20.

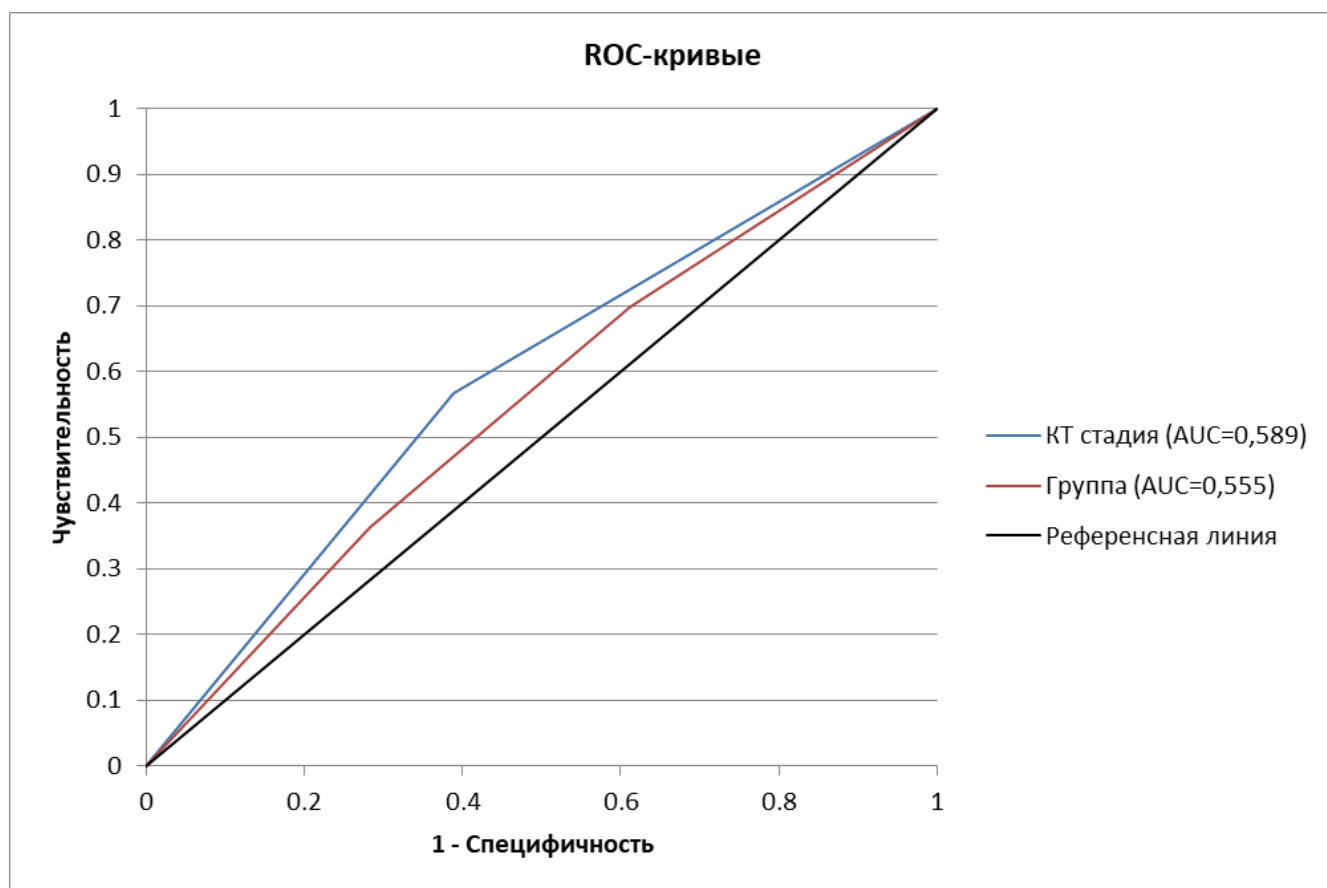


Рисунок 20 – График площади под ROC-кривой риска ухудшения по лейкоцитам

Расчетные значения площадей под ROC-кривыми свидетельствуют об отсутствии значимой зависимости риска превышения уровня лейкоцитов в крови пациентов с новой коронавирусной инфекцией выше $6,16 \cdot 10^9/\text{л}$ от реабилитационного лечения и от тяжести поражения паренхимы легких при вирусной пневмонии. Результаты данных расчетов приведены в таблице 30.

Таблица 30 – Сравнение ROC-кривых ухудшения по лейкоцитам в исследуемой и контрольной группах

Сравнение ROC-кривых (парное)					
Тестовые переменные	КТ стадия , Группа				
Переменная состояния	ухудш лейкоциты	N	180		

<i>N# Неизвестный код</i>	0					
<i>Отрицательное значение</i>	"0"	<i>Число наблюдений</i>	67	<i>Пропорция</i>	37.2222%	
<i>Положительное значение</i>	"1"	<i>Число наблюдений</i>	113	<i>Пропорция</i>	62.7778%	
<i>Положительный если значение $XX > T$ порогового значения T</i>						
Площадь под кривой (AUC)						
	<i>AUC</i>	<i>Станд. ошибка</i>	<i>НДП (95%)</i>	<i>ВДП (95%)</i>		
<i>Подгруппа</i>	0.5892	0.0380	0.5146	0.6637		
<i>Группа</i>	0.5555	0.0420	0.4732	0.6377		
Сравнение парных выборок						
<i>Сравнить тестовые переменные: между собой (парно)</i>						
<i>Пара</i>	<i>Разница</i>	<i>Станд. ошибка</i>	<i>НДП (95%)</i>	<i>ВДП (95%)</i>	<i>Z</i>	<i>p</i>
"КТ стадия" vs. "Группа"	0.0337	0.0242	-0.0138	0.0812	1.3896	0.1646

В результате: у пациентов всех групп сравнения уровни лейкоцитов в крови (при поступлении, выписки и максимальные значения) достоверно не различались. Также не было выявлено достоверного влияния реабилитации и степени поражения легких при вирусной пневмонии (КТ-стадии вирусной пневмонии) на превышение, ранее начало превышения и длительности превышения уровня лейкоцитов выше критических значений. Отдельно отмечено ранее начало ухудшения по уровню лейкоцитов у пациентов, получавших в качестве реабилитации процедуры лечебной гимнастики и аппаратного массажа области грудной клетки в электростатическом поле относительно группы пациентов первого сравнения и третьей группы, однако, это различие не было достоверным. Реабилитационное лечение, а именно процедуры лечебной гимнастики и процедуры лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле, не оказывало отрицательного влияния на уровень лейкоцитов в крови госпитализированных пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ПО КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Одним из ключевых проявлений поражения легочной паренхимы и угнетения дыхательной функции является одышка. Для оценки изменений дыхательной функции в настоящем исследовании рассмотрено три параметра: объём поражения легочной паренхимы по данным КТ, уровень насыщения крови кислородом и частота дыхательных движений. Изменение уровня сатурации у пациентов с коронавирусной инфекцией было ведущим прогностическим фактором [55]. Публикации актуальных данных говорят о непосредственной связи изменения уровня сатурации со смертностью от COVID-19 [42].

4.1 Оценка влияния процедур медицинской реабилитации на объём поражения легочной паренхимы при COVID-19-пневмонии

При анализе данных компьютерной томографии легких учитывалось, что процент поражения легких отражает информацию об объеме вовлеченной легочной паренхимы в патологический процесс за счет инфильтрации/консолидации или фиброза.

Типичное течение вирусной пневмонии, вызванной SARS-Cov-2 характеризуется появлением инфильтрации в виде матового стекла с дальнейшим разрешением, либо формированием консолидации и фиброза [38, 39, 42, 69]. Одним из критериев выписки пациента с COVID-19, помимо стабилизации клинико-лабораторных показателей, была положительная динамика на контрольных исследованиях мультиспиральной компьютерной томографии легких (уменьшение объёма поражения легких), либо отсутствие отрицательной динамики, то есть стабилизация процесса [15].

Процент поражения лёгких по данным мультиспиральной компьютерной томографии подсчитывался полуавтоматически программой компьютерной оценки плотности легких COPD Philips Portal v11.

Для расчёта объёма неизменной/здоровой легочной паренхимы было задано пороговое значение плотности легочной паренхимы, вычисляемые по формуле $\text{Threshold} = \text{ROI}_{\text{avg}} + \text{ROI}_{\text{sd}} * 1/2$, где Threshold – пороговое значение, ROI_{avg} – плотность неизменной паренхимы, ROI_{sd} – плотность участков консолидации/инфильтрации/матового стекла [15]. Средние значения пороговой плотности ткани легких составляли -748 HU (ДИ 95% 634,45-753,23 HU).

В соответствии с протоколом ведения пациентов с новой коронавирусной инфекции компьютерная томография органов грудной клетки выполнялась при поступлении и при выписке. Протокол заключения исследования «мультиспиральная компьютерная томография легких» включал в себя как вероятностные признаки наличия вирусного поражения паренхимы легких, так и тяжесть течения процесса в виде процента поражения. Образец протокола заключения представлен на рисунке 21.

При анализе процента поражения легких в исследуемых группах и подгруппах были рассмотрены такие ключевые факторы как, процент поражения при поступлении, на момент выписки, максимальный процент поражения за период госпитализации (рисунки 22, 23).

Расчетные критерии Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса) для каждого из показателей объема поражения легких свидетельствует об отсутствии нормальности распределения во всей выборки. Дальнейший анализ изменений данного показателя включал в себя методы непараметрической статистики.

Дата рождения: 01.11.1961 (59 лет)

№ карты: КБ1_A1854021

Компьютерная томография

Услуги: (F69.20.03.0.002) Компьютерная томография органов грудной полости (легкие, средостение)

ДАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Дата: 26.10.2021 Время: 13:46

АППАРАТ

iCT Philips

Область исследования: Органы грудной клетки

Доза: 3 мЗв

Легочная паренхима:

Отмечаются типичные проявления вирусной пневмонии в виде:

- Периферических и перибронхиальных двусторонних множественных очагов/участков по типу «матового стекла» с утолщением внутридольковых септ по типу «crazy paving»;

	Объем поражения легких
Оба легких	12.1%
Правое легкое	11.5%
Правая верхняя доля (ПВД)	12.4%
Правая средняя доля (ПСД)	8.7%
Правая нижняя доля (ПНД)	11.9%
Левое легкое	12.9%
Левая верхняя доля (ЛВД)	11.7%
Левая нижняя доля (ЛНД)	14.1%

Дыхательные пути:

Бронхи не изменены. Трахея без особенностей.

Плевральные полости:

Патологический выпот в плевральных полостях не определяется. Плевра не утолщена.

Средостение и корни легких:

Лимфатические узлы корней легких и средостения не увеличены. Подкаринальные до 8 мм.

Сердце и перикард:

Камеры сердца не расширены. Дилатация камер сердца. (Атеросклероз коронарных артерий).

Сосуды:

(Атеросклеротические изменения аорты и коронарных артерий).

Мягкие ткани и видимые отделы шеи:

Мягкие ткани не изменены. Аксиллярные, над-/подключичные лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не изменена.

Костные структуры

Костно-деструктивные, костно-травматические изменения не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, типичной для вирусного генеза, в том числе характерной для COVID-19, с объемом поражения лёгочной ткани до 12,1% (КТ-1).

Рисунок 21 – Образец протокола исследования "Компьютерная томография органов грудной полости"

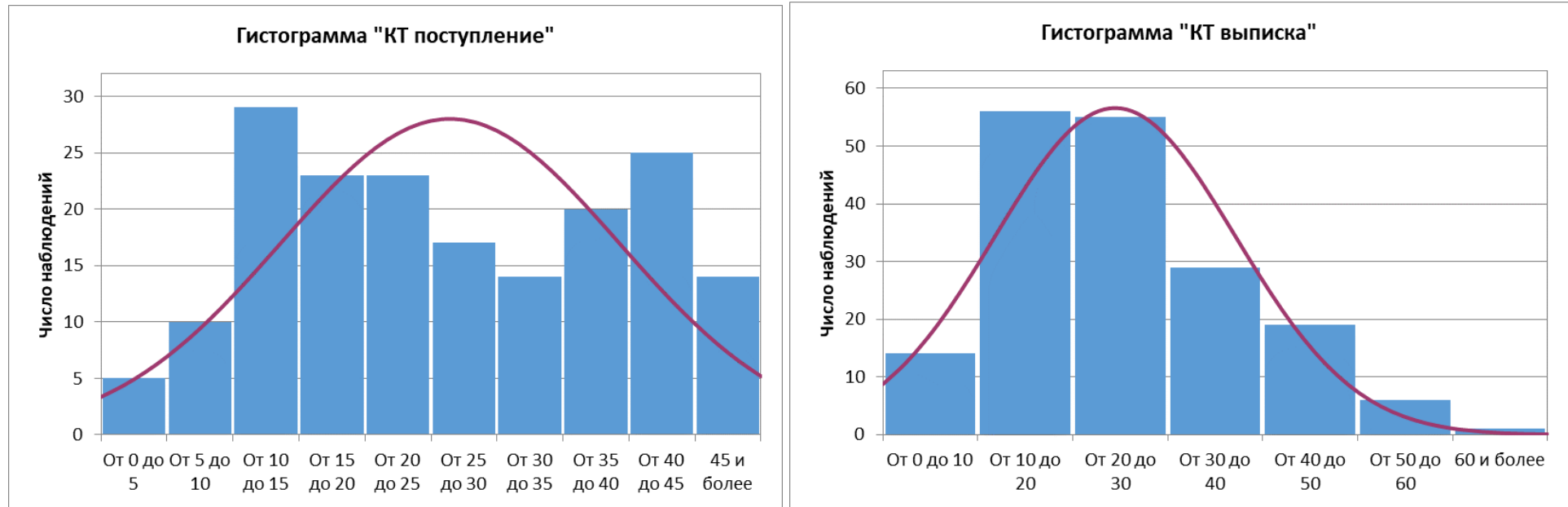


Рисунок 22 – График распределения объёма поражения легочной паренхимы по КТ на момент госпитализации пациентов с COVID-19-пневмонией

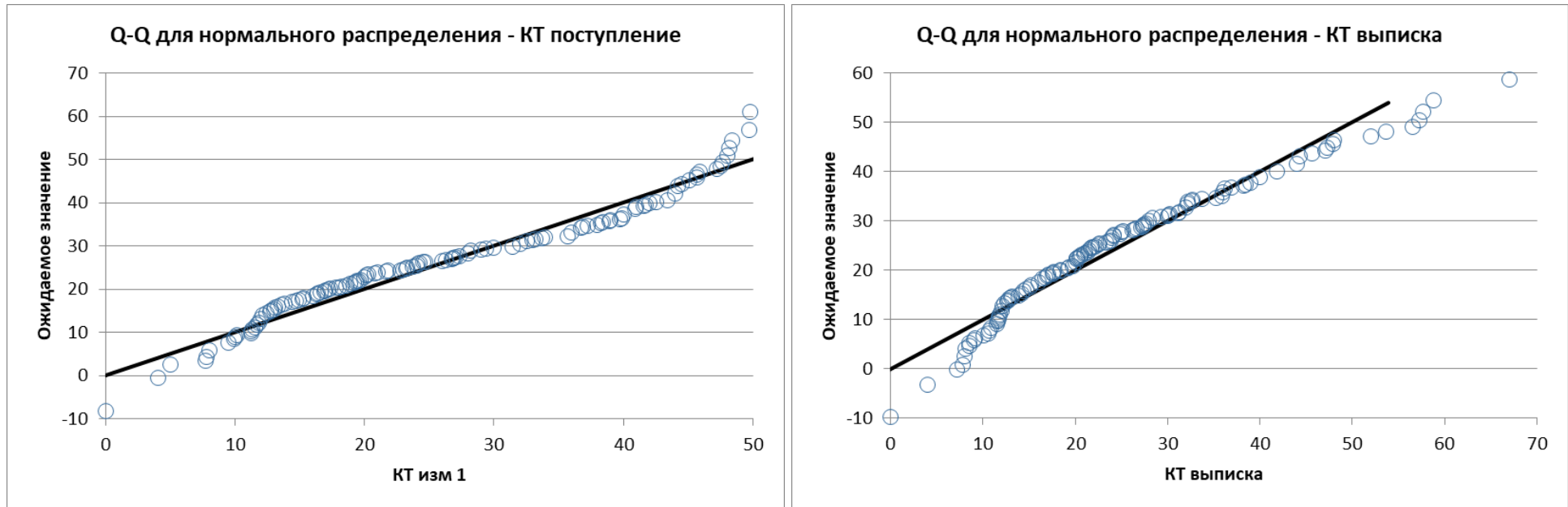


Рисунок 23 – График распределения объёма поражения при поступлении и выписке

Критерием ухудшения КТ картины, в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции было принято превышение 50% поражения легочной паренхимы за период госпитализации в инфекционный стационар [28, 76, 88]. Стоит отметить, что компьютерная томография легких напрямую связана с воздействием ионизирующего излучения на организм пациента, в следствии чего данный метод был ограничен по количеству применений.

Таким образом, мы рассматривали факт ухудшения течения заболевания по данным КТ и время его наступления от момента госпитализации.

При лучевой диагностике – мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки – медианные значения поражения паренхимы легких на момент госпитализации легких в группе первого сравнения составляли 25,35% (интерквартильная широта 15,6750-36,0%); во второй группе сравнения – 25,2% (интерквартильная широта 16,025-38,525%); в контрольной группе этот показатель по медиане составил 26,1% с интерквартильной шириной 15,2750-40,0%. Медианные значения при выписке в первой группе равнялись 19,65% (интерквартильная широта 12,525-28%); во второй группе – 22,55% (интерквартильная широта 14,925-32,20%); в третьей группе – 24,1% (интерквартильная широта 15,8-33%).

Анализ этих данных с использованием критерия Крускала-Уоллиса позволил выявить следующие закономерности. При поступлении процент поражения легких по данным автоматизированного обсчета результатов мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости между группами и подгруппами не различался ($p > 0,75$). Оценка максимальных уровней процента поражения легочной паренхимы вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2, а также этих параметров при выписке показала схожие статистические зависимости – отсутствует достоверное ($p > 0,1$) различия как между группами, так и между подгруппами. От момента госпитализации к выписке наблюдается уменьшение поражения легких во всех группах, что говорит об эффективности проводимого

лечения, вне зависимости от полученных процедур медицинской реабилитации (данные отражены в таблице 31).

