

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

АГАЕВА АНАСТАСИЯ ИСМАИЛОВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И
ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Мелехов Александр Всеволодович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Клинические, лабораторные и инструментальные показатели острого периода COVID-19 как предикторы внутрибольничной выживаемости	13
1.2 Наличие и выраженность остаточных симптомов в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции	15
1.3 Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции.....	20
1.3.1 Пол, возраст, сопутствующие заболевания, лабораторные маркеры острого периода Covid-19 как предикторы сохранения постковидных симптомов	20
1.3.2 Различия тяжести симптомов в постковидном периоде у пациентов, госпитализированных в остром периоде COVID-19 и лечившихся амбулаторно.....	22
1.3.3 Различия тяжести симптомов в постковидном периоде у пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и не проходивших.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	27
2.1. Материалы и методы.....	27
2.2. Статистическая обработка данных	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
3.1 Основные характеристики пациентов.....	32
3.2 Показатели острого периода COVID-19.....	36
3.3 Предикторы внутрибольничной летальности.....	49

3.4 Самооценка здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции по данным телефонного опроса.....	57
3.5 Характер и выраженность жалоб в отдаленном периоде после COVID-19 по данным телефонного опроса.....	63
3.6 Частота и выраженность жалоб в различных подгруппах пациентов.....	67
3.7 Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции.....	76
3.8 Предикторы отдаленной выживаемости.....	88
3.9 Клинический пример.....	93
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	99
Заключение	108
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	111
Выводы	113
Практические рекомендации	114
Список сокращений и условных обозначений	115
Список литературы.....	118
Приложения	132
Приложение А–Методологические отличия исследований на тему остаточных симптомов после COVID-19.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия коронавирусной инфекции обусловила необходимость разработки тактики ведения пациентов, поиска способов прогнозирования исхода болезни. В условиях большой нагрузки на здравоохранение быстрая оценка определенных клинических, лабораторных и инструментальных данных при поступлении может помочь выявить пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов и определить тактику их ведения.

В настоящее время не существует единого алгоритма, по которому можно прогнозировать течение и исход болезни у пациентов с коронавирусной инфекцией. Ряд показателей острого периода коронавирусной инфекции могут служить индикаторами клинического ухудшения пациентов, что позволяет вовремя среагировать в определенной ситуации и принять немедленные решения для спасения жизни пациента [33].

«Изучение долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции (COVID-19) также имеет важное значение для понимания течения болезни, оценки индивидуальной и популяционной оценки потребности в реабилитации, прогнозирования воздействия заболевания на пациентов и здравоохранение.

Несмотря на растущее число публикаций на тему остаточных симптомов после COVID-19, сведения об их виде, частоте, продолжительности и предикторах неоднородны, что связано с методологическими отличиями исследований (Приложение А). В зарубежных работах описана распространенность и характеристики последствий перенесенной коронавирусной инфекции на разных сроках наблюдения, преимущественно до полугода» [1]: 2 недели [101], 1-3 месяца [30, 32, 48, 51, 56, 61, 68, 77, 89, 93, 104], 3-6 месяцев [25, 38, 46, 47, 54, 97], «6-12 месяцев [37, 67, 110]. В крупнейшем исследовании, посвященном сравнению частоты клинических и лабораторных симптомов у 73435 пациентов, переболевших COVID-19 в сравнении с когортой не переболевших (n=4990835) за 6 месяцев наблюдения продемонстрирована

высокая частота признаков патологии дыхательной, нервной, суставной системы, а также большое разнообразие других проявлений постковидного синдрома. Их наличие обуславливает значительное увеличение потребления лекарственных препаратов, в т.ч. обезболивающих и антидепрессантов. Наибольшая выраженность последствий описана у пациентов, госпитализированных в остром периоде COVID-19 в отделения интенсивной терапии, однако проявления постковидного синдрома наблюдаются и у пациентов, перенесших заболевание в легкой форме [18].