Таблица 31 – Процент поражения легких по данным КТ в различные сроки госпитализации

Процент поражения паренхимы легких по данным МСКТ		Среднее значение	ДИ -95%	ДИ +95%
Группа 1, $n=60$	Поступление	25.35	22.06	28.63
	<u>Максимум</u>	<u>29.62</u>	25.59	33.65
	Выписка	22.41	18.97	25.86
Группа 2, $n=60$	Поступление	26.99	23.71	30.28
	<u>Максимум</u>	<u>32.63</u>	28.66	36.61
	Выписка	25.05	22.03	28.07
Группа 3, $n=60$	Поступление	26.98	23.58	30.37
	<u>Максимум</u>	<u>29.86</u>	26.47	33.24
	Выписка	25.94	22.61	29.26
Вся выборка, $n=180$	Поступление	26.44	24.55	28.32
	<u>Максимум</u>	<u>30.70</u>	28.54	32.87
	Выписка	24.47	22.60	26.33

Это тенденция была достоверной в группе первого сравнения ($p<0,005$), что подтверждается рассчитанным критерием Уилкоксона. С другой стороны, разница процента поражения паренхимы легких при поступлении и на момент выписки во второй и в третьей группах была недостоверной ($p>0,1$). Таким образом, в первой группе сравнения критерием для выписки пациентов была положительная динамика процента поражения паренхимы легких по данным КТ (уменьшение процента поражения за счет разрешения инфильтративных изменений); во второй и в третьей группах критерием выписки было отсутствие ухудшения и стабилизация состояния легких по данным лучевой диагностики.

Данная гипотеза была подтверждена анализом площади под ROC-кривой, при построении использовалось значение стабилизации либо улучшения (уменьшения) процента поражения легких по данным компьютерной томографии – а именно, сравнения процента поражения на момент поступления и на момент выписки. Полученные значения отражены в таблице 32 и на рисунке 24.

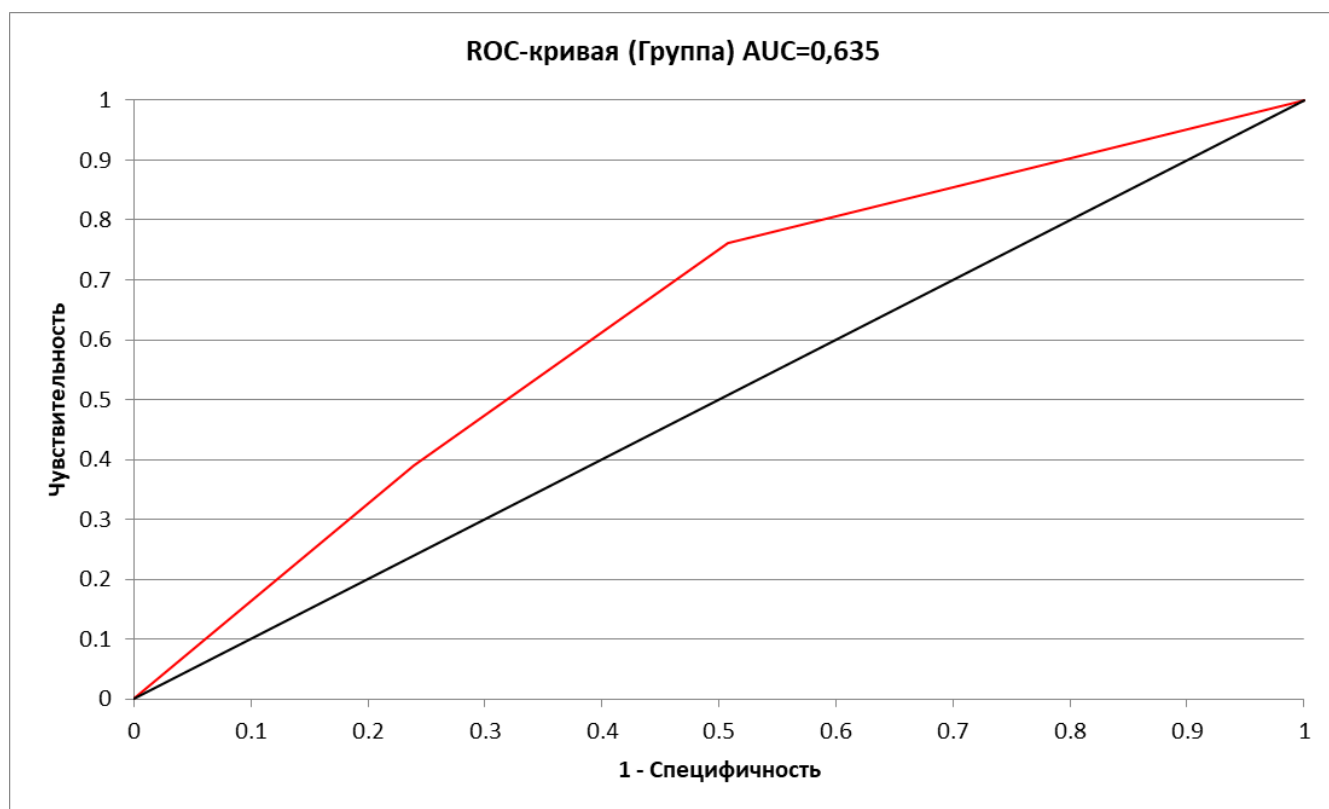


Рисунок 24 – График ROC кривой улучшения по КТ

Таблица 32 – расчетные значения ROC кривой улучшения по КТ

ROC-кривая					
Тестовая переменная	Группа	<i>N</i>	180		
<i>Среднее</i>	2.0000	<i>Станд. отклонение</i>	0.8188		
	КТ				
Переменная состояния	улучшение				
<i>N# Неизвестный код</i>	0				
<i>Отрицательное значение</i>	"0"	<i>Число наблюдений</i>	67	<i>Пропорция</i>	37.2222%
<i>Положительное значение</i>	"1"	<i>Число наблюдений</i>	113	<i>Пропорция</i>	62.7778%
<i>Положительный если значение $X < T$ порогового значения T</i>					
Площадь под кривой (AUC)					
	<i>AUC</i>	<i>Станд. ошибка</i>	<i>НДП (95%)</i>	<i>ВДП (95%)</i>	
<i>DeLong</i>	0.6347	0.0412	0.5540	0.7155	
<i>Hanley&McNeil</i>	0.6347	0.0416	0.5531	0.7163	
Проверка гипотезы H_0: AUC=0.5					
<i>Разница AUC-0.5</i>	0.1347				
<i>DeLong</i>	0.1347	<i>НДП (95%)</i>	0.0540	<i>Upper (95%)</i>	0.2155

<i>Hanley&McNeil</i>	0.1347	<i>НДП (95%)</i>	0.0531	<i>Upper (95%)</i>	0.2163
<i>z</i>	3.2693				
<i>H1: AUC ≠ 0.5</i>	отклонена	<i>P-значение</i>	0.0011		
<i>H1: AUC < 0.5</i>	отклонена	<i>P-значение</i>	0.0005		
<i>H1: AUC > 0.5</i>	принята	<i>P-значение</i>	0.9995		

Критические значения процента поражения легких в соответствии со временными методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции министерства здравоохранения Российской Федерации составляли 50% поражения легких и более (КТ-стадии 3 и 4).

Для анализа факта и длительности превышения критического уровня поражения легких внутри групп и подгрупп были рассчитаны критерии χ^2 Пирсона, проведена кросс-табуляция и составлены таблицы сопряженности (таблицы 33, 34, 35).

Таблица 33 – Количество ухудшений по КТ в подгруппе А

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	КТ <50%	КТ >50%	Всего по строке
Группа 1а	29	1	30
<i>Ожидаемое</i>	29.3333	0.6667	30
<i>% по строке</i>	96.6667%	3.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	32.9545%	50.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	32.2222%	1.1111%	33.3333%
Группа 2а	29	1	30
<i>Ожидаемое</i>	29.3333	0.6667	30
<i>% по строке</i>	96.6667%	3.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	32.9545%	50.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	32.2222%	1.1111%	33.3333%
Группа 3а	30	0.	30
<i>Ожидаемое</i>	29.3333	0.6667	30
<i>% по строке</i>	100.0000%	0.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.0909%	0.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	33.3333%	0.0000%	33.3333%
Всего по столбцу	88	2	90
<i>Ожидаемое</i>	88	2	90
<i>% по строке</i>	97.7778%	2.2222%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	97.7778%	2.2222%	100.0000%

Таблица 34 – Количество критических значений по КТ в подгруппе Б

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	КТ <50%	КТ>50%	Всего по строке
Группа 1б	27	3	30
<i>Ожидаемое</i>	26.6667	3.3333	30
<i>% по строке</i>	90.0000%	10.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	33.7500%	30.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	30.0000%	3.3333%	33.3333%
Группа 2б	25	5	30
<i>Ожидаемое</i>	26.6667	3.3333	30
<i>% по строке</i>	83.3333%	16.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	31.2500%	50.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	27.7778%	5.5556%	33.3333%
Группа 3б	28	2	30
<i>Ожидаемое</i>	26.6667	3.3333	30
<i>% по строке</i>	93.3333%	6.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	35.0000%	20.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	31.1111%	2.2222%	33.3333%
Всего по столбцу	80	10	90
<i>Ожидаемое</i>	80	10	90
<i>% по строке</i>	88.8889%	11.1111%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	88.8889%	11.1111%	100.0000%

Таблица 35 – Количество критических значений по КТ в исследуемых группах

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	КТ <50%	КТ>50%	Всего по строке
Группа 1	56	4	60
<i>Ожидаемое</i>	56	4	60
<i>% по строке</i>	93.3333%	6.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	33.3333%	33.3333%	33.3333%
<i>% от общего</i>	31.1111%	2.2222%	33.3333%
Группа 2	54	6	60
<i>Ожидаемое</i>	56	4	60
<i>% по строке</i>	90.0000%	10.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	32.1429%	50.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	30.0000%	3.3333%	33.3333%
Группа 3	58	2	60
<i>Ожидаемое</i>	56	4	60
<i>% по строке</i>	96.6667%	3.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	34.5238%	16.6667%	33.3333%
<i>% от общего</i>	32.2222%	1.1111%	33.3333%
Всего по столбцу	168	12	180
<i>Ожидаемое</i>	168	12	180
<i>% по строке</i>	93.3333%	6.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	93.3333%	6.6667%	100.0000%

Рассчитанные критерии критериев χ^2 Пирсона для групп и подгрупп (приведены в таблицах 36, 37, 38) показывают отсутствие достоверной зависимости наступления ухудшения по данным компьютерной томографии легких (а именно превышения порога в 50% поражения легочной паренхимы) от наличия либо отсутствия реабилитационного лечения и первичной КТ-стадии вирусной пневмонии при госпитализации пациента в инфекционный стационар.

Таблица 36 – Значения Хи-квадрат для подгрупп А

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	Р-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	1.0227	2	0.5997
<i>Отношения правдоподобия</i>	1.6445	2	0.4394
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.7585	1	0.3838
<i>Для 3 ячеек (50%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 0,6667.</i>			

Таблица 37 – Значения Хи-квадрат для подгрупп Б

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	Р-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	1.5750	2	0.4550
<i>Отношения правдоподобия</i>	1.5553	2	0.4595
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.1669	1	0.6829
<i>Для 3 ячеек (50%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 3,3333.</i>			

Таблица 38 – Значения Хи-квадрат для исследуемых групп

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	Р-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	2.1429	2	0.3425
<i>Отношения правдоподобия</i>	2.2359	2	0.3270
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.5327	1	0.4655
<i>Для 3 ячеек (50%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 4.</i>			

Оценка динамики превышения пороговых значений процента поражения легких (более 50% объема паренхимы) по данным компьютерной томографии органов грудной полости проводилась по двум направлениям: скорость возникновения ухудшения и продолжительность наблюдаемого ухудшения. Выявленные изменения приведены в таблице 39.

Анализ таблиц сопряженности методом Каплан-Майер не показал наличие достоверной разницы в сроках наступления ухудшения по КТ и длительности наблюдения ухудшения по КТ между исследуемыми группами. Расчетные значения приведены в таблицах 40 и 41.

Таблица 39 – Скорость возникновения и продолжительность критических значений поражения легочной паренхимы по КТ

Группа сравнения	1	2	3
Начало ухудшения (медиана, интерквартильная широта), день	6 (6-9)	4 (3-9)	9.5 (9-10)
Длительность ухудшения (медиана, интерквартильная широта), дней	11.5 (7.5-15.5)	8 (6-12)	9.5 (9-10)

Таблица 40 – Скорость наступления критических значений по КТ

Сравнения	Статистика	df	P-значение
Логранговый критерий	2.5645	2	0.2774
Gehan-Breslow-Wilcoxon	2.6987	2	0.2594
Tarone-Ware	2.8358	2	0.2422

Таблица 41 – Продолжительность критических значений КТ

Сравнения	Статистика	df	P-значение
Логранговый критерий	3.2347	2	0.1984
Gehan-Breslow-Wilcoxon	3.1636	2	0.2056
Tarone-Ware	3.0916	2	0.2131

Регрессионный анализ по методу Кокса скорости наступления и продолжительности наблюдения нежелательного события в виде превышения процента поражения легких по данным компьютерной томографии свыше 50% также демонстрирует отсутствие значимой зависимости от реабилитационного лечения. Данные приведены в таблицах 42 и 43.

Таблица 42 – Модель скорости наступления критических значений по КТ

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	КТ начало								
	ухудш								
<i>Статус (индикатор)</i>	КТ ухудш								
<i>N</i>	10								
<i>N# Полное</i>	10	<i>Процент</i>	100.0000%						
<i>N# Цензурированное</i>	0	<i>Процент</i>	0.0000%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>			31.6266						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>			31.6136						
<i>Chi-квадрат (d.f.=1)</i>	0.0130	<i>P-значение</i>	0.9093						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P-значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
Группа	0.0458	-0.7421	0.8337	0.4020	0.0130	0.9093	1.0469	0.4761	2.3018

Таблица 43 – Модель продолжительности критических значений по КТ

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	КТ продол ухудш коррек								
<i>Статус (индикатор)</i>	КТ ухудш								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	12	<i>Процент</i>	6.6667%						
<i>N# Цензурированное</i>	168	<i>Процент</i>	93.3333%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>		117.2638							
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>		116.4194							
<i>Chi-квадрат (d.f.=1)</i>	0.8444	<i>P- значение</i>	0.3581						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
Группа	-0.3189	-1.0050	0.3672	0.3501	0.8297	0.3624	0.7270	0.3661	1.4438

Оценка изменения процента поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости у госпитализированных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2 демонстрирует отсутствие статически достоверного различия между исследуемыми группами в рисках достижения критических значений поражения легких. Также отсутствует достоверное различие сроков наступления ухудшения и его продолжительности у пациентов, получавших реабилитацию и третьей группы пациентов. Однако, было установлено достоверное улучшение в виде снижения процента поражения легких при выписке относительно значений при поступлении у пациентов, получавших реабилитацию в форме процедур лечебной гимнастики.

4.2 Оценка изменения насыщения крови кислородом

Оценки сатурации проводилась три раза в день. Анализ включал в себя данные уровней сатурации при поступлении, на момент выписки из инфекционного стационара, минимальных уровней сатурации, а также достижения критических значений, характеризующих тяжелое течение вирусной пневмонии, вызванной SARS-Cov-2, а именно – снижение уровня сатурации на воздухе ниже 93%. Нормальность распределения уровня сатурации во всей выборке при поступлении и на момент выписки отсутствовала. Это подтверждено рассчитанными критериями Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса) и продемонстрировано рисунках 25, 26. Оценка данного показателя проводилась с помощью методов непараметрической статистики.

Медианные значения сатурации при поступлении в 1 группе составляли 96,25% (интерквартильная широта 95,1875%-97%), во 2 группе – 95,6136% (интерквартильная широта 93,75%-97%), в 3 группе – 97% (интерквартильная широта 95%-98%). На момент выписки из инфекционного стационара в первой группе сравнения медиана сатурации была 98% (интерквартильная широта 95,5-98,125%), во второй группе сравнения 97% (интерквартильная широта 95,5%-98%), в третьей группе 98% (интерквартильная широта 96%-98%). Средние значения сатурации в исследуемых группах отражены в таблице 44.

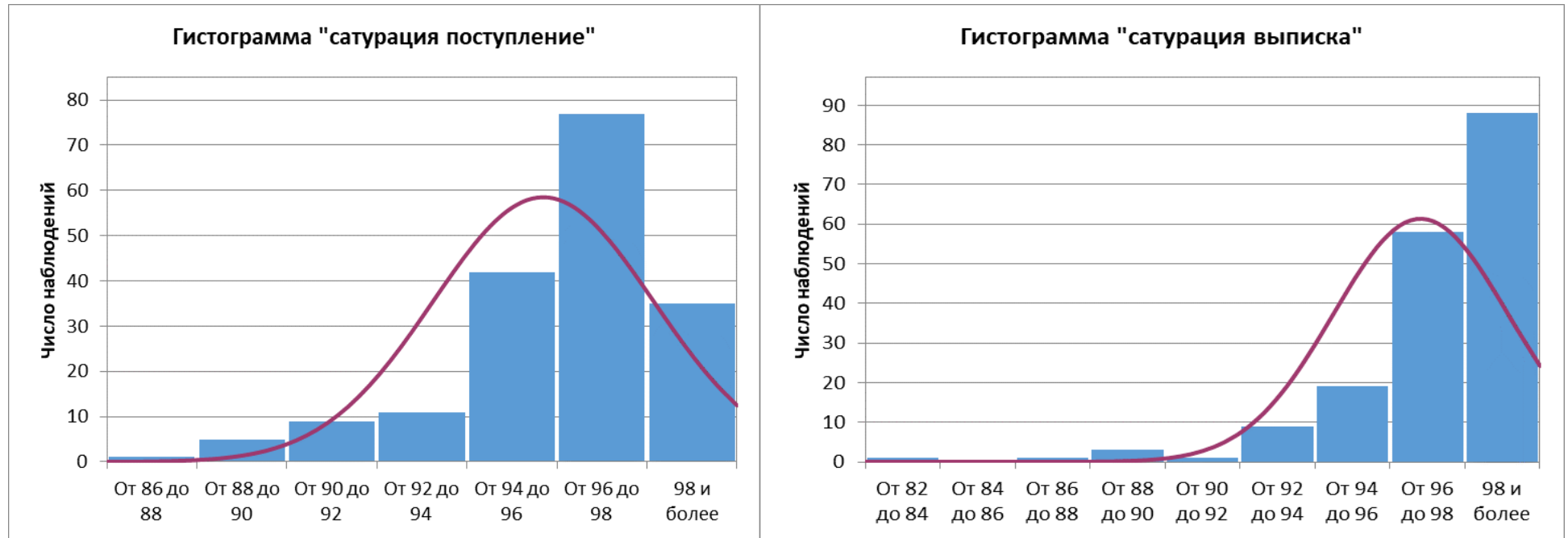


Рисунок 25 – График распределения уровня сатурации при поступлении и выписке

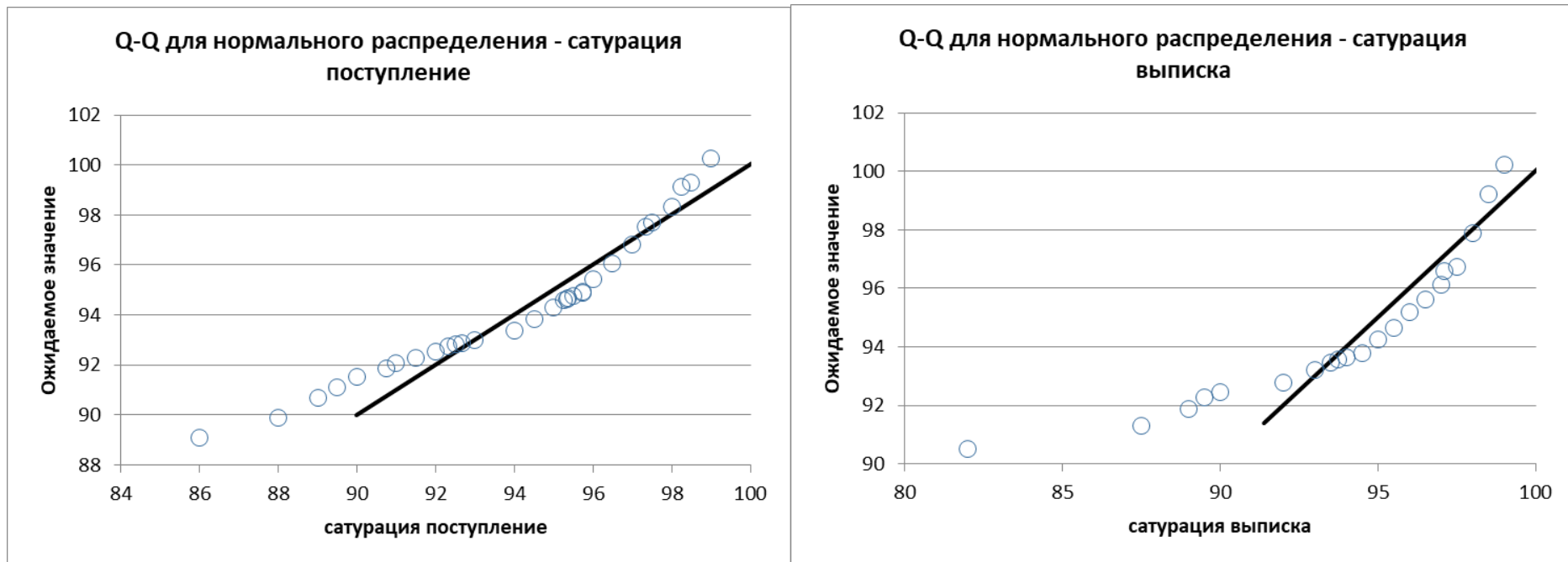


Рисунок 26 – График распределения уровня сатурации при поступление и выписке

Таблица 44 – Уровень сатурации в различные сроки госпитализации

Уровень сатурации, %, в исследуемых группах		Среднее значение	ДИ -95%	ДИ +95%
Группа 1, n=60	Поступление	95.874	95.234	96.514
	<u>Минимум</u>	<u>94.370</u>	93.730	95.011
	Выписка	97.333	96.791	97.875
Группа 2, n=60	Поступление	95.002	94.358	95.646
	<u>Минимум</u>	<u>93.057</u>	92.233	93.881
	Выписка	96.165	95.601	96.728
Группа 3, n=60	Поступление	96.210	95.628	96.791
	<u>Минимум</u>	<u>92.975</u>	91.600	94.350
	Выписка	96.950	96.283	97.617
Вся выборка, n=180	Поступление	95.695	95.335	96.055
	<u>Минимум</u>	<u>93.467</u>	92.895	94.039
	Выписка	96.816	96.473	97.159

При сравнении показателей сатурации на момент поступления с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни (последний критерий применялся при попарном сравнении внутри групп) во второй группе уровень сатурации был ниже чем в первой и третьей группах ($p < 0,05$); аналогичная тенденция была и при сравнении минимальных значений сатурации за весь период госпитализации – во второй группе значения были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в двух других группах. Анализ уровней сатурации на свободном дыхании внутри подгрупп выявил следующие закономерности. При сравнении подгруппы А (пациенты, поступающие с КТ-1 стадией вирусной пневмонии) достоверной разницы между уровнем сатурации при поступлении, на момент выписки и минимальных значений за период госпитализации в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,5$, критерий Крускала-Уоллиса).

Для подгруппы Б медианные значения сатурации при поступлении и медиана минимальных значений были достоверно ($p < 0,05$) ниже во второй группе сравнения (94,5% с интерквартильной широтой 91,5-96% и 92,5% с интерквартильной широтой 89-94,5%), чем в первой (96,75% с интерквартильной широтой 95-98% и 95% с интерквартильной широтой 92-96%) и третьей (96% с интерквартильной широтой 94,5-97% и 93% с интерквартильной широтой 90,75-94,5%) группах.

Для анализа факта снижения уровня сатурации ниже критических значений (93%) внутри групп и подгрупп были рассчитаны критерии χ^2 Пирсона, проведена кросс-табуляция и составлены таблицы сопряженности (таблицы 45, 46, 47).

Таблица 45 – Количество критических значений сатурации в подгруппе А

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	Сатурация <93%	Сатурация >93%	Всего по строке
Группа 1а	3	27	30
<i>Ожидаемое</i>	4.3333	25.6667	30
<i>% по строке</i>	10.0000%	90.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	23.0769%	35.0649%	33.3333%
<i>% от общего</i>	3.3333%	30.0000%	33.3333%
Группа 2а	6	24	30
<i>Ожидаемое</i>	4.3333	25.6667	30
<i>% по строке</i>	20.0000%	80.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	46.1538%	31.1688%	33.3333%
<i>% от общего</i>	6.6667%	26.6667%	33.3333%
Группа 3а	4	26	30
<i>Ожидаемое</i>	4.3333	25.6667	30
<i>% по строке</i>	13.3333%	86.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	30.7692%	33.7662%	33.3333%
<i>% от общего</i>	4.4444%	28.8889%	33.3333%
Всего по столбцу	13	77	90
<i>Ожидаемое</i>	13	77	90
<i>% по строке</i>	14.4444%	85.5556%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	14.4444%	85.5556%	100.0000%

Таблица 46 – Количество критических значений сатурации в подгруппе Б

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	Сатурация <93%	Сатурация >93%	Всего по строке
Группа 1б	8	22	30
<i>Ожидаемое</i>	12.6667	17.3333	30
<i>% по строке</i>	26.6667%	73.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	21.0526%	42.3077%	33.3333%
<i>% от общего</i>	8.8889%	24.4444%	33.3333%
Группа 2б	16	14	30
<i>Ожидаемое</i>	12.6667	17.3333	30
<i>% по строке</i>	53.3333%	46.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	42.1053%	26.9231%	33.3333%
<i>% от общего</i>	17.7778%	15.5556%	33.3333%
Группа 3б	14	16	30
<i>Ожидаемое</i>	12.6667	17.3333	30
<i>% по строке</i>	46.6667%	53.3333%	100.0000%

Продолжение таблицы 46

<i>% по столбцу</i>	36.8421%	30.7692%	33.3333%
<i>% от общего</i>	15.5556%	17.7778%	33.3333%
Всего по столбцу	38	52	90
<i>Ожидаемое</i>	38	52	90
<i>% по строке</i>	42.2222%	57.7778%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	42.2222%	57.7778%	100.0000%

Таблица 47 – Количество критических значений сатурации в исследуемых группах

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	Сатурация <93%	Сатурация >93%	Всего по строке
Группа 1	11	49	60
<i>Ожидаемое</i>	17	43	60
<i>% по строке</i>	18.3333%	81.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	21.5686%	37.9845%	33.3333%
<i>% от общего</i>	6.1111%	27.2222%	33.3333%
Группа 2	22	38	60
<i>Ожидаемое</i>	17	43	60
<i>% по строке</i>	36.6667%	63.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	43.1373%	29.4574%	33.3333%
<i>% от общего</i>	12.2222%	21.1111%	33.3333%
Группа 3	18	42	60
<i>Ожидаемое</i>	17	43	60
<i>% по строке</i>	30.0000%	70.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	35.2941%	32.5581%	33.3333%
<i>% от общего</i>	10.0000%	23.3333%	33.3333%
Всего по столбцу	51	129	180
<i>Ожидаемое</i>	51	129	180
<i>% по строке</i>	28.3333%	71.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	28.3333%	71.6667%	100.0000%

Количество фактов критического падения уровня сатурации в подгруппах А был сопоставим, в подгруппе Б прослеживается тенденция более редких эпизодов ухудшения (8 против 16 и 14 во 2 и 3 группах) падения уровня сатурации за период госпитализации в инфекционный стационар у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Однако, рассчитанные критерии χ^2 Пирсона показывают недостаточную достоверность этого наблюдения ($p > 0,05$). В тоже время в общей выборке количество пациентов без фиксированного критического снижения уровня сатурации за период госпитализации было выше в группе первого

сравнения, чем в двух других группах и это превышение приближалось к достоверному: χ^2 Пирсона = 2.1176 ($p=0,0785$ – указано в таблицах 48, 49, 50).

Таблица 48 – Критерий Хи-квадрат для подгруппы А (ухудшение по сатурации)

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	1.2587	2	0.5329
<i>Отношения правдоподобия</i>	1.2414	2	0.5376
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.1334	1	0.7150
<i>Для 3 ячеек (50%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 4,3333.</i>			

Таблица 49 – Критерий Хи-квадрат для подгруппы Б (ухудшение по сатурации)

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	4.7368	2	0.0936
<i>Отношения правдоподобия</i>	4.8741	2	0.0874
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	2.4322	1	0.1189
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 12,6667.</i>			

Таблица 50 – Критерий Хи-квадрат для исследуемых групп (ухудшение по сатурации)

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	5.0889	2	0.0785
<i>Отношения правдоподобия</i>	5.2547	2	0.0723
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	1.9998	1	0.1573
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 17.</i>			

Также стоит отметить, что отношение рисков наступления ухудшения во второй группе по отношению к первой составляло $HR=2,3411$ (ДИ95% 1,1829-4,6333); HR для контрольной группы по отношению к 1 группе составляло 1,6427 (ДИ95% 0,8525-3,1653). Отношение рисков представлено на рисунке 37. Анализ скорости наступления и продолжительности наблюдения снижения уровня сатурации ниже критических значений проводился дополнительно. Во второй группе сравнения медиана наступления ухудшения параметров сатурации составляла 1,5 суток с интерквартильной шириной 1-4 дня, в первой группе сравнения и в третьей группе снижение уровня сатурации ниже 93% наступало позже – на 4 сутки (интерквартильная ширина 1-5 дней) и на 5 сутки (интерквартильная ширина 2-6 дней) соответственно.

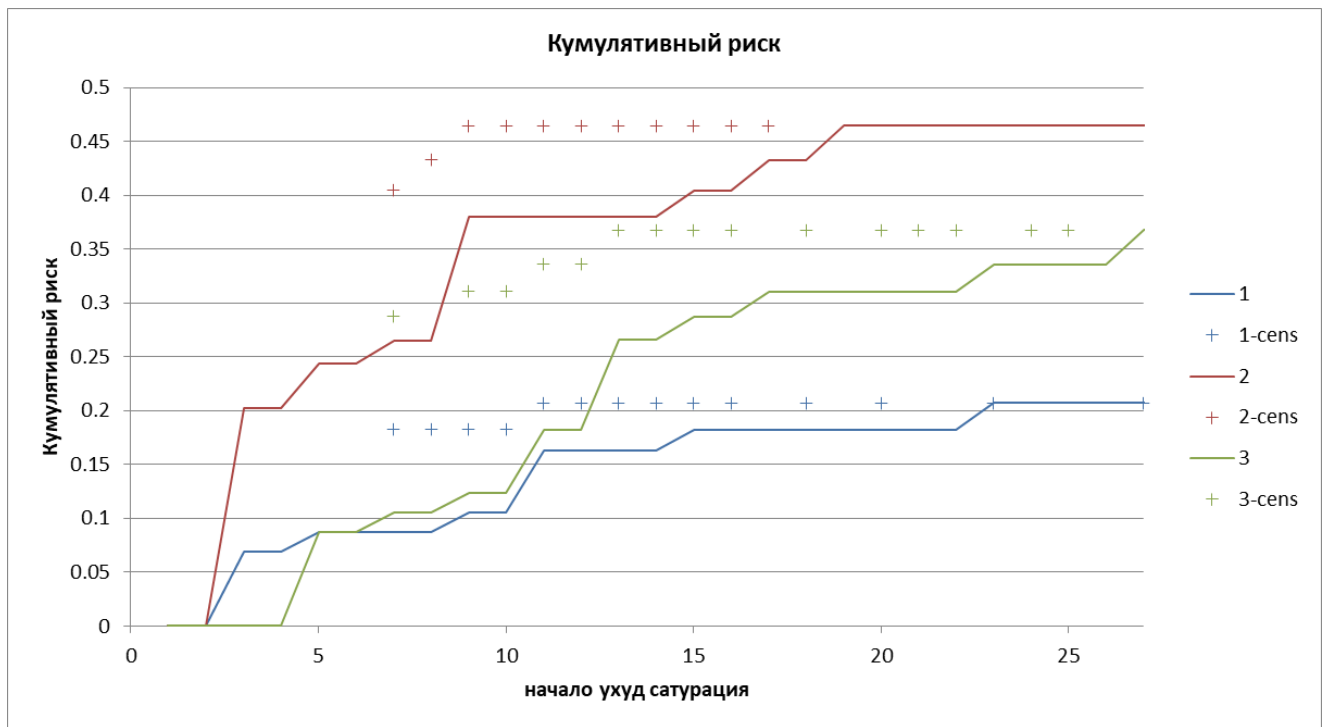


Рисунок 27 – Отношение рисков скорости наступления критического снижения сатурации

Продолжительность наблюдения критического снижения уровня сатурации в первой группе составило 4 дня (медианные значения с интерквартильной широтой 1-8 дней), во второй группе – 4,5 дня (интерквартильная широта 2-10 дней) и в контрольной группе 3 дня (1-7 дней составляла интерквартильная широта). Регрессионный анализ по методу Кокса этих значений показал достоверную ($p < 0,005$) зависимость риска снижения сатурации ниже 93% у пациентов, госпитализированных с КТ-2 стадией вирусной пневмонии при поступлении и отсутствие положительного и отрицательного влияния на критические значения уровня сатурации реабилитационного лечения. Модели ухудшения по сатурации состояния больных с новой коронавирусной инфекцией представлены в таблицах 50 и 51.

Таблица 51 – Модель скорости наступления критических значений сатурации

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	начало ухуд сатурация корр								
<i>Статус (индикатор)</i>	сатурация ухудш								
<i>N</i>		180							
<i>N# Полное</i>		51	<i>Процент</i>	28.3333%					
<i>N# Цензурированное</i>		129	<i>Процент</i>	71.6667%					
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>				513.8237					
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>				495.6991					
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>		18.1246	<i>P- значение</i>	0.0001					
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	1.2210	0.5902	1.8518	0.3218	14.3932	0.0001	3.3906	1.8044	6.3714
Группа	0.2161	-0.1130	0.5451	0.1679	1.6568	0.1980	1.2412	0.8932	1.7248

Таблица 52 – Модель длительности критических значений сатурации

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	длительность ухудш сатурация								
<i>Статус (индикатор)</i>	сатурация ухудш								
<i>N</i>		180							
<i>N# Полное</i>		51	<i>Процент</i>	28.3333%					
<i>N# Цензурированное</i>		129	<i>Процент</i>	71.6667%					
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>			504.3272						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>			487.1379						
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>		17.1893	<i>P- значение</i>	0.0002					
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	1.1828	0.5525	1.8131	0.3216	13.5271	0.0002	3.2634	1.7375	6.1293
Группа	0.2222	-0.1148	0.5592	0.1719	1.6699	0.1963	1.2488	0.8915	1.7492

Влияние реабилитационного лечения на уровень сатурации у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-Cov-2 достоверно не доказано. Достижение критических отметок, а именно, снижение сатурации ниже 93% достоверно зависело от подгруппы пациентов (от процента пораженных легких по данным КТ). Проведение реабилитационных мероприятий в форме процедур лечебной гимнастики в комплексе с массажем области грудной клетки в электростатическом поле могло приводить к более раннему наступлению ухудшению (падение уровня сатурации ниже 93%), в целом, у этой группы пациентов минимальные показатели сатурации были достоверно ($p < 0,05$) ниже чем в первой и третьей группах пациентов. Учитывая то, что при поступлении уровень сатурации в второй группе был ниже, чем в двух других группах, тезис об отрицательном влиянии массажа в электростатическом поле на риск снижения уровня сатурации ниже 93% требует отдельного изучения. При этом риск снижения уровня сатурации ниже критического и более тяжелое течения новой коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с КТ-2 вирусной пневмонией, может быть выше при назначении процедур реабилитации в форме лечебной гимнастики в сочетании с массажем области грудной клетки в электростатическом поле.

4.3 Оценка изменений артериального давления

Измерения уровня артериального давления у госпитализированных пациентов проводились дважды в день. Оценка динамики изменений уровней артериального давления (АД) проводилась в ходе госпитализации: при поступлении, на момент выписки из инфекционного стационара и минимальные цифры АД, а также достижения критических значений, характеризующих тяжелое течение вирусной пневмонии вызванной SARS-Cov-2. Критические значения артериального давления соответствовали снижению цифр систолического артериального давления (САД) ниже 90 миллиметров ртутного столба и снижение диастолического артериального давления (ДАД) ниже 60 мм ртутного столба.

Нормальность распределения значений артериального давления во всей выборке при поступлении и на момент выписки отсутствовала, в последующем анализе использовались методы непараметрической статистики. Это подтверждено рассчитанными критериями Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса) и продемонстрировано на рисунках 28 и 29. В таблице 53 наглядно продемонстрировано, что внутри групп и во всей выборке пациентов распределение показателей артериального давления не отличалось.

Отсутствие различий было достоверным – рассчитанные критерии Крускала-Уоллиса демонстрировали $p > 0,3$ во всех случаях. Динамические сдвиги в цифрах систолического и диастолического артериального давления у госпитализированных пациентов с вирусной пневмонией не наблюдались. Разница между уровнями АД при поступлении и выписки отсутствовала (критерий Уилкоксона для каждой группы показывает отсутствие достоверности – $p > 0,05$).