Отечественными исследователями создан регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2» (АКТИВ) для изучения состояния пациентов, перенесших COVID-19 в Евразийском регионе. Опубликованы сведения о динамике коморбидности и частоте выявления симптоматики через 3, 6 и 12 месяцев после выписки [3]. Отмечен ряд отличий самочувствия российских пациентов, перенесших COVID-19, связанных, возможно, с демографическими характеристиками популяции, особенностями организации оказания медицинской помощи и информационного фона во время пандемии» [1].

Работ, сопоставляющих показатели тяжести течения COVID-19 в остром периоде заболевания, с частотой и тяжестью остаточных симптомов в отсроченном периоде, в доступной медицинской литературе, включая иностранную, очень мало, дизайн этих исследований различен, данные разрознены, сроки мониторинга составляют несколько месяцев.

Выявление предикторов развития постковидного синдрома могло бы помочь при определении тактики ведения пациентов после выписки из стационара и при расчетах затрат на их реабилитацию.

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время не существует единого алгоритма, позволяющего прогнозировать течение и исход болезни у пациентов с коронавирусной инфекцией. Знания о предикторах внутрибольничной смертности могли бы

помочь спрогнозировать тактику ведения пациентов, исход болезни. В зарубежной литературе авторы описывают некоторые клинические, лабораторные и инструментальные данные, которые могут быть использованы для этого, однако информация не систематизирована, качество доказательств вариабельно.

Также стоит отметить, что обилие публикаций, посвященных изучению проблемы постковидного синдрома, отражает ее актуальность. Однако связь сохраняющихся симптомов с клиническими, лабораторными и инструментальными данными остается не до конца изученной, а количество работ, посвященных этому вопросу, невелико. Дизайн этих исследований различен, данные разрознены, сроки мониторинга составляют несколько месяцев.

Знания о частоте, выраженности и механизмах развития постковидных симптомов могут помочь определить тактику реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Постковидный синдром - не только медицинская, но и социально-психологическая проблема, требующая междисциплинарного подхода к ее решению.

Цель исследования - выявление взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения COVID-19 и особенностями ведения стационарных пациентов с исходом, наличием и выраженностью симптомов в отдаленном периоде.

Задачи исследования

1. В ходе ретроспективного анализа проанализировать связь клинических, лабораторных, инструментальных особенностей течения COVID-19 и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения с его исходом у стационарных больных.

2. При телефонном контакте оценить наличие, структуру и выраженность симптомов в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

3. Изучить связь между зарегистрированными в остром периоде заболевания клиническими, лабораторными, инструментальными показателями и применявшимися в остром периоде заболевания методами лечения и наличием симптомов.

4. Изучить факторы, влияющие на трехлетнюю выживаемость пациентов, перенесших COVID-19.

Научная новизна

На основе ретроспективного анализа данных, полученных в остром периоде COVID-19, подтверждено прогностическое значение основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей на отечественной популяции пациентов первой волны пандемии.

Впервые на отечественной популяции проведена комплексная оценка взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения COVID-19 и особенностями ведения стационарных пациентов с наличием и выраженностью симптомов в отдаленном периоде.

Показано, что наиболее важными факторами, ассоциированными с большей вероятностью пяти самых распространенных симптомов в постковидном периоде оказались женский пол, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и факт пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во время госпитализации с COVID-19. Большая частота выявления симптомов у женщин и пациентов без верифицированной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) этиологии заболевания сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты.

Также выявлено, что лучшая трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, связана с возрастом ≤ 59 лет, отсутствием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS при поступлении ≤ 7 , отсутствием необходимости проведения высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и максимальным уровнем лимфоцитов $>28\%$ в остром периоде COVID-19.

Практическая значимость

Проведено многомесячное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19. Выявлены факторы, ассоциированные с большей вероятностью наличия пяти наиболее часто встречаемых симптомов в постковидном периоде, а также факторы, обуславливающие лучшую отдаленную выживаемость через 3 года после выписки.

Прогнозирование неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, а также разработанная логистическая модель для прогнозирования сохранения постковидных симптомов могут быть использованы в практическом здравоохранении на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией, а также для оценки потребности в реабилитации этих пациентов.