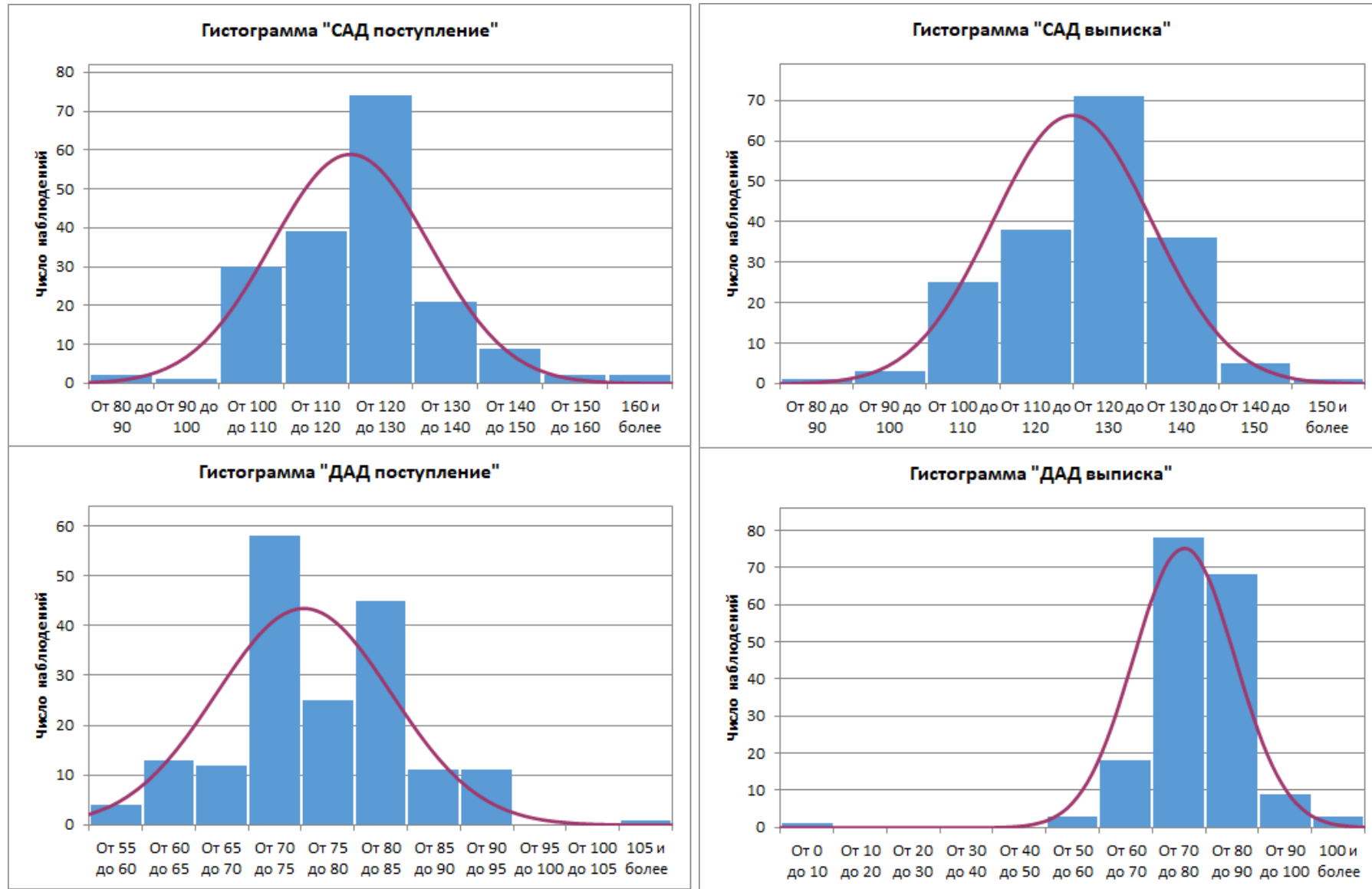


Рисунок 28 – График уровня артериального давления при поступлении и выписке

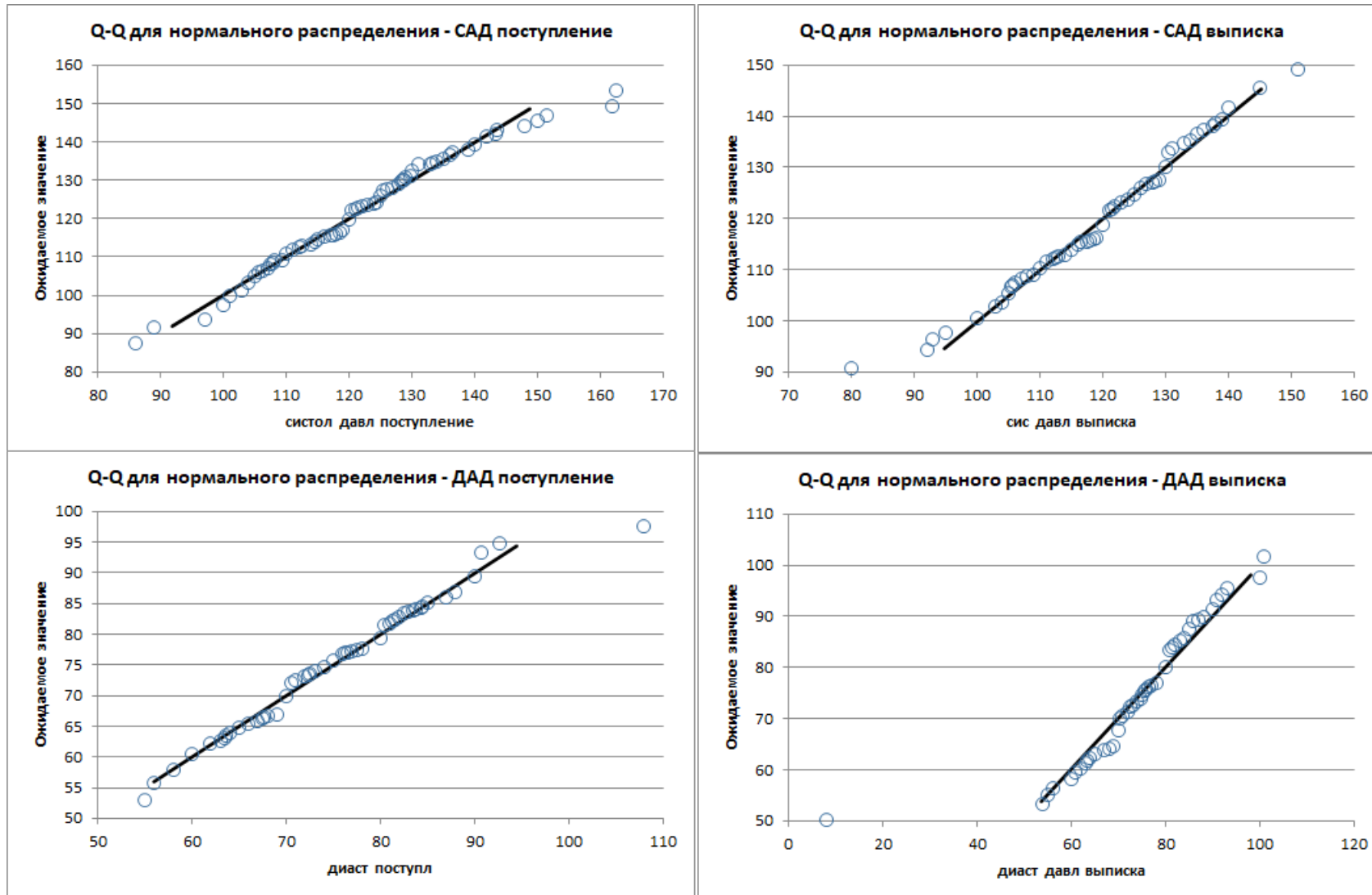


Рисунок 29 – График распределение уровня артериального давления при поступлении и выписке

Таблица 53 – АД у пациентов с коронавирусной инфекцией в различные сроки госпитализации

Уровень систолического артериального давления, мм. рт. ст., в исследуемых группах		Среднее значение	ДИ -95%	ДИ +95%
Группа 1, n=60	Поступление	119.461	116.560	122.362
	<u>Минимум</u>	<u>107.674</u>	104.019	111.330
	Выписка	120.382	117.493	123.270
Группа 2, n=60	Поступление	118.800	115.421	122.179
	<u>Минимум</u>	<u>107.250</u>	105.076	109.424
	Выписка	119.934	117.488	122.380
Группа 3, n=60	Поступление	122.774	119.656	125.892
	<u>Минимум</u>	<u>107.021</u>	104.376	109.666
	Выписка	119.567	116.483	122.650
Вся выборка, n=180	Поступление	120.345	118.550	122.141
	<u>Минимум</u>	<u>107.315</u>	105.678	108.953
	Выписка	119.961	118.364	121.557

Уровень диастолического артериального давления, мм. рт. ст., в исследуемых группах		Среднее значение	ДИ -95%	ДИ +95%
Группа 1, n=60	Поступление	74.504	72.552	76.456
	<u>Минимум</u>	<u>66.389</u>	64.687	68.091
	Выписка	76.488	74.516	78.459
Группа 2, n=60	Поступление	74.594	72.457	76.730
	<u>Минимум</u>	<u>66.968</u>	65.242	68.694
	Выписка	76.531	74.641	78.422
Группа 3, n=60	Поступление	76.657	74.367	78.947
	<u>Минимум</u>	<u>64.294</u>	61.718	66.871
	Выписка	74.967	71.664	78.269
Вся выборка, n=180	Поступление	75.252	74.036	76.467
	<u>Минимум</u>	<u>65.884</u>	64.715	67.052
	Выписка	75.995	74.590	77.400

Одним из критериев ухудшения течения новой коронавирусной инфекции (критерий тяжелого течения заболевания) было снижение артериального давления ниже 90 мм. рт. ст. для систолического давления и ниже 60 мм. рт. ст. для диастолического артериального давления. Для оценки ухудшения по данному фактору были рассчитаны критерии χ^2 Пирсона, проведена кросс-табуляция и составлены таблицы сопряженности (таблицы 54, 55, 56).

Таблица 54 – Количество критических значений АД в подгруппе А

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	ДАД <90 мм.рт.ст и/или САД <60 мм.рт.ст	ДАД >90 мм.рт.ст и/или САД >60 мм.рт.ст	Всего по строке
Группа 1а	5	25	30
<i>Ожидаемое</i>	4	26	30
<i>% по строке</i>	16.6667%	83.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	41.6667%	32.0513%	33.3333%
<i>% от общего</i>	5.5556%	27.7778%	33.3333%
Группа 2а	2	28	30
<i>Ожидаемое</i>	4	26	30
<i>% по строке</i>	6.6667%	93.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	16.6667%	35.8974%	33.3333%
<i>% от общего</i>	2.2222%	31.1111%	33.3333%
Группа 3а	5	25	30
<i>Ожидаемое</i>	4	26	30
<i>% по строке</i>	16.6667%	83.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	41.6667%	32.0513%	33.3333%
<i>% от общего</i>	5.5556%	27.7778%	33.3333%
Всего по столбцу	12	78	90
<i>Ожидаемое</i>	12	78	90
<i>% по строке</i>	13.3333%	86.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	13.3333%	86.6667%	100.0000%

Таблица 55 – Количество критических значений АД в подгруппе Б

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	ДАД <90 мм.рт.ст и/или САД <60 мм.рт.ст	ДАД >90 мм.рт.ст и/или САД >60 мм.рт.ст	Всего по строке
Группа 1б	4	26	30
<i>Ожидаемое</i>	5	25	30
<i>% по строке</i>	13.3333%	86.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	26.6667%	34.6667%	33.3333%
<i>% от общего</i>	4.4444%	28.8889%	33.3333%
Группа 2б	6	24	30
<i>Ожидаемое</i>	5	25	30
<i>% по строке</i>	20.0000%	80.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	40.0000%	32.0000%	33.3333%
<i>% от общего</i>	6.6667%	26.6667%	33.3333%
Группа 3б	5	25	30
<i>Ожидаемое</i>	5	25	30
<i>% по строке</i>	16.6667%	83.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	33.3333%	33.3333%	33.3333%
<i>% от общего</i>	5.5556%	27.7778%	33.3333%
Всего по столбцу	15	75	90
<i>Ожидаемое</i>	15	75	90

Продолжение таблицы 55

<i>% по строке</i>	16.6667%	83.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	16.6667%	83.3333%	100.0000%

Таблица 56 – Количество критических значений АД в исследуемой выборке

Таблица сопряженности Строка * Столбец			
<i>Строка \ Столбец</i>	ДАД <90 мм.рт.ст и/или САД <60 мм.рт.ст	ДАД >90 мм.рт.ст и/или САД >60 мм.рт.ст	Всего по строке
Группа 1	9	51	60
<i>Ожидаемое</i>	9	51	60
<i>% по строке</i>	15.0000%	85.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	33.3333%	33.3333%	33.3333%
<i>% от общего</i>	5.0000%	28.3333%	33.3333%
Группа 2	8	52	60
<i>Ожидаемое</i>	9	51	60
<i>% по строке</i>	13.3333%	86.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	29.6296%	33.9869%	33.3333%
<i>% от общего</i>	4.4444%	28.8889%	33.3333%
Группа 3	10	50	60
<i>Ожидаемое</i>	9	51	60
<i>% по строке</i>	16.6667%	83.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	37.0370%	32.6797%	33.3333%
<i>% от общего</i>	5.5556%	27.7778%	33.3333%
Всего по столбцу	27	153	180
<i>Ожидаемое</i>	27	153	180
<i>% по строке</i>	15.0000%	85.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	15.0000%	85.0000%	100.0000%

Рассчитанные критерии Хи-квадрат (таблицы 57, 58, 59) позволили сделать вывод об отсутствии достоверного ($p > 0,05$) различия факта наступления ухудшения в виде снижения артериального давления ниже критических отметок за период госпитализации внутри групп и подгрупп.

Таблица 57 – Критерий Хи-квадрат в подгруппе А по АД

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	1.7308	2	0.4209
<i>Отношения правдоподобия</i>	1.9183	2	0.3832
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.0000	1	1.0000
<i>Для 3 ячеек (50%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 4.</i>			

Таблица 58 – Критерий Хи-квадрат в подгруппе Б по АД

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	0.4800	2	0.7866
<i>Отношения правдоподобия</i>	0.4827	2	0.7856
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.1187	1	0.7305
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 5.</i>			

Таблица 59 – Критерий Хи-квадрат по АД

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	0.2614	2	0.8775
<i>Отношения правдоподобия</i>	0.2619	2	0.8773
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	0.0650	1	0.7988
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 9.</i>			

Медианные значения начала критического снижения артериального давления в исследуемых группах и подгруппах составляли одни сутки. Продолжительность наблюдаемого снижения артериального давления в подгруппе Б второй группы сравнения составляла 1,5 суток, в остальных исследуемых группах и подгруппах – 1 сутки. Анализ скорости наступления и продолжительности наблюдения критических значений цифр артериального давления с использованием метода Каплана-Мейера не показал достоверного ($p > 0,5$) увеличения рисков вне зависимости от полученного пациентами курса реабилитации и от КТ стадии вирусной пневмонии при госпитализации в инфекционный стационар. Полученные результаты подтверждены дополнительной оценкой рисков регрессионным анализом по методу Кокса, результаты которого приведены в таблицах 60 и 61.

Таблица 60 – Модель скорости наступления критических значений АД

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	начало ухудш АД								
<i>Статус (индикатор)</i>	ухудш по АД								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	27	<i>Процент</i>	15.0000%						
<i>N# Цензурированное</i>	153	<i>Процент</i>	85.0000%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>		280.1300							
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>		279.7238							
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>	0.4062	<i>P-значение</i>	0.8162						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P-значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	0.2334	-0.5257	0.9925	0.3873	0.3632	0.5468	1.2629	0.5911	2.6980
Группа	0.0467	-0.4163	0.5098	0.2362	0.0391	0.8433	1.0478	0.6595	1.6649

Таблица 61 – Модель продолжительности критических значений АД

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	Проложительность ухудш АД								
<i>Статус (индикатор)</i>	ухудш по АД								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	27	<i>Процент</i>	15.0000%						
<i>N# Цензурированное</i>	153	<i>Процент</i>	85.0000%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>			277.9002						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>			277.5079						
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>		0.3923		<i>P- значение</i>	0.8219				
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	0.2223	-0.5369	0.9815	0.3874	0.3293	0.5660	1.2489	0.5845	2.6685
Группа	0.0580	-0.4042	0.5201	0.2358	0.0605	0.8058	1.0597	0.6675	1.6822

Анализ уровней артериального давления в различные сроки госпитализации, достижения критических цифр артериального давления показал отсутствие какого-либо достоверного влияния реабилитации (как процедур лечебной гимнастики, так и их комплексного применения с процедурами аппаратного массажа в электростатическом поле области грудной клетки) и стадии вирусного поражения легочной паренхимы при госпитализации в инфекционный стационар с коронавирусной инфекцией на данный показатель.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ЖАЛОБЫ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19-ПНЕВМОНИЕЙ

Клиническая картина течения COVID-19 у госпитализированных пациентов была достаточно схожа. Учитывая это, для анализа были выбраны четыре распространенные жалобы: слабость, одышка, кашель, головная боль. Слабость и головная боль были расценены как проявления интоксикационного синдрома, а жалобы на одышку и кашель были признаками поражения дыхательной системы, а именно проявлениями вирусной пневмонии. Нормировка по жалобам была проведена двумя способами. Относительно максимального значения числа жалоб в каждый отдельно взятый день исследуемых групп. Это позволило оценить влияние реабилитации на субъективный статус пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2, относительно максимального значения числа жалоб во все дни по данной, что позволило оценить общие тенденции жалоб.

5.1 Оценка изменений жалоб на слабость и головную боль

Анализ изменений жалоб на головную боль, слабость, одышку и кашель проводился с использованием методов непараметрической статистики, в виду того, что жалобы нормировались и группировались категорийно и бинарно – есть или нет жалоба в конкретные сутки госпитализации. Сохранение указанных жалоб на момент выписки пациента расценивалось как нежелательный фактор. В момент госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией более всего беспокоила слабость (138 человек из 180), менее всего – головная боль (14 человек). На момент госпитализации на всю выборку (180 пациентов) было зафиксировано 278 жалоб, к моменту выписки количество жалоб снизилось до 182. Это снижение было достоверным ($p < 0.05$) во всей выборке, что доказано рассчитанным χ^2 по критерию Мак Немара (таблица 61).

Таблица 62 – Динамика жалоб в исследуемых группах

Количество пациентов с жалобами на		Поступление	Выписка	Хи-квадрат (критерий Мак Немара)	p
Группа 1, n=60	Слабость	40	30	1,84	p= ,1749
	Головная боль	2	1	55,02	p= ,0000
	Одышка	15	5	30,42	p= ,0000
	Кашель	18	3	32,09	p= ,0000
Группа 2, n=60	Слабость	51	32	6,13	p= ,0133
	Головная боль	6	1	49,16	p= ,0000
	Одышка	22	10	17,36	p= ,0000
	Кашель	30	17	3,69	p= ,0547
Группа 3, n=60	Слабость	47	18	0,55	p= ,4576
	Головная боль	6	0	н/д	н/д
	Одышка	14	6	31,69	p= ,0000
	Кашель	27	9	14,69	p= ,0001
Вся выборка, n=180	Слабость	138	80	12,22	p= ,0005
	Головная боль	14	2	160,05	p=0,0000
	Одышка	51	21	81,78	p=0,0000
	Кашель	75	29	46,88	p= ,0000

Дольше всего в ходе госпитализации в инфекционный стационар с вирусной пневмонией, пациенты жаловались на слабость и кашель – в среднем 10.42 дней (ДИ95% 9.05-11.78) в первом случае и 4.65 дня (ДИ95% 3.33-5.97) во втором случае.

Нежелательным событием считалось сохранение либо появление (если на момент госпитализации они не регистрировались) жалоб на момент выписки пациента из инфекционного стационара с пролеченной вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2. Оценка длительности сохраняющихся жалоб по группам проводилась с помощью метода Каплан-Майера

Оценка совокупного влияния реабилитационного лечения и процента поражения легких при вирусной пневмонии на длительность жалоб осуществлялась по методу регрессии Кокса. Оценка жалоб на головную боль не проводилась ввиду недостаточности их количества (таблицы 63, 64, 65).

Таблица 63 – Продолжительность жалоб на слабость

Среднее время выживания				
<i>Группы</i>	<i>Среднее</i>	<i>Станд. отклонение</i>	<i>НДП (95%)</i>	<i>ВДП (95%)</i>
Все	13.9665	0.4088	13.1653	14.7678
Слабость выписка = 1	12.2843	0.6233	11.0626	13.5059
Слабость выписка = 2	13.4898	0.5512	12.4094	14.5701
Слабость выписка = 3	16.4124	0.8209	14.8034	18.0214
Сравнения				
	<i>Статистика</i>	<i>df</i>	<i>P-значение</i>	
<i>Логранговый критерий</i>	15.3089	2	0.0005	
<i>Gehan-Breslow-Wilcoxon</i>	13.9117	2	0.0010	
<i>Tarone-Ware</i>	11.5181	2	0.0032	

Таблица 64 – Продолжительность жалоб на одышку

Среднее время выживания				
<i>Группы</i>	<i>Среднее</i>	<i>Станд. отклонение</i>	<i>НДП (95%)</i>	<i>ВДП (95%)</i>
Все	12.0743	0.5834	10.9309	13.2176
одышка выписка = 1	10.6222	0.9363	8.7872	12.4573
одышка выписка = 2	12.4208	0.8113	10.8307	14.0109
одышка выписка = 3	12.8656	1.1065	10.6968	15.0343
Сравнения				
	<i>Статистика</i>	<i>df</i>	<i>P-значение</i>	
<i>Логранговый критерий</i>	1.7499	2	0.4169	
<i>Gehan-Breslow-Wilcoxon</i>	0.2224	2	0.8947	
<i>Tarone-Ware</i>	0.1628	2	0.9218	

Таблица 65 – Продолжительность жалоб на кашель

Среднее время выживания				
<i>Группы</i>	<i>Среднее</i>	<i>Станд. отклонение</i>	<i>НДП (95%)</i>	<i>ВДП (95%)</i>
Все	12.1690	0.6282	10.9378	13.4002
кашель выписка = 1	9.5500	0.7595	8.0614	11.0386
кашель выписка = 2	11.2374	0.7566	9.7546	12.7202
кашель выписка = 3	13.6411	1.1003	11.4845	15.7976
Сравнения				
	<i>Статистика</i>	<i>df</i>	<i>P-значение</i>	
<i>Логранговый критерий</i>	2.5655	2	0.2773	
<i>Gehan-Breslow-Wilcoxon</i>	2.1547	2	0.3405	
<i>Tarone-Ware</i>	2.0733	2	0.3546	

Продолжительность жалоб на слабость была достоверно ($p < 0.05$) ниже у пациентов получавших реабилитационное лечение по сравнению с контрольной группой и не зависела от процента поражения легких по данным компьютерной томографии, что отражено в таблицах 66, 67, 68.

Таблица 66 – Модель длительности жалоб на слабость

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	Слабость длительность								
<i>Статус (индикатор)</i>	Слабость выписки								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	80	<i>Процент</i>	44.4444%						
<i>N# Цензурированное</i>	100	<i>Процент</i>	55.5556%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>		637.4630							
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>		622.6032							
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>		14.8598	<i>P- значение</i>	0.0006					
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	-0.2995	-0.7516	0.1526	0.2307	1.6863	0.1941	0.7412	0.4716	1.1648
Группа	-0.5466	-0.8357	-0.2575	0.1475	13.7339	0.0002	0.5789	0.4336	0.7730

Таблица 67 – Модель длительности жалоб на одышку

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	продолжительность одышка								
<i>Статус (индикатор)</i>	одышка выписки								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	21		<i>Процент</i>	11.6667%					
<i>N# Цензурированное</i>	159		<i>Процент</i>	88.3333%					
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>			119.5084						
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>			118.3583						
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>			1.1500		<i>P- значение</i>	0.5627			
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	0.3143	-0.7379	1.3665	0.5368	0.3427	0.5583	1.3693	0.4781	3.9216
Группа	-0.2173	-0.9863	0.5517	0.3923	0.3067	0.5797	0.8047	0.3730	1.7362

Таблица 68 – Модель длительности жалоб на кашель

Модель пропорциональных интенсивностей Кокса									
<i>Время (выживания)</i>	кашель длительность								
<i>Статус (индикатор)</i>	кашель выписки								
<i>N</i>	180								
<i>N# Полное</i>	29	<i>Процент</i>	16.1111%						
<i>N# Цензурированное</i>	151	<i>Процент</i>	83.8889%						
Полная подгонка модели									
<i>Логарифм -2 правдоподобия нуль модели</i>	186.7327								
<i>Логарифм -2 правдоподобия полной модели</i>	184.3494								
<i>Chi-квадрат (d.f.=2)</i>	2.3833	<i>P- значение</i>	0.3037						
Коэффициенты и стандартные ошибки									
Ковариата	Beta	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>	Станд. ошибка	Wald	P- значение	Индекс риска Exp(B)	<i>LCL</i>	<i>UCL</i>
КТ стадия	0.3102	-0.4338	1.0543	0.3796	0.6677	0.4138	1.3637	0.6480	2.8698
Группа	-0.3864	-0.9907	0.2179	0.3083	1.5708	0.2101	0.6795	0.3713	1.2434

Таким образом, достоверно ($p < 0.05$) реабилитационное лечение в виде процедур лечебной гимнастики и комплексных программ лечебной гимнастики и аппаратного массажа области грудной клетки в электростатическом поле снижало продолжительность жалоб на слабость в течение госпитализации в инфекционный стационар. Достоверное снижение количества жалоб от поступления к выписке было зафиксировано только во второй группе сравнения. Зависимости количества и продолжительности жалоб от КТ-стадии вирусной пневмонии отмечено не было.

5.2 Оценка толерантности к физической нагрузке

Одноминутный тест «сядь-встань» выполнялся в первые сутки госпитализации и перед выпиской. Бинарные (положительный либо отрицательный) результаты теста в ходе госпитализации в инфекционный стационар пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 были оценены и проанализированы с использованием методов непараметрической статистики. Нежелательное событие было установлено как положительный результат одноминутного теста «сядь-встань» на момент выписки.

При госпитализации пациентов с коронавирусной инфекцией положительный тест отмечался у 138 человек из общей исследуемой выборки в 180 человек, к выписке количество пациентов с положительным результатом одноминутного теста «сядь-встань» достоверно ($p < 0.05$) снизилось до 78 человек. При этом количество пациентов в группах и подгруппах с положительным результатом одноминутного теста статически значимо не различалось ($p > 0.05$). Результаты рассчитанного показателя хи-квадрат по методу Мак Немара, представлены в таблице 69. При анализе результатов проведения одноминутного теста «сядь-встань» у пациентов в подгруппах были выявлены следующие закономерности. У пациентов, получавших в качестве реабилитации только процедуры лечебной гимнастики вне зависимости от КТ стадии вирусной пневмонии при поступлении (а именно, в подгруппах А и Б) количество

положительных результатов теста достоверно ($p < 0.05$) снижалось относительно данных при поступлении на лечение в инфекционный стационар.

Таблица 69 – Результаты одноминутного теста "сядь-встань" в разные сроки госпитализации.

Количество пациентов с положительным одноминутным тестом "сядь-встань"	Поступление	Выписка	Хи-квадрат (критерий Мак Немара)	p
Группа 1, $n=60$	42	22	3,84	$p=,0117$
Группа 2, $n=60$	51	32	6,13	$p=,0133$
Группа 3, $n=60$	45	23	0,55	$p=,4576$
Вся выборка, $n=180$	138	78	12,22	$p=,0005$

В подгруппах Б второй и третьей группах отмечалось иная зависимость, а именно отсутствие достоверного ($p > 0.05$) снижения количества пациентов при выписке с положительным одноминутным тестом «сядь-встань». В подгруппе А второй группы снижение было достоверным ($p < 0.05$), в подгруппе А третьей группы снижение было близким к достоверному ($p = 0.0546$).

Таким образом, было выявлено достоверное ($p < 0.05$) положительное влияние реабилитации в форме процедур лечебной гимнастики на толерантность к физической нагрузке вне зависимости от КТ стадии вирусной пневмонии у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с коронавирусной инфекцией. Комплекс процедур лечебной гимнастики и аппаратного массажа области грудной клетки в электростатическом поле оказывал достоверное ($p < 0.05$) положительное влияния на толерантность к физическим нагрузкам только у пациентов с КТ-1 стадией вирусной пневмонии при поступлении, однако, это влияние было практически сопоставимо с пациентами из третьей группы с аналогичной стадией вирусной пневмонии.

5.3 Оценка качества жизни

Оценка качества жизни пациентов, госпитализированных с вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2, проводилась на основании заполненных ими опросников качества жизни EQ-5D (EuroQol Research Foundation). Данный опросник пациенты заполняли дважды, в первые сутки госпитализации и в день выписки из инфекционного стационара. Результаты при поступлении пациентов в инфекционный стационар с вирусной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией представлены в таблице 70.

Таблица 70 – Профиль здоровья согласно опроснику качества жизни EQ-5D при поступлении

Компонента	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Итого
D1 Подвижность и способность передвигаться	27	96	57	180
D2 Способность ухаживать за собой	23	98	59	180
D3 Возможность заниматься обычной деятельностью	11	93	76	180
D4 Ощущение боли и дискомфорта	11	98	71	180
D5 Тревога и депрессия	7	85	88	180

При этом статически значимого различия между группами по 5 основным компонентам на момент госпитализации не обнаружено. В тоже время, есть достоверная ($p < 0.05$) разница по D1 (Подвижность и способность передвигаться) и D5 (Тревога и депрессия) компонентам между подгруппами, вне зависимости от

объема полученного реабилитационного лечения либо при его отсутствии. Первичные данные представлены в таблицах 71 и 72.

Таблица 71 – Данные при поступлении по компоненте D1

Компонента D1 Подвижность и способность передвигаться	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Итого
Подгруппа А	21	52	17	90
Подгруппа Б	6	44	40	90

Таблица 72 – Данные при поступлении по компоненте D5

Компонента D5 Тревога и депрессия	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Итого
Подгруппа А	6	50	34	90
Подгруппа Б	1	35	54	90

Анализ пропорций проводился путем расчета критериев χ^2 Пирсона, проведения кросс-табуляции и составления таблицы сопряженности. Результаты расчетов представлены ниже (см. таблицы 73, 74, 75, 76).

Таблица 73 – Таблица сопряженности внутри подгрупп по компоненте D1

Таблица сопряженности Строка * Столбец				
<i>Строка \ Столбец</i>	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Всего по строке
Подгруппа А	21	52	17	90
<i>Ожидаемое</i>	13.5	48	28.5	90
<i>% по строке</i>	23.3333%	57.7778%	18.8889%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	77.7778%	54.1667%	29.8246%	50.0000%
<i>% от общего</i>	11.6667%	28.8889%	9.4444%	50.0000%
Подгруппа Б	6	44	40	90
<i>Ожидаемое</i>	13.5	48	28.5	90
<i>% по строке</i>	6.6667%	48.8889%	44.4444%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	22.2222%	45.8333%	70.1754%	50.0000%

Продолжение таблицы 73

<i>% от общего</i>	3.3333%	24.4444%	22.2222%	50.0000%
Всего по столбцу	27	96	57	180
<i>Ожидаемое</i>	27	96	57	180
<i>% по строке</i>	15.0000%	53.3333%	31.6667%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	15.0000%	53.3333%	31.6667%	100.0000%

Таблица 74 – Таблица сопряженности внутри подгрупп по компоненте D5

Таблица сопряженности Строка * Столбец				
<i>Строка \ Столбец</i>	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Всего по строке
Подгруппа А	6	50	34	90
<i>Ожидаемое</i>	3.5	42.5	44	90
<i>% по строке</i>	6.6667%	55.5556%	37.7778%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	85.7143%	58.8235%	38.6364%	50.0000%
<i>% от общего</i>	3.3333%	27.7778%	18.8889%	50.0000%
Подгруппа Б	1	35	54	90
<i>Ожидаемое</i>	3.5	42.5	44	90
<i>% по строке</i>	1.1111%	38.8889%	60.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	14.2857%	41.1765%	61.3636%	50.0000%
<i>% от общего</i>	0.5556%	19.4444%	30.0000%	50.0000%
Всего по столбцу	7	85	88	180
<i>Ожидаемое</i>	7	85	88	180
<i>% по строке</i>	3.8889%	47.2222%	48.8889%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	3.8889%	47.2222%	48.8889%	100.0000%

Таблица 75 – Критерий Хи-квадрат для подгрупп по компоненте D1

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	18.2807	2	0.0001
<i>Отношения правдоподобия</i>	19.0438	2	7.3230E-5
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	18.1769	1	2.0130E-5
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 13,5.</i>			

Таблица 76 – Критерий Хи-квадрат для подгрупп по компоненте D5

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	P-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	10.7639	2	0.0046
<i>Отношения правдоподобия</i>	11.2088	2	0.0037
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	10.6153	1	0.0011
<i>Для 2 ячеек (33,3333%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 3,5.</i>			

Среднее значение шкалы балльной оценки, полученной с помощью визуальной аналоговой шкалы EQ–VAS во всей выборке составляла на момент госпитализации 47.53 мм (стандартное отклонение ± 9.8 мм); на момент выписки данные показатели достоверно улучшались ($p < 0.05$) и составляли 71.5 мм (стандартное отклонение ± 10.3 мм).

Анализ внутри каждой исследуемой групп и в подгруппах по пяти ключевым компонентам опросников качества жизни EQ–5D (EuroQol Research Foundation), а также сравнение полученных параметров с данными визуальной аналоговой шкалы EQ–VAS позволил выявить следующие закономерности. Для пациентов, получавших только процедуры лечебной гимнастики уровень визуальной аналоговой шкалы EQ–VAS при выписке был выше, чем у пациентов, получавших процедуры лечебной гимнастики в комплексе с аппаратным массажем грудной клетки и выше чем у пациентов контрольной группы – среднее значение составляло 78.93 мм (± 7.54) против 63.5 (± 10.21) и 64.1 мм (± 12.1) соответственно. Данное различие было достоверным ($p < 0.05$) и не отмечалось наличия зависимости от КТ стадии вирусной пневмонии при госпитализации (то есть – от подгруппы).

При оценке ключевых компонентов на момент выписки из инфекционного стационара были проанализированы в первую очередь ключевые компоненты, изменения в которых были отмечены ранее (D1 и D5). Основные параметры отражены в таблице 77.

Таблица 77 – Значения ключевых компонентов при выписке в подгруппах А

Компонента D1 Подвижность и способность передвигаться	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Итого
Группа 1а	15	24	6	45
Группа 2а	12	27	6	45
Группа 3а	11	25	9	45

Продолжение таблицы 77

Компонента D5 Тревога и депрессия	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Итого
Группа 1а	23	18	4	45
Группа 2а	9	27	9	45
Группа 3а	10	25	10	45

Для анализа пропорций были рассчитаны критерии χ^2 Пирсона, проведена кросс-табуляции и составлены таблицы сопряженности. Их результаты продемонстрированы в таблицах 78, 79, 80, 81.

Показатели аналогичные показателям по компоненте D1 в подгруппе А были отмечены в подгруппах Б – отсутствовала значимая разница по ключевым компонентам при выписке между группами сравнения и контрольной группой; а также схожая статическая картина наблюдалась и при сравнении показателей по остальным компонентам, независимо от подгруппы – D2 Способность ухаживать за собой, D3 Возможность заниматься обычной деятельностью, D4 Ощущение боли и дискомфорта.