Методология и методы исследования

Для реализации данной работы были сформулированы цель, задачи и дизайн исследования.

Исследование представляет собой ретроспективный анализ медицинской документации (историй болезни) пациентов, госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией и подозрением на нее, проспективное наблюдение за пациентами в течение года после выписки с помощью телефонных опросов о наличии и выраженности симптомов, а также оценку отдаленной выживаемости через 3 года после выписки по данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы.

В ходе анализа были выявлены взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения COVID-19, особенностями ведения стационарных пациентов с исходом и выраженностью остаточных симптомов в отдаленном периоде, а также с отдаленной выживаемостью через 3 года после выписки.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Ретроспективный анализ клинических, лабораторных и инструментальных особенностей течения COVID-19 и его исходов у стационарных больных позволил выявить, что лучшая внутрибольничная выживаемость пациентов, госпитализированных с COVID-19, была ассоциирована с женским полом, возрастом ≤ 59 лет, суммой баллов по шкале NEWS < 3 , лабораторными показателями в момент госпитализации (С-реактивный белок (СРБ) < 26 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) < 510 Ед/л, лимфоциты $> 1,35 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ или > 23 %, тромбоциты $> 190 \cdot 10^3/\text{мм}^3$) и на пике заболевания (креатинин < 97 мкм/л, лейкоциты $\leq 7,3 \cdot 10^3/\text{мм}^3$), отсутствием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и меньшим объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). Влияния изученных групп лекарственных препаратов на внутрибольничную выживаемость выявлено не было.

2. Разнообразные жалобы имелись у большинства пациентов спустя 5-12 месяцев после перенесенного COVID-19: у 63% опрошенных на пилотном этапе, а при использовании более чувствительной методики опроса - у 75%. Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5 % опрошенных), боли в суставах (31,3 и 47,5 %) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2 %). Выраженность лидирующих симптомов на втором опросе при оценке по десятибалльной шкале была низкой.

3. Большая частота выявления в постковидном периоде симптомов у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты. Менее выраженная связь количества и частоты жалоб прослеживалась с клинической тяжестью в момент поступления в стационар по шкале NEWS, объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания, максимальным уровнем СРБ и коморбидностью. Взаимосвязь между выраженностью остаточных симптомов и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения также не выявлена.

4. Лучшая трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших COVID-19, была ассоциирована с возрастом ≤ 59 лет, отсутствием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS ≤ 7 , отсутствием проведения ВПО, максимальным лимфоцитозом $> 28\%$ в остром периоде. Некоторые из выявленных при телефонных опросах симптомы (наличие заложенности и болей в груди, продуктивный кашель и боли в мышцах, выявленные при первом опросе) также оказались связаны с прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты данной работы внедрены в практическую деятельность 1-го терапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», терапевтического отделения филиала № 1 ГБУЗ «ГП № 220 ДЗМ».

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования характеризуется объемом выборки ($n=348$) и использованием стандартных статистических методов обработки полученной информации с использованием непараметрической и корреляционной оценки данных, а также бинарной логистической регрессии.

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ (3 статьи и 2 тезиса), из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук:

1. Агаева А.И. Организация оказания медицинской помощи больным Covid-19 в неинфекционном стационаре г. Москвы: опыт перепрофилирования /Никитин И.Г., Мелехов А.В., Агаева А.И. и др.//**Терапевтический архив.**–2020. –Т. 92. –№ 11. – С. 31-37

2. Агаева А.И. Сопоставление данных компьютерной томографии с исходами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с Covid-19/Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Агаева А.И. и др.// **Архивъ внутренней медицины.** –2021. – Т. 11. – № 6 (62) – С. 447-456.

3. Агаева А.И. Симптоматика в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции: результаты длительного наблюдения/Мелехов А.В., Агаева А.И., Никитин И.Г.// **Архивъ внутренней медицины.** – 2022. –Т. 12. –№ 4 (66). – С. 302-309.