Таблица 78 – Таблица сопряженности при выписке по компоненте D1 в подгруппах А

Таблица сопряженности Строка * Столбец				
Строка \ Столбец	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Всего по строке
Группа 1а	15	24	6	45
<i>Ожидаемое</i>	12.6667	25.3333	7	45
<i>% по строке</i>	33.3333%	53.3333%	13.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	39.4737%	31.5789%	28.5714%	33.3333%
<i>% от общего</i>	11.1111%	17.7778%	4.4444%	33.3333%
Группа 2а	12	27	6	45
<i>Ожидаемое</i>	12.6667	25.3333	7	45
<i>% по строке</i>	26.6667%	60.0000%	13.3333%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	31.5789%	35.5263%	28.5714%	33.3333%
<i>% от общего</i>	8.8889%	20.0000%	4.4444%	33.3333%

Группа 3а	11	25	9	45
<i>Ожидаемое</i>	12.6667	25.3333	7	45
<i>% по строке</i>	24.4444%	55.5556%	20.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	28.9474%	32.8947%	42.8571%	33.3333%
<i>% от общего</i>	8.1481%	18.5185%	6.6667%	33.3333%
Всего по столбцу	38	76	21	135
<i>Ожидаемое</i>	38	76	21	135
<i>% по строке</i>	28.1481%	56.2963%	15.5556%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	28.1481%	56.2963%	15.5556%	100.0000%

Таблица 79 – Таблица сопряженности при выписке по компоненте D5 в подгруппах А

Таблица сопряженности Строка * Столбец				
<i>Строка \ Столбец</i>	Уровень 1 "норма"	Уровень 2 "умеренные изменения"	Уровень 3 "выраженные изменения"	Всего по строке
Группа 1а	23	18	4	45
<i>Ожидаемое</i>	14	23.3333	7.6667	45
<i>% по строке</i>	51.1111%	40.0000%	8.8889%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	54.7619%	25.7143%	17.3913%	33.3333%
<i>% от общего</i>	17.0370%	13.3333%	2.9630%	33.3333%
Группа 2а	9	27	9	45
<i>Ожидаемое</i>	14	23.3333	7.6667	45
<i>% по строке</i>	20.0000%	60.0000%	20.0000%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	21.4286%	38.5714%	39.1304%	33.3333%
<i>% от общего</i>	6.6667%	20.0000%	6.6667%	33.3333%
Группа 3а	10	25	10	45
<i>Ожидаемое</i>	14	23.3333	7.6667	45
<i>% по строке</i>	22.2222%	55.5556%	22.2222%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	23.8095%	35.7143%	43.4783%	33.3333%
<i>% от общего</i>	7.4074%	18.5185%	7.4074%	33.3333%
Всего по столбцу	42	70	23	135
<i>Ожидаемое</i>	42	70	23	135
<i>% по строке</i>	31.1111%	51.8519%	17.0370%	100.0000%
<i>% по столбцу</i>	100.0000%	100.0000%	100.0000%	100.0000%
<i>% от общего</i>	31.1111%	51.8519%	17.0370%	100.0000%

Таблица 80 – Критерий Хи-квадрат для подгрупп А по компоненте D1

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	Р-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	1.7256	4	0.7861
<i>Отношения правдоподобия</i>	1.6782	4	0.7947
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	1.2831	1	0.2573
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 7.</i>			

Таблица 81 – Критерий Хи-квадрат для подгрупп А по компоненте D5

Критерий Хи-квадрат	Значение	df	Р-значение
<i>Критерий хи-квадрат Пирсона</i>	13.3242	4	0.0098
<i>Отношения правдоподобия</i>	13.1379	4	0.0106
<i>Мантель-Хенцель (Mantel-Haenszel)</i>	8.6238	1	0.0033
<i>Для 0 ячеек (0%) ожидаемое значение меньше 5.</i>			
<i>Минимальное ожидаемое значение равно 7,6667.</i>			

Таким образом, проведение реабилитации в виде упражнений лечебной гимнастики пациентам, госпитализированным с КТ-1 стадией вирусной пневмонии, вызванной SARS-Cov-2, достоверно ($p < 0.05$) улучшало их качество жизни, преимущественно за счет снижения уровня тревоги и депрессии, по сравнению с пациентами не получавших реабилитационное лечение, либо получавших комплексную реабилитацию, включающую лечебную гимнастику и аппаратный массаж грудной клетки. Для пациентов, госпитализированных с КТ-2 стадией вирусной пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией подобная закономерность отмечена, не была.

5.4 Влияние медицинской реабилитации на продолжительность лечения пациентов с коронавирусной инфекцией в инфекционном стационаре

Выявленные и описанные ранее закономерности изменений клинического статуса пациентов, нуждаются в систематизации и обобщении. В первую очередь требуется сравнить один из главных критериев успешности и эффективности лечения в стационаре – это продолжительность госпитализации. Расчетные критерии Колмогорова-Смирнова (Лиллифорса) для каждого из показателей говорят об отсутствии нормальности длительности койко-дня во всей выборки. Иллюстрация распределения приведены на рисунках 30 и 31. Далее использовались методы непараметрической статистики.

Медианные значения койко-дня пациентов в инфекционном стационаре составляли 14 суток (интерквартильная широта от 11,75 до 16 суток). Общие данные продолжительности госпитализации с учетом выделенных подгрупп приведены в таблице 82.

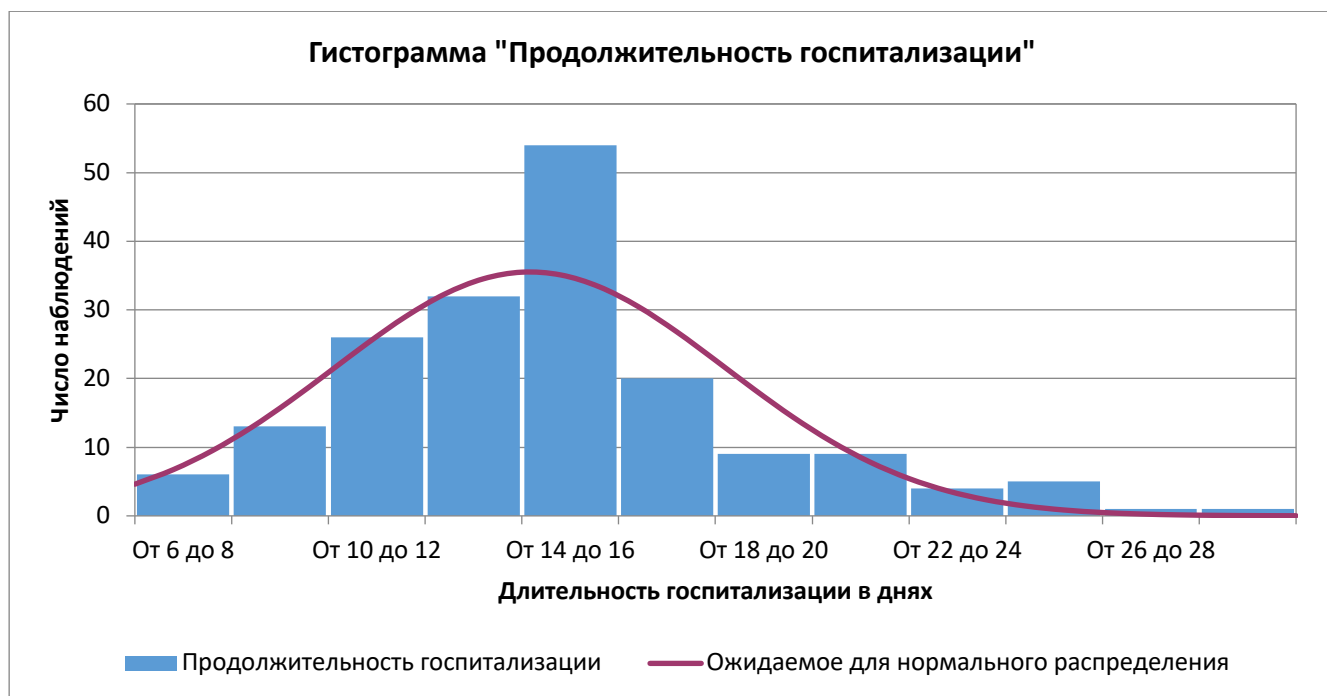


Рисунок 30 – График продолжительности госпитализации

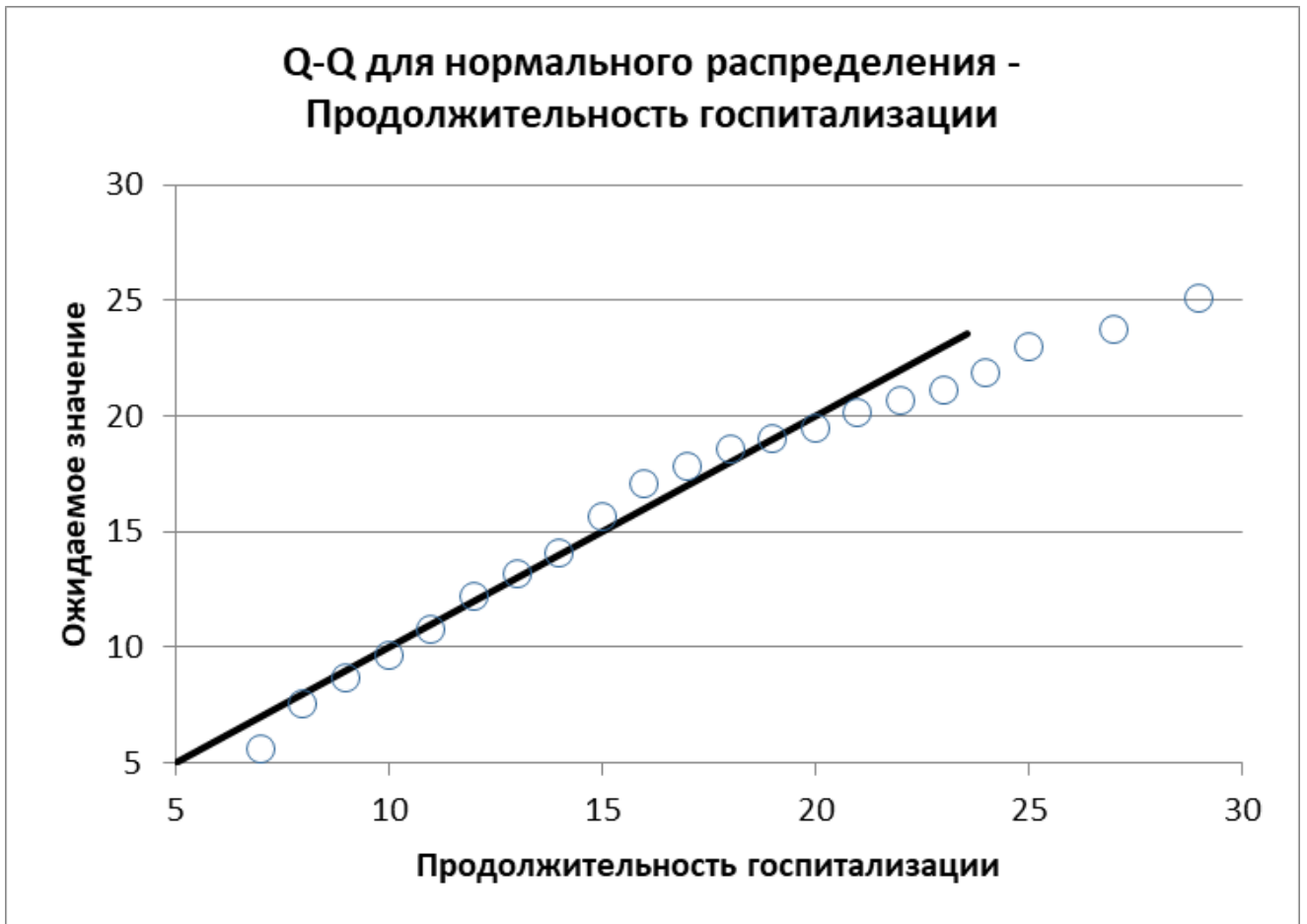


Рисунок 31 – График распределения длительность госпитализации

Таблица 82 – Продолжительность госпитализации с учетом КТ стадии

КТ стадия вирусной пневмонии при поступлении		Медиана продолжительности госпитализации, дней	Интерквартильная широта
Группа 1, $n=60$	КТ-1, $n=30$	13	11-15
	КТ-2, $n=30$	14	12-16
Группа 2, $n=60$	КТ-1, $n=30$	12	9-15
	КТ-2, $n=30$	14	11-15
Группа 3, $n=60$	КТ-1, $n=30$	14	12-15
	КТ-2, $n=30$	16	14-21

Медианные значения длительности госпитализации в 1 группе составляли 14 дней (интерквартильная широта 11-15.25 дней), во 2 группе – 13 дней (интерквартильная широта 11-15 дней) и в 3 группе – 15 дней (интерквартильная широта 12.75-18 дней). При это продолжительность койко-дня в первых двух группах сравнения была достоверно ($p<0.05$) ниже, чем в третьей группе. Расчет

сравнения групп по длительности госпитализации на основании критерия Крускала-Уоллиса представлен в таблице 83.

Таблица 83 – Сравнение длительности госпитализации

Сравнение нескольких независимых выборок				
<i>Экземпляр</i>	<i>Размер выборки</i>	<i>Среднее</i>	<i>Медиана</i>	<i>Сумма рангов</i>
1	60	13.7667	14.0000	5 150
2	60	13.0000	13.0000	4 615.5
3	60	15.7333	15.0000	6 524.5
Критерий Крускала-Уоллиса				
<i>H</i>	11.9076	<i>H (скорректированное)</i>	12.0381	
<i>Число степеней свободы</i>	2	<i>N</i>	180	
<i>P-значение</i>	0.0026			

Анализ длительности лечения пациентов в инфекционном стационаре внутри подгрупп (на основе КТ-стадии вирусной пневмонии, выявленной при поступлении), позволил выявить следующие закономерности. Для всех пациентов с КТ-1 стадией вирусной пневмонии групп сравнения длительность лечения в инфекционном стационаре была ниже, чем в третьей группе, однако, эта разница была лишь приближена к достоверной ($p=0.0637$ при статическом анализе между подгруппами и попарно с использованием критериев Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни). Однако, установлено достоверное ($p<0.05$) снижение продолжительности койко-дня у пациентов с КТ-2 стадией вирусной пневмонии (подгруппа Б), при включении в их терапию как монотерапии в форме процедур лечебной гимнастики, так и комплекса их в сочетании с массажем грудной клетки в электростатическом поле. Влияние реабилитации на продолжительность госпитализации существенно, оно положительно (сокращение сроков госпитализации) в независимости от выбранной реабилитационной программы. Это влияние достоверно ($p<0.05$) усиливается у пациентов с КТ-2 стадией вирусной пневмонии при поступлении; у пациентов с КТ-1 также отмечено снижение продолжительности сроков госпитализации в инфекционный стационар, это снижение было близко к достоверным значениям ($p=0.0637$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Текущая проблематика пандемии, ранее не изученной коронавирусной инфекции по-прежнему стоит достаточно остро. Высокая летальность, длительные сроки госпитализации, разнообразие тяжелых осложнений ковид-ассоциированной пневмонии указывают на актуальность изучения проблематики темы научной работы. Необходимость развертывания новых инфекционных отделений в случае очередной вспышки COVID-19 либо появления нового штамма коронавируса связана не только с возникающей потребностью лечения вновь заболевших, но с и с сокращением койко-фонда для пациентов с прочей неинфекционной патологией, паттернов для сокращения, которых объективно не предвидится. Таким образом, новые тренды терапии и поддержки пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2, требует поиск новых комплексных подходов и изучения с точки зрения доказательной медицины.

Как мы показали в настоящей исследовательской работе, включение доступных к выполнению в условиях инфекционного стационара методов реабилитации в схемы стандартной терапии новой коронавирусной инфекции для ряда пациентов будет обладать существенной эффективностью. В тоже время, для определенной когорты пациентов реабилитационное лечение не будет приводить к объективному улучшению их статуса и прогноза течения ковид-ассоциированной вирусной пневмонии, напротив, будет сопровождаться только дополнительной нагрузкой на медицинских персонал.

Поэтому мониторинг эффективности реабилитационных программ у различных групп госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеет особую актуальность в части доказанного выделения групп пациентов, у которых реабилитационное лечение в определенном объеме будет максимально эффективно.

Если рассматривать эффекты реабилитационных мероприятий, а именно комплекса лечебной гимнастики и аппаратного массаж грудной клетки в электростатическом поле в плане изменения лабораторных ключевых показателей,

то были отмечены следующие закономерности. В всех группах пациентов уровень С-реактивного белка достоверно не различался в динамике лечения, что свидетельствует в равной степени как об одинаковой тяжести заболевания коронавирусной инфекцией при поступлении, так и о равнозначной эффективности терапии вирусного заболевания во всей исследуемой выборке. В тоже время, реабилитация, а именно процедуры лечебной гимнастики и процедуры лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем грудной клетки в электростатическом поле, не оказывало отрицательного влияния на уровни С-реактивного белка и не повышало риск достижения критических значений СРБ, не ускоряло наступление события ухудшения и его продолжительность, по сравнению с пациентами третьей группы, не получавших указанные процедуры. С другой стороны, анализ динамики изменения уровня С-реактивного белка демонстрирует увеличение риска ухудшения маркеров воспаления при входящем проценте поражения легочной паренхимы более 25 процентов, значимое достоверное влияние на срок наступления и длительность превышения С-реактивного белка в крови пациентов выше уровня 50 мг/л. Анализ изменений лейкоцитов показал следующие результаты: во всех группах пациентов уровень лейкоцитов в крови (при поступлении, выписке и максимальные значения) достоверно не различался. Также не было выявлено достоверного влияния реабилитационного лечения и степени поражения легких при вирусной пневмонии (КТ-стадии вирусной пневмонии) на превышение, ранее начало превышения и длительности превышения уровня лейкоцитов выше критических значений. Отдельно отмечено ранее начало ухудшения по уровню лейкоцитов у пациентов, получавших в качестве комплексна реабилитации лечения процедуры лечебной гимнастики и аппаратного массажа области грудной клетки в электростатическом поле относительно первой группы пациентов и третьей группы, однако, это различие не было достоверным. Реабилитация, включающая процедуры лечебной гимнастики и процедуры лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле, не оказывало отрицательного влияния на уровень лейкоцитов в крови госпитализированных пациентов с COVID-19.

Оценка изменения процента поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной полости у госпитализированных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-Cov-2 демонстрирует отсутствие статически достоверного различия между всеми группами пациентов в рисках достижения критических значений поражения легких. Также отсутствует достоверное различие сроков наступления ухудшения и его продолжительности у пациентов, получавших процедуры реабилитации и группы пациентов, не получавших. Однако, было установлено достоверное улучшение в виде снижения процента поражения легких в динамике лечения у пациентов, получавших реабилитацию в форме процедур лечебной гимнастики.

Эффекты мероприятий по медицинской реабилитации, выделенные при анализе изменения статуса госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией с помощью инструментальных методов исследования отмечены следующие. Влияние реабилитации на уровень сатурации у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-Cov-2 достоверно не доказано. Достижение критических отметок, а именно, снижения сатурации ниже 93% достоверно зависело от подгруппы пациентов (от процента пораженных легких по данным КТ). Проведение реабилитационных мероприятий в форме процедур лечебной гимнастики в комплексе с массажем области грудной клетки в электростатическом поле могло приводить к более раннему наступлению ухудшению (снижение уровня сатурации ниже 93%), в целом, у этой группы пациентов минимальные показатели сатурации были достоверно ($p < 0,05$) ниже чем в первой и третьей группах. Учитывая то, что при поступлении уровень сатурации в второй группе был ниже, чем в двух других группах, вероятность отрицательного влияния массажа в электростатическом поле на риск снижения уровня сатурации ниже 93% требует отдельного изучения. При этом риск падения уровня сатурации ниже критического и более тяжелое течения коронавирусной инфекции у пациентов, госпитализированных с КТ-2 вирусной пневмонией, выше при назначении процедур реабилитации в форме лечебной гимнастики в сочетании с массажем области грудной клетки в электростатическом поле. Анализ уровня артериального

давления в различные сроки госпитализации, достижения критических цифр артериального давления показал отсутствие какого либо достоверного влияния реабилитационного лечения (как в форме моновоздействия, так и при комплексном применении с процедурами аппаратного массажа в электростатическом поле области грудной клетки) и стадии вирусного поражения легочной паренхимы при госпитализации в инфекционный стационар с новой коронавирусной инфекцией на данный показатель.

Анализ динамики изменений жалоб пациентов выявил следующие изменения. Статистически значимое ($p < 0.05$) мероприятия по медицинской реабилитации в форме процедур лечебной гимнастики и комплексной программы лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле снижало продолжительность жалоб на слабость. Достоверное снижение количества жалоб в динамике лечения было зафиксировано только во второй группе. Зависимости количества и продолжительности жалоб от КТ-стадии вирусной пневмонии отмечено не было.

Оценка эффективности реабилитации у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией, при анализе толерантности к физической нагрузке и качества их жизни показывает определенные положительные тенденции. А именно, было выявлено достоверное ($p < 0.05$) положительное влияние реабилитации в форме проведения процедур лечебной гимнастики, на толерантность к физической нагрузке вне зависимости от КТ стадии вирусной пневмонии у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с новой коронавирусной инфекцией. Комплекс процедур лечебной гимнастики и аппаратного массажа области грудной клетки в электростатическом поле оказывал достоверно значимое ($p < 0.05$) положительное влияния на толерантность к физической нагрузке только у пациентов с КТ-1 стадией вирусной пневмонии при поступлении, однако, это влияние было практически сопоставимо с пациентами, которым не проводилась реабилитация, с аналогичной стадией вирусной пневмонии. Таким образом, проведение реабилитации в виде упражнений лечебной гимнастики пациентам, госпитализированным с КТ-1 стадией вирусной пневмонии, вызванной SARS-Cov-

2, достоверно значимо ($p < 0.05$) улучшало качество жизни, преимущественно за счет снижения уровня тревоги и депрессии, по сравнению с пациентами не получавших процедуры, либо получавших комплексную реабилитацию, включающую лечебную гимнастику и аппаратный массаж грудной клетки. Для пациентов, госпитализированных с КТ-2 стадией вирусной пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией подобная закономерность отмечена не была.

Таким образом, реабилитация оказывает существенное влияние на продолжительность госпитализации, оно положительно (сокращается длительность госпитализации) в независимости от выбранной реабилитационной программы. Это влияние достоверно значимо ($p < 0.05$) усиливается у пациентов с КТ-2 стадией вирусной пневмонии при поступлении; у пациентов с КТ-1 также отмечено снижение продолжительности сроков госпитализации в инфекционный стационар, это снижение было близко к достоверным значениям ($p = 0.0637$).

Алгоритм выбора методики реабилитационного лечения с учетом КТ-стадии вирусной пневмонии и уровня насыщения крови кислородом: при госпитализации пациента в инфекционный стационар с ковид-ассоциированной пневмонией пациента проводится компьютерная томография органов грудной клетки, по результатам которой определяется процент объём поражения легочной паренхимы, после чего определяется уровень насыщения крови кислородом. При КТ-1 стадии вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, вне зависимости от показателей SpO_2 реабилитация назначается в форме моновоздействия процедур лечебной гимнастики. При КТ-2 стадии COVID-19-пневмонии и сатурацией выше 94% - пациенту следует назначать реабилитацию в форме процедур лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле; при КТ-2 стадии вирусной пневмонии и сатурацией ниже 94% - следует назначать медицинскую реабилитацию в объёме процедур лечебной гимнастики.

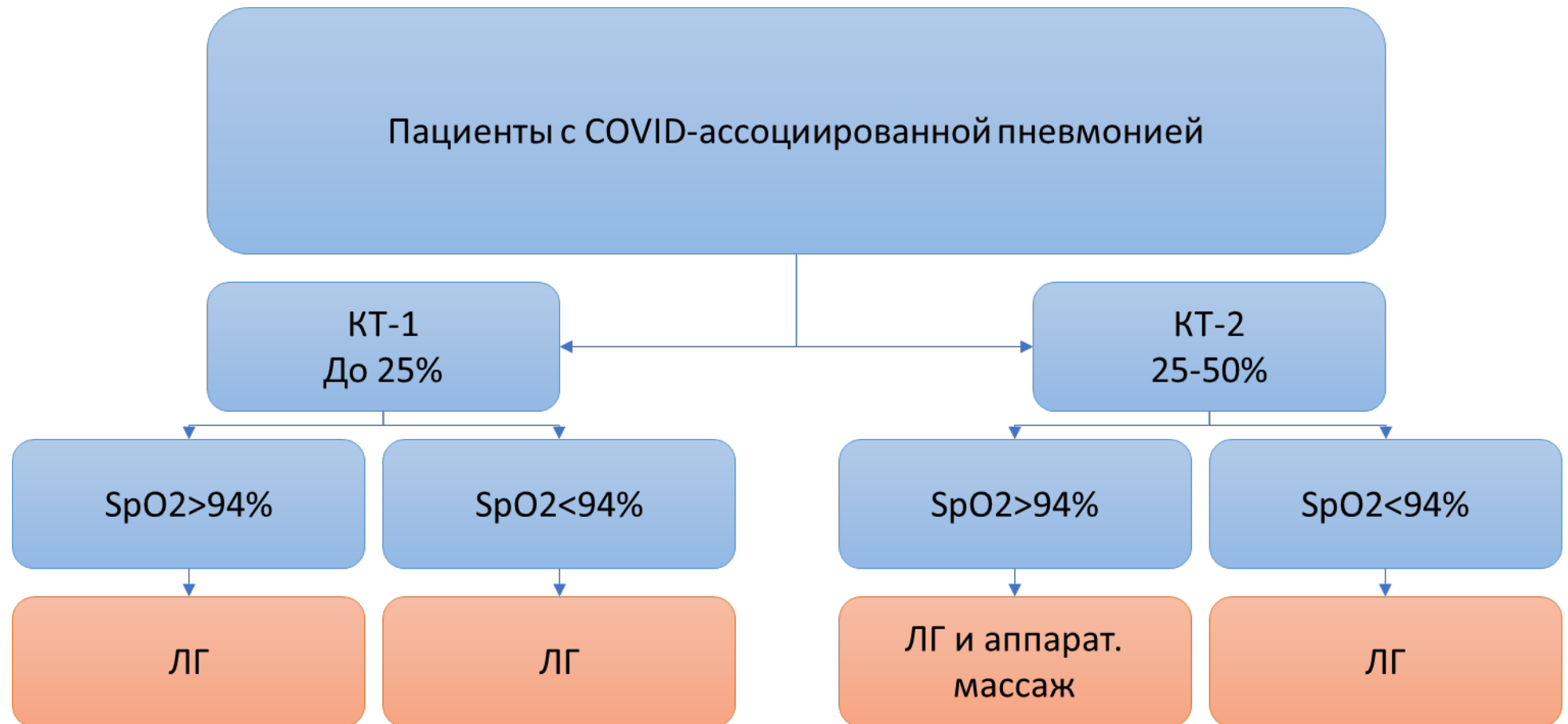


Рисунок 32 – Алгоритм выбора объема реабилитационного лечения

ВЫВОДЫ

1. Процедуры медицинской реабилитации у пациентов с COVID-19-пневмонией в условиях инфекционного стационара оказывают положительное влияние на клинико-лабораторные показатели при проведении монотерапии в форме лечебной гимнастики у пациентов с КТ-1 стадией вирусного поражения легких и в форме сочетанного воздействия лечебной гимнастики и аппаратной методики массажа в электростатическом поле в случае поражения легочной ткани в объеме, соответствующей КТ-2 стадии течения пневмонии.

2. Проведение процедур лечебной гимнастики у пациентов с COVID-19-пневмонией приводит к достоверно значимой положительной динамике результатов компьютерной томографии легких, а именно, уменьшению объема поражения легочной ткани и увеличению степени насыщения крови кислородом у пациентов с КТ-1 и КТ-2 стадиями вирусной пневмонии.

3. В случае сочетанного воздействия лечебной гимнастики и аппаратного массажа отмечается уменьшение объема поражения легких и увеличение показателей насыщения крови кислородом у пациентов с КТ-1 стадией пневмонии; у пациентов с поражением легких, соответствующих КТ-2 стадии комплексные программы реабилитации не оказывали положительного влияния на уровень насыщения крови кислородом. Таким образом, проведение комплексной программы реабилитации, целесообразно у пациентов с объемом поражения легочной ткани, соответствующему КТ-1 стадии и неэффективно у пациентов с КТ-2 стадией вирусной пневмонии.

4. Лечебная гимнастика в виде моновоздействия способствовала повышению толерантности к физической нагрузке вне зависимости от КТ стадии вирусной пневмонии, а при сочетанном применении методик лечебной гимнастики и массажа отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке только у пациентов с КТ-1 стадией пневмонии. При поведении лечебной гимнастики у пациентов с КТ-1 стадией вирусной пневмонии, достоверно ($p < 0.05$) отмечалось

улучшение параметров качества жизни, преимущественно за счет снижения уровня тревоги и депрессии, при этом у пациентов с КТ-2 стадией подобная зависимость отмечена не была. Достоверно значимое ($p < 0.05$) сокращение сроков госпитализации в независимости от выбранной реабилитационной программы выявлено только у пациентов с КТ-2 стадией пневмонии.

5. Разработан алгоритм назначения процедур медицинской реабилитации в условиях инфекционного стационара у пациентов с COVID-19-пневмонией основанный на проведении лечебной гимнастики, как в виде моновоздействия или в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки, назначаемый с учетом объема поражения легочной ткани (КТ-стадии) и уровня насыщения крови кислородом, что позволяет оптимизировать программы реабилитации пациентов. При КТ-1 стадии вирусной пневмонии, вне зависимости от показателей SpO₂ реабилитация назначается в форме моновоздействия лечебной гимнастикой. При КТ-2 стадии COVID-19-пневмонии и сатурацией выше 94% – пациенту следует назначать реабилитацию в форме лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем области грудной клетки в электростатическом поле; при КТ-2 стадии вирусной пневмонии и сатурации ниже 94% – следует назначать лечебную гимнастику в форме монотерапии, без дополнительного включения процедур аппаратного массажа в комплекс проводимых реабилитационных мероприятий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с COVID-19 и КТ-1 стадией вирусного поражения легких, сатурацией выше 94% рекомендуется назначать реабилитацию в объеме процедур лечебной гимнастики.
2. У пациентов с COVID-19 и КТ-1 стадией вирусного поражения легких, с сатурацией ниже 94% рекомендуется назначать реабилитацию в объеме монотерапии лечебной гимнастикой.
3. У пациентов с COVID-19 и КТ-2 стадией вирусного поражения легких, с сатурацией выше 94% рекомендуется назначать реабилитацию в объеме комплексного лечения – процедур лечебной гимнастики в сочетании с аппаратным массажем грудной клетки.
4. У пациентов с COVID-19 и КТ-2 стадией вирусного поражения легких, с сатурацией ниже 94% рекомендуется назначать монотерапию лечебной гимнастикой.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшая разработка темы будет связана с анализом влияния ранней реабилитации пациентов новой коронавирусной инфекции на госпитальном этапе на отдаленные последствия заболевания и оценкой развития постковидного синдрома у пациентов, получавших реабилитацию в инфекционном стационаре.

Зафиксированный риск снижения сатурации на воздухе у подгрупп пациентов с КТ2 стадией вирусной пневмонии и получавших комплекс реабилитационных процедур (сочетания лечебной гимнастики и аппаратного массажа грудной клетки в электростатическом поле) требует дальнейшего изучения.

Отдельный аспект, требующий дополнительного изучения – это оценка влияния и эффективности реабилитационного лечения у пациентов, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в том числе на аппаратах искусственной вентиляции легких.

Перспективной видится тема разработки экономической эффективности проводимой реабилитации у различных групп пациентов, с учётом сокращения длительности госпитализации, но при этом увеличения трудозатрат медицинского персонала.

Возможность разработки и применения других методов реабилитации, не оцененных в данной исследовательской работе в дальнейшем.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДАД – систолическое артериальное давление

КНР – китайская народная республика

КТ – компьютерная томография

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛГ – лечебная гимнастика

ЛФК – лечебная физическая культура

МРТ – магниторезонансная томография

ОАК – общий анализ крови

ОР – отношения рисков

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СИЗ-средство индивидуальной защиты

УЗИ – ультразвуковое исследование

ACR – Американский колледж радиологии

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция (Coronavirus disease)

ESR – Европейское общество радиологов

HU – единиц Хаусфилда

Me – медиана

Q1-Q3 – интерквартильная широта

RSNA – радиологическое общество Северной Америки

SARS-Cov-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анаев, Э. Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 3-13.
2. Болдырева, Ю. В. Covid-ассоциированная головная боль, или особенности головной боли при Covid-19 / Ю. В. Болдырева, И. А. Лебедев, П. С. Осанова // Модернизация науки и образования: современные реалии, пути совершенствования : МАТЕРИАЛЫ XXXIV ВСЕРОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ, Ростов-на-Дону, 15 июля 2021 года. – Ростов-на-Дону: ООО "Издательство ВВМ", 2021. – С. 75-77.
3. Влияние озонотерапии на эмоциональное состояние пациента, перенесшего новую коронавирусную инфекцию / А. В. Цветкова, Е. С. Конева, Д. С. Малютин [и др.] // Физиотерапевт. – 2022. – № 5. – С. 41-53.
4. Вопросы экспертизы связи заболевания с профессией, и медицинской реабилитации работников здравоохранения, перенесших COVID-19 / В. Б. Панкова, П. В. Серебряков, И. Н. Федина [и др.] // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2021. – № 2. – С. 18-30.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Перевод с английского / С. Гланц. – Москва : Практика, 199. – 459 с.
6. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 6. – С. 58-68.
7. Драпкина, О. М. Вопросы при кодировании причин смерти в период эпидемии COVID-19 / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, Е. П. Какорина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 7. – С. 23-32. – DOI 10.17116/profmed20202307123.
8. Динамические изменения лабораторных и инструментальных показателей как прогностический фактор при COVID-19 / В. А. Жмуров, П. А. Ермакова, А. А. Ермакова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22, № 4 (108). – С. 133-137.

9. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб : Фолиант, 2006. – 432 с.
10. Кириленко, Н. П. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром / Н. П. Кириленко, Н. Н. Ильина // Профилактическая медицина. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 79-85.
11. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, Ф. Н. Палеев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 2. – С. 4-14. – DOI 10.18087/cardio.2021.2.n1532. – EDN OZZMJS.
12. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ / С. А. Сайганов, В. И. Мазуров, И. Г. Бакулин [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 27-38.
13. Комаров, Ю. М. Медицинская статистика: ошибки интерпретации / Ю. М. Комаров, А. В. Иванов // Здоровоохранение. – 2012. – № 9. – С. 22-29.
14. Лекарственная терапия при COVID-19 ВАРИАТИВНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ // Всемирная организация здравоохранения WHO : сайт. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1> (дата обращения: 11.10.2023)
15. Малютин, Д. С. Компьютерная томография органов грудной клетки в контроле и мониторинге эффективности реабилитационного лечения у пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией в условиях инфекционного стационара / Д. С. Малютин, Н. С. Серова, Е. С. Конева // REJR. – 2023. – Т. 2, № 13. – С. 5-15.
16. Медик, В. А. Математическая статистика в медицине / В. А. Медик, М. С. Токмачев. – Москва : Финансы и статистика, 2007. – 798 с.
17. Наследов, А. Д. Профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. – Санкт-Петербург : Издательский дом «Питер», 2011. – 399 с.

18. Опыт применения гипо/гиперокситерапии у пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию / А. А. Костенко, Е. С. Конева, Д. С. Малютин [и др.] // Физиотерапевт. – 2022. – № 4. – С. 21-26.
19. Опыт применения физических факторов в реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19 / Д. Б. Кульчицкая, А. Д. Фесюн, А. С. Самойлов, С. Н. Колбахова // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т. 1, № 21. – С. 17-23.
20. Оценка влияния комплексных программ реабилитации на степень поражения легких у пациентов с covid-ассоциированной пневмонией в условиях инфекционного стационара / Д. С. Малютин, Е. С. Конева, С. М. Конев [и др.] // Курортная медицина. – 2022. – № 2. – С. 111-115.
21. Оценка влияния лечебной гимнастики и аппаратного массажа в электростатическом поле на степень поражения легких у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции / Д. С. Малютин, Е. С. Конева, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. 4-2, № 99. – С. 43-50.
22. Последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (Long-COVID) / А. С. Далогланян, Т. М. Туровская, Д. А. Налетова, Ю. В. Романенко // 76-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета : Сборник материалов, Ростов-на-Дону, 26–27 апреля 2022 года. – Ростов-на-Дону: Ростовский государственный медицинский университет, 2022. – С. 111-112. – EDN AQOFQE.
23. Прогностическая значимость маркеров COVID-19 у пациентов, госпитализируемых в COVID-центры / С. С. Петриков, В. В. Шустов, А. И. Баженов, М. А. Годков // Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021) : Сборник тезисов, Москва, 19–21 октября 2021 года. – Москва: У Никитских ворот, 2021. – С. 173-174. – EDN ANSFRO.
24. Сравнительный анализ COVID- и не-COVID-инвазивного кандидоза у пациентов отделений интенсивной терапии / И. А. Руслякова, Ю. В. Борзова, И. Г.

Бакулин [и др.] // XX съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : Сборник тезисов. Форум анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2022, Санкт-Петербург, 15–17 октября 2022 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С. 138-139. – EDN ADNDFJ.

25. Сопоставление клинических данных и компьютерно-томографической семиотики легких при COVID-19 / С. С. Петриков, К. А. Попугаев, Т. Г. Бармина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 7. – С. 14-25.

26. Пасечник, И. Н. Нутритивная поддержка больных новой коронавирусной инфекцией / И. Н. Пасечник // CardioСоматика. – 2021. – Т. 2, № 12. – С. 102-109.

27. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин. – Перевод с английского. – Москва : Гэотар-Мед, 2003. – 144 с.

28. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, А. А. Баранов [и др.] // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 6. – С. 655-672. – DOI 10.18093/0869-0189-2019-29-6-655-672. – EDN AQOALA.

29. 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 [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 2. – С. 98-117.

30. Роль гипоксических тренировок в реабилитации пациентов на ранних сроках восстановления после пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / А. А. Костенко, Е. С. Конева, Д. С. Малютин [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2022. – Т. (4-2), № 99. – С. 11-16.

31. Ромашкина, Г. Ф. Коэффициент конкордации в анализе социологических данных / Г. Ф. Ромашкина, Г. Г. Татарова // Социология: методология, методы и математическое моделирование. – 2005. – № 20. – С. 131-158.