4. Агаева А.И. Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции/Агаева А.И.//Сборник тезисов XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2022. – С. 52

5. Agaeva A. Prevalence and severity of symptoms after coronavirus infection: results of long-term follow-up/Agaeva A., Melekhov A., Nikitin I.//Abstract book of the 20th European Congress of Internal Medicine, EJCRIM –2022. –9 (S1). –P. 149

Основные результаты диссертационной работы представлены на междисциплинарной научно-практической конференции молодых учёных, проводимой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России совместно с ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России: «Новая коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская реабилитация при Covid-19: постковидный синдром» (Москва, 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к особенностям течения и диагностике новой коронавирусной инфекции Covid-19» (Курск, 2021), XVII Международной/XXVI Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2022 г.), VI съезде молодых терапевтов в рамках XXIX Российского национального конгресса-онлайн

«Человек и лекарство» (Москва, 2022 г.), 20th European Congress of Internal Medicine (Малага, 2022 г.), на 18 Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась на научном совещании сотрудников кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 5 от 14.12.2023)

Личный вклад автора

Автором были сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. Проведена статистическая обработка данных для получения достоверных результатов, на основании которых разработаны возможности прогнозирования течения заболевания и исходов у больных с новой коронавирусной инфекцией.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18 – «Внутренние болезни», пунктам 1, 2, 3 и 5.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического указателя литературы, включающего 114 источников, из них 16 – на русском и 98 – на английском языке, а также 1 приложения. Иллюстративный материал представлен 16 таблицами и 48 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинические, лабораторные и инструментальные показатели острого периода COVID-19 как предикторы внутрибольничной выживаемости

Клинические, лабораторные и инструментальные особенности течения COVID-19 у стационарных больных имеют важное значение для предсказания внутрибольничной выживаемости. Эти знания могут помочь в тактике ведения пациента, определении исхода болезни. Исследования, которые мы проанализировали, показывают неоднородные результаты.

Так, например, в одном из ретроспективных когортных исследований, проведенных в начале пандемии (n=191, возраст 56 (46-67) лет, 38% женщин), было выявлено, что внутрибольничная выживаемость была хуже у пациентов с большим возрастом, уровнем ЛДГ, креатинина, лейкоцитов и меньшим – лимфоцитов, а также с наличием сопутствующих сахарного диабета (СД) и ИБС. Связи внутрибольничной выживаемости с полом выявлено не было, ее связь с объемом поражения легких по данным КТ не исследовалась [113].

Cecconi M. et al. в ходе ретроспективного когортного исследования (n=239, средний возраст 64 ± 14 лет, 29,3% женщин) также не выявили влияния пола на внутрибольничную выживаемость, как и сопутствующего СД, значений температуры тела, индекса массы тела (ИМТ). При этом также подтверждена негативная роль пожилого возраста, сопутствующей ИБС, лейкоцитоза, лимфопении, высоких значений СРБ, ЛДГ, сывороточного креатинина, объема поражения легких по данным КТ в отношении внутрибольничной выживаемости [33].

В другом многоцентровом ретроспективном исследовании (n=821, 58% женщин), напротив, отмечена негативная прогностическая роль мужского пола. Исследование проведено на пациентах гериатрического отделения и включало в себя только пациентов в возрасте 70 лет и старше (средний возраст 86 ± 7 лет) с подтвержденным COVID-19. Также в исследовании было подтверждено

негативное влияние объема поражения легких по данным КТ на внутрибольничную выживаемость [111].

Chaomin W. et al. провели исследование (201 пациент, госпитализированный с подтвержденной коронавирусной пневмонией, возраст 51 (43-60) год, 37,3% женщин), в котором выявлено, что повышение температуры тела выше 39°C было связано с более низкой вероятностью смерти (отношение рисков (ОР) 0,41; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,21-0,82), но повышало риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (ОР 1,77; 95% ДИ 1,11-2,84). Однако различия в температуре тела пациентов между группами были очень небольшими и о них сообщали сами пациенты до госпитализации, поэтому эти данные следует интерпретировать с осторожностью. В отличие от предыдущих исследований, лимфопения и уровень креатинина не продемонстрировали предсказательной ценности в отношении риска смерти. Однако также подтверждена прогностическая роль пожилого возраста и повышения уровня ЛДГ в отношении внутрибольничной смертности. Авторы отмечают, что в исследование было включено непропорционально больше пациентов с неблагоприятными исходами, так как из-за ограниченных медицинских ресурсов в течение этого периода в Китае были госпитализированы только пациенты с тяжелой пневмонией COVID-19 [34].