32. Сеницын, В. Е. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2) / В. Е. Сеницын, И. Е. Тюрин, В. В. Митьков // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – Т. 2, № 101. – С. 72-89.
33. Трухан, Д. И. Болезни органов дыхания: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения : Учебное пособие / Д. И. Трухан, С. Н. Филимонов, Н. В. Багишева. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2022. – 286 с.
34. Урушадзе, Н. Д. Сравнительный анализ развития осложнений у больных COVID-19/ВИЧ и COVID-19 / Н. Д. Урушадзе // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2023. – С. 223-224. – EDN HTOWEV.
35. Фомин, В. В. Рекомендации по лучевой диагностике у пациентов с COVID-19 (опыт Сеченовского Университета) / В. В. Фомин, С. К. Терновой, Н. С. Серова // REJR. – 2020. – Т. 2, № 10. – С. 8-13.
36. Чегодаев, А. И. Математические методы анализа экспертных оценок / А. И. Чегодаев // Вестник Самарского государственного экономического университета. – 2010. – Т. 64, № 2. – С. 130-135.
37. Шестопапов, А. Е. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине / А. Е. Шестопапов, А. В. Дмитриев // Современная онкология. – 2019. – № 4. – С. 23-37.
38. Эффективность включения озонотерапии в комплексные программы реабилитации постковидного синдрома / А. В. Цветкова, Е. С. Конева, Д. С. Малютин [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 25-34.

39. COVID-19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов / С. К. Терновой, Н. С. Серова, А. С. Беляев, К. А. Беляева // REJR. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 8-15.
40. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto [et al.] // International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. – 2020. – № 94. – P. 55-58.
41. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments following severe COVID-19 / J. Levy, A. Léotard, C. Lawrence [et al.] // Annals of physical and rehabilitation medicine. – 2020. – № 63. – P. 376-378.
42. A practical scoring model to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with SARS-CoV-2 omicron infection / Y. Zhang, J. Han, F. Sun [et al.] // Frontiers in microbiology. – 2022. – № 13. – P. 103-112.
43. A Systematic Review of the Relationship between Chest CT Severity Score and Laboratory Findings and Clinical Parameters in COVID-19 Pneumonia / N. A. Majrashi, R. A. Alhulaibi, I. H. Nsmmazi [et al.] // Diagnostics (Basel, Switzerland). – 2023. – № 13. – P. 2223.
44. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis : JTH. – 2020. – Vol. 4, № 18. – P. 844–847.
45. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology / D. Batlle, M. J. Soler, M. A. Sparks [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology : JASN. – 2020. – № 31. – P. 1380–1383.
46. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 / N. van Doremalen, T. Bushmaker, D. Morris [et al.] // The New England journal of medicine. – 2020. – Vol. 16, № 382. – P. 1564–1567.
47. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study / L. Verdoni, A. Mazza, A. Gervasoni [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – № 395. – P. 1771–1778.

48. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation / G. Wang, C. Wu, Q. Zhang [et al.] // *Open forum infectious diseases*. – 2020. – Vol. 5, № 7. – P. 153.
49. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic / E. Driggin, M. V. Madhavan, B. Bikdeli [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – № 75. – P. 2352–2371.
50. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – № 38. – P. 101-109.
51. Chaturvedi, S. K. Covid-19, Coronavirus and Mental Health Rehabilitation at Times of Crisis / S. K. Chaturvedi // *Journal of psychosocial rehabilitation and mental health*. – 2022. – Vol. 1, № 7. – P. 1-2.
52. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection / A. Bernheim, X. Mei, M. Huang [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 3, № 295. – P. 685-691.
53. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features / J. Wu, X. Wu, W. Zeng [et al.] // *Investigative radiology*. – 2020. – Vol. 5, № 55. – P. 257–261.
54. Chest CT severity score: assessment of COVID-19 severity and short-term prognosis in hospitalized Iranian patients / A. Aziz-Ahari, M. Keyhanian, S. Mamishi [et al.] // *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2022. – Vol. 3-4, № 172. – P. 77-83.
55. Choi, K. J. The Association between Mortality and the Oxygen Saturation and Fraction of Inhaled Oxygen in Patients Requiring Oxygen Therapy due to COVID-19-Associated Pneumonia / K. J. Choi, H. L. Hong, E. J. Kim // *Tuberculosis and respiratory diseases*. – 2021. – Vol. 2, № 84. – P. 125-133.
56. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 / J. R. Lechien, C. M. Chiesa-Estomba, S. Place [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2020. – Vol. 3, № 288. – P. 335-344.
57. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X.

Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine.* – 2020. – Vol. 5, № 8. – P. 475-481.

58. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet (London, England).* – 2020. – № 395. – P. 1054–1062.

59. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis / A. Mantovani, E. Rinaldi, C. Zusi [et al.] // *Pediatric research.* – 2021. – Vol. 4, № 89. – P. 733-737.

60. Correlation between white blood cell count at admission and mortality in COVID-19 patients: a retrospective study / B. Zhu, X. Feng, C. Jiang [et al.] // *BMC infectious diseases.* – 2021. – Vol. 1, № 21. – P. 574.

61. Cortinovis, M. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. / M. Cortinovis, N. Perico, G. Remuzzi // *Lancet (London, England).* – 2021. – № 397. – P. 173-175.

62. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case / V. G. Jones, M. Mills, D. Suarez [et al.] // *Hospital pediatrics.* – 2020. – № 10. – P. 537–540.

63. COVID-19 in health care workers - A systematic review and meta-analysis / A. K. Sahu, V. T. Amrithanand, R. Mathew [et al.] // *The American journal of emergency medicine.* – 2020. – Vol. 9, № 38. – P. 1727–1731.

64. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [и др.] // *Infez Med.* – 2020. – Т. 1, № 29. – С. 20-36.

65. COVID-19 Report: 19 May 2020 // International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC) : сайт. – URL: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_19MAY20.pdf (дата обращения: 13.10.2023)

66. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? / N. Petrosillo, G. Viceconte, O. Ergonul [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* – 2020. – Vol. 6, № 26. – P. 729–734.

67. Denyer, M. Medical Statistics at a Glance / M. Denyer // Journal of Anatomy. – 2010. – Vol. 4, № 216. – P. 543.
68. Detopoulou, P. COVID-19 and Nutrition: Summary of Official Recommendations / P. Detopoulou, C. Tsouma, V. Papamikos // Topics in clinical nutrition. – 2022. – № 37. – P. 187-202.
69. Diagnostic imaging in COVID-19 pneumonia: a literature review / S. Campagnano, F. Angelini, G. B. Fonsi [et al.] // Journal of ultrasound. – 2021. – Vol. 4, № 24. – P. 383-395.
70. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients / P. Bailey, G. E. Thomsen, V. J. Spuhler [et al.] // Critical care medicine. – 2007. – № 35. – P. 139-145.
71. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure / P. E. Morris, A. Goad, C. Thompson [et al.] // Critical care medicine. – 2008. – Vol. 8, № 36. – P. 2238–2243.
72. Early Mobilization Reduces Duration of Mechanical Ventilation and Intensive Care Unit Stay in Patients With Acute Respiratory Failure / C. C. Lai, W. Chou, K. S. Chan [et al.] // Archives of physical medicine and rehabilitation. – 2017. – Vol. 5, № 98. – P. 931–939.
73. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial / W. D. Schweickert, M. C. Pohlman, A. S. Pohlman [et al.] // Lancet (London, England). – 2009. – № 373. – P. 1874–1882.
74. Early pulmonary rehabilitation for SARS-CoV-2 pneumonia: Experience from an intensive care unit outside of the Hubei province in China / C. Zhu, Y. Wu, H. Liu [et al.] // Heart & lung : the journal of critical care. – 2020. – Vol. 5, № 49. – P. 449-450.
75. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in severe asthma: a retrospective data analysis / E. Zampogna, R. Centis, S. Negri [et al.] // The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. – 2020. – № 57. – P. 1365-1371.
76. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia / F. Song, N. Shi, F. Shan [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 1, № 295. – P. 210-217.
77. Environmental contamination of SARS-CoV-2 in healthcare premises / G. Ye, H. Lin, S. Chen [et al.] // The Journal of infection. – 2020. – Vol. 2, № 81. – P. 1-5.

78. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore / B. E. Young, S. W. X. Ong, S. Kalimuddin [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 15, № 323. – P. 1488-1494.
79. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study / M. J. Cummings, M. R. Baldwin, D. Abrams [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – № 395. – P. 1763–1770.
80. Examining the Impacts of Coronavirus Disease 2019 Mitigation Policies on Health Outcomes of Older Adults: Lessons Learned From Six High-Income or Middle-Income Countries / P. Pushpalata Zanwar, A. Perianayagam, E. Zazdravnykh [et al.] // The Public policy and aging report. – 2022. – Vol. 4, № 32. – P. 121-130.
81. Examining the Impacts of Coronavirus Disease 2019 Mitigation Policies on Health Outcomes of Older Adults: Lessons Learned From Six High-Income or Middle-Income Countries / P. Pushpalata Zanwar, A. Perianayagam, E. Zazdravnykh [et al.] // The Public policy and aging report. – 2022. – Vol. 4, № 32. – P. 121–130.
82. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A. B. Docherty, E. M. Harrison, C. A. Green [et al.] // BMJ (Clinical research ed.). – 2020. – № 369. – P. 1812-1843.
83. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging / D. M. Hansell, A. A. Bankier, H. MacMahon [et al.] // Radiology. – 2008. – № 246. – P. 697–722.
84. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y. M. Zhao, Y. M. Shang, W. B. Song [et al.] // EClinicalMedicine. – 2020. – № 25. – P. 460-463.
85. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 / S. Sanche, Y. T. Lin, C. Xu [et al.] // Emerging infectious diseases. – 2020. – Vol. 7, № 26. – P. 1470–1477.
86. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic / S. Riphagen, X. Gomez, C. Gonzalez-Martinez [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – № 395. – P. 1607-1608.

87. ICNARC report on COVID-19 in critical care 05 June 2020 // ICNARC. Intensive care national audit and research centre : сайт. – URL: <https://www.icnarc.org/DataServices/Attachments/Download/66023c20-53a7-ea11-9126-00505601089b> (дата обращения: 13.10.2023)
88. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review / M. Y. Ng, E. Y. P. Lee, J. Yang [et al.] // Radiology. Cardiothoracic imaging. – 2020. – Vol. 1, № 2. – P. 200-234.
89. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase / Y. Huang, C. Tan, J. Wu [et al.] // Respiratory research. – 2020. – Vol. 1, № 21. – P. 163.
90. Importance of respiratory airway management as well as psychological and rehabilitative treatments to COVID-19 patients / Y. Jiang, J. Chen, F. Cen [et al.] // The American journal of emergency medicine. – 2020. – № 38. – P. 1698.
91. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // Thrombosis research. – 2020. – № 191. – P. 145-147.
92. 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; international review of thoracic diseases. – 2020. – Vol. 6, № 99. – P. 493–499.
93. Kenn, K. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis – a review. / K. Kenn, R. Gloeckl, J. Behr // Respiration; international review of thoracic diseases. – 2013. – Vol. 2, № 86. – P. 89–99.
94. Kwee, T. C. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know / T. C. Kwee, R. M. Kwee // Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. – 2020. – Vol. 7, № 40. – P. 1848–1865.
95. Lippi, G. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis / G. Lippi, E. J. Favaloro // Thrombosis and haemostasis. – 2020. – Vol. 5, № 120. – P. 876–878.

96. Liu, X. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease / X. Liu, R. Zhang, G. He // *Annals of Hematology*. – 2020. – № 99. – P. 1421–1428.
97. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study / P. Zhang, J. Li, H. Liu [et al.] // *Bone research*. – 2020. – № 8. – P. 8-20.
98. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis / H. Ahmed, K. Patel, D. C. GREENWOOD [et al.] // *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. – 2020. – Vol. 5, № 52. – P. 1321-1329.
99. Longo, E. COVID-19 Pandemic: Is This a Good Time for Implementation of Home Programs for Children's Rehabilitation in Low- and Middle-Income Countries? / E. Longo, A. C. de Campos, V. Schiariti // *Physical & occupational therapy in pediatrics*. – 2020. – Vol. 4, № 40. – P. 361-364.
100. Matthews, D. E. Using and understanding medical statistics / D. E. Matthews, V. T. Farewell. – 4th edition. – Basel : Karger, 2007. – 322 c. – ISBN 978-3-8055-8189-9.
101. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings / A. M. Ajlan, R. A. Ahyad, L. G. Jamjoom [et al.] // *AJR. American journal of roentgenology*. – 2014. – Vol. 4, № 203. – P. 782-787.
102. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – № 382. – P. 2268–2270.
103. Patel, N. A. Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature / N. A. Patel // *American journal of otolaryngology*. – 2020. – Vol. 5, № 41. – P. 102-123.
104. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19 / M. Dolhnikoff, A. N. Duarte-Neto, R. A. de Almeida Monteiro [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2020. – № 18. – P. 1517–1519.

105. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 4, № 8. – P. 420-422.
106. Peacock, J. L. *Oxford Handbook of Medical Statistics* / J. L. Peacock, P. G. Peacock. – Second Edition, illustrated, reprint. – Oxford : OUP Oxford, 2011. – 517 с. – ISBN 0199551286, 9780199551286.
107. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi [et al.] // *JAMA*. – 2020. – № 324. – P. 603–605.
108. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations / P. Thomas, C. Baldwin, L. Beach [et al.] // *Journal of Physiotherapy*. – 2021. – № 68. – P. 1211-1228.
109. Poletti, V. Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Era / V. Poletti, A. Capozzolo // *Respiration; international review of thoracic diseases*. – 2020. – Vol. 6, № 99. – P. 461–462.
110. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li, S. Liu // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2020. – № 18. – P. 1421–1424.
111. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019 / X. Luo, W. Zhou, X. Yan [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 16, № 71. – P. 2174–2179.
112. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis / M. Yanes-Lane, N. Winters, F. Fregonese [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 11, № 15. – P. e0241536.
113. PubMed : сайт. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=covid+19+rehabilitation> (дата обращения: 01.03.2021).
114. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / H. Shi, X. Han, N. Jiang [et al.] // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2020. – Vol. 4, № 20. – P. 425–434.

115. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA / S. Simpson, F. U. Kay, S. Abbara [et al.] // *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. e200152.
116. Rajapakse, N. Human and novel coronavirus infections in children: a review / N. Rajapakse, D. Dixit // *Paediatrics and international child health*. – 2021. – Vol. 1, № 41. – P. 36-55.
117. Recovery of pulmonary functions, exercise capacity, and quality of life after pulmonary rehabilitation in survivors of ARDS due to severe influenza A (H1N1) pneumonitis / M. J. Hsieh, W. C. Lee, H. Y. Cho [et al.] // *Influenza and other respiratory viruses*. – 2018. – Vol. 5, № 12. – P. 643–648.
118. Rehabilitation and In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients / A. F. Ambrose, A. Kurra, L. Tsirakidis [et al.] // *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. – 2022. – Vol. 4, № 77. – P. 148-154.
119. Rehabilitation considerations during the COVID-19 outbreak // Pan American Health Organization. WHO : сайт. – URL: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52035/NMНМНСOVID19200010_eng.pdf (дата обращения: 13.10.2023)
120. Rehabilitation of patients with COVID-19 / T. Sun, L. Guo, F. Tian [et al.] // *Expert review of respiratory medicine*. – 2020. – Vol. 12, № 14. – P. 1249-1256.
121. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study / K. Liu, W. Zhang, Y. Yang [et al.] // *Complementary therapies in clinical practice*. – 2020. – № 39. – P. 101-166.
122. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases / L. Zhang, B. Huang, H. Xia [et al.] // *Epidemiology and infection*. – 2020. – № 148. – P. 199.
123. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis / J. J. Y. Zhang, K. S. Lee, L. W. Ang [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official*

publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2020. – № 71. – P. 2199-2206.

124. Rostami, M. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review / M. Rostami, H. Mansouritorghabeh // Expert review of hematology. – 2020. – № 13. – P. 1265-1275.

125. Six-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet (London, England). – 2021. – № 397. – P. 220–232.

126. Surveillance of the Second Wave of COVID-19 in Europe: Longitudinal Trend Analyses / L. Post, K. Culler, C. B. Moss [et al.] // JMIR public health and surveillance. – 2021. – Vol. 4, № 7. – P. 14-18.

127. Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Aziz, A. Perisetti, W. M. Lee-Smith [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – № 159. – P. 1132–1133.

128. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia / K. Li, J. Wu, F. Wu [et al.] // Investigative radiology. – 2020. – Vol. 6, № 55. – P. 327–331.

129. The effect of pulmonary rehabilitation in patients with post-tuberculosis lung disorder / M. Ando, A. Mori, H. Esaki [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 6, № 123. – P. 1988-1995.

130. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management / M. Y. Abou-Ismael, A. Diamond, S. Kapoor [et al.] // Thrombosis research. – 2020. – № 194. – P. 101-115.

131. The Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic on Healthcare Provision in Italy to non-COVID Patients: a Systematic Review / G. Lugli, M. M. Ottaviani, A. Botta [et al.] // Mediterranean journal of hematology and infectious diseases. – 2022. – Vol. 1, № 14. – P. 203-206.

132. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Y. Tong, A. Wong, D. Zhu [et al.] //

Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2020. – Vol. 1, № 163. – P. 3-11.

133. The proximal origin of SARS-CoV-2 / K. G. Andersen, A. Rambaut, W. I. Lipkin [et al.] // Nature Medicine. – 2020. – Vol. 4, № 26. – P. 450-452.

134. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? / N. C. Peeri, N. Shrestha, M. S. Rahman [et al.] // International journal of epidemiology. – 2020. – Vol. 3, № 49. – P. 717–726.

135. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.] // Nature microbiology. – 2020. – № 5. – P. 536–544.

136. Thin-section CT of severe acute respiratory syndrome: evaluation of 73 patients exposed to or with the disease / K. T. Wong, G. E. Antonio, D. S. Hui [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 2, № 228. – P. 395–400.

137. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 3, № 295. – P. 715-721.

138. 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.] // Clinical microbiology reviews. – 2021. – Vol. 3, № 34. – P. 228-242.

139. Update 36 – Long-term effects of COVID-19 // World Health Organization. WHO : сайт. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/update-36-long-term-effects-of-covid-19> (дата обращения: 14.10.2023)

140. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19 / D. Assaf, Y. Gutman, Y. Neuman [et al.] // Internal and emergency medicine. – 2020. – № 15. – P. 1435–1443.

141. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 21 December 2022 Edition 123 // World Health Organization : сайт. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update---21-december-2022> (дата обращения: 14.10.2023)

142. Weiss, S. R. Coronavirus pathogenesis / S. R. Weiss, J. L. Leibowitz // *Advances in virus research.* – 2021. – № 81. – P. 85–164.
143. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard : сайт. – URL: <https://covid19.who.int> (дата обращения: 14.10.2023)
144. WHO. Situation Report - 50 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) : сайт. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/situation-report---50> (дата обращения: 14.10.2023)
145. Zhu, Y. On a Statistical Transmission Model in Analysis of the Early Phase of COVID-19 Outbreak / Y. Zhu, Y. Q. Chen // *Statistics in biosciences.* – 2021. – Vol. 1, № 13. – P. 1-17.