Следующее исследование, в отличие от рассмотренных выше, не выявило влияние пола, уровня СРБ и ЛДГ на внутрибольничную выживаемость при однофакторном анализе, но подтвердило влияние возраста [28]. Это исследование включало только пожилых (≥ 65 лет) стационарных пациентов с диагнозом COVID-19, средний возраст $78,4 \pm 7,8$ лет, 44,5% женщин. При многофакторном анализе уровень ЛДГ был достоверно связан с 30-дневной смертностью в стационаре. Также исследование интересно тем, что авторы не смогли выявить влияния лекарственной терапии на внутрибольничную смертность: комбинированная терапия гидроксихлорохином и азитромицином не имела прогностического значения при однофакторном анализе. Отсутствие антикоагулянтной терапии у пациентов при многофакторном анализе было

достоверно связано с большим риском 30-дневной смертности. Однако в отличие от вышеуказанного исследования [111], в котором также исследовались гериатрические пациенты, объем повреждения легких по данным КТ, не влиял внутрибольничную выживаемость.

Прогностическая шкала NEWS является валидизированным маркером тяжести состояния пациента, широко применяющимся во время пандемии COVID-19. Однако конкретные значения суммы баллов по шкале NEWS, определяющие прогноз, оцениваются по-разному.

Maves R. et al. оценили прогностическую эффективность шкалы NEWS у 184 пациентов, госпитализированных с COVID-19, включенных в проспективное многоцентровое обсервационное когортное исследование. Низкое значение NEWS (≤ 3) имело отрицательное прогностическое значение (97,2%) в отношении смертельного исхода; высокое (≥ 7) - высокую специфичность (93,1%), но низкую положительную прогностическую ценность (42,1%) [74].

В более масштабном исследовании показан больший риск смерти у пациентов, поступающих в стационар с более высокими значениями шкалы NEWS (при 0-2 баллах умерло 19% пациентов, при ≥ 7 - 49% пациентов). Аналогично, пациенты с более высокими значениями шкалы NEWS на пике заболевания имели больший риск умереть за время госпитализации, чем пациенты с более низкими оценками (при 0-2 баллах умерло 4% пациентов, при ≥ 7 - 47% пациентов) [94].

Таким образом, данные о предикторах внутрибольничной выживаемости неоднородны, качество полученных доказательств вариабельно, что обуславливает необходимость уточнения их значения.

1.2 Наличие и выраженность остаточных симптомов в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Результаты зарубежных исследований показывают, что у части пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в течение длительного времени после выздоровления могут сохраняться разнообразные симптомы [55]. Это

касается как пациентов, лечившихся амбулаторно, так и госпитализированных [19]. Термин «Long COVID» впервые был использован F. Callard и E. Perego в мае 2020 года для обозначения течения болезни как многофазного и длительного [29]. В других источниках также встречается термин «хронический ковидный синдром», пост-ковид (post-COVID) [23].

Национальный институт исследований в области здравоохранения Великобритании для изучения остаточных симптомов после перенесенного COVID-19 проанализировал данные более четырех миллионов пациентов. Результаты показали, что значительное число участников исследования сообщали о сохранении симптомов в течение месяца после перенесенной коронавирусной инфекции, а 10-20% сообщают о наличии жалоб и в течение более длительного времени. Обследования показали, что пациенты испытывают широкий спектр симптомов, связанных с дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной системами, желудочно-кишечным трактом и кожей, независимо от того, были ли они госпитализированы в остром периоде COVID-19. Эти симптомы варьируются по интенсивности и продолжительности и не обязательно проявляются линейным или последовательным образом [71].

У пациентов, перенесших COVID-19, при выписке может сохраняться нарушение физического функционирования, даже при проведении мероприятий реабилитации первого этапа (ранней мобилизации/физиотерапии) [26]. Поэтому очень важно изучать частоту и выраженность постковидных симптомов, чтобы определить тактику реабилитации пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

Klok F. et al. предложили использовать “Шкалу функционального статуса после COVID-19”, которая может быть оценена при выписке из больницы, через 4 и 8 недель после выписки для мониторинга непосредственного выздоровления и через 6 месяцев для оценки функциональных последствий. Шкала предназначена не для замены других инструментов измерения качества жизни, усталости или одышки в острой фазе, а для использования в качестве дополнительного показателя результатов оценки последствий COVID-19 и функционального

состояния [57]. Примечательно, что она практически соответствует шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ), широко используемой в отечественной реабилитологии, в т.ч. для пациентов с сохраняющимися жалобами в постковидном периоде.

Мы проанализировали 30 исследований, в которых изучались характер и частота разнообразных симптомов в различных популяциях пациентов, перенесших COVID-19, в различное время после острого периода заболевания. Основные результаты этих исследований представлены в Приложении А. Тематические контролируемые исследования, отчеты о случаях, исследования симптомов у детей были исключены из нашего обзора. Из каждого включенного исследования была извлечена следующая информация: дизайн исследования, число пациентов, включенных в исследование, описание когорты (возраст, доля женщин, коморбидность), срок наблюдения, методология выявления симптоматики, результаты наблюдения (наличие и выраженность симптомов в постковидном периоде). Исследования в Приложении А расположены в порядке возрастания срока наблюдения после перенесенного COVID-19. В большинстве исследований (особенно на ранних сроках) для выявления симптомов использовались телефонные опросы, поскольку продолжавшаяся пандемия накладывала массу ограничений на передвижение пациентов и возможность их очного обследования.

Наиболее часто встречающимися и длительно сохраняющимися были жалобы на слабость/усталость, одышку, аносмию и дисгвезию. Также в постковидном периоде у пациентов наблюдались кашель, боль в горле, боль в груди, учащенное сердцебиение, головные боли, головокружение, трудности с концентрацией внимания, нарушения сна, кожная сыпь, выпадение волос, диарея, рвота. Сообщается о психических расстройствах, таких как депрессия и тревога. Оценка масштабов и значимости долгосрочных последствий COVID-19 требует большого срока наблюдения и обследования больших когорт пациентов [73].

Дизайн представленных в Приложении А исследований отличается, как и обследованные когорты пациентов (по возрасту, половому составу, тяжести перенесенного COVID-19, точности верификации коронавирусной этиологии).

Одно из первых исследований, которое провели *Carfi A. et al.*, было опубликовано в 2020 году. Из 143 пациентов, обследованных в среднем через 60 дней после госпитализации в связи с COVID-19, у 87% сохранялся по крайней мере 1 симптом. Наиболее распространенными симптомами были усталость (53,1%), одышка (43,4%) и артралгии (27,3%) [30].

Одной из проблем проведенных исследований является невозможность ретроспективной оценки наличия и выраженности симптомов до инфицирования SARS-CoV-2, а также доказательства их специфичности, наличия причинно-следственной связи с перенесенной коронавирусной инфекцией, отсутствие контрольных групп. С этой точки зрения интересно исследование *Raman B. et al.*, в которое было включено 58 пациентов с COVID-19 после выписки из больницы и 30 человек контрольной группы, сопоставимых по возрасту, полу, ИМТ и частоте сопутствующей патологии. Через 2-3 месяца от начала заболевания 64% пациентов испытывали одышку, а 55% сообщили об усталости. Пациенты имели статистически значимо более выраженные признаки депрессии при самостоятельной оценке, и испытывали более значительные нарушения во всех областях качества жизни по сравнению с контрольной группой [89].

В исследовании, проведенном *Logue, J. et al.*, также набрана контрольная группа здоровых участников. Наблюдение за 177 пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию различной тяжести (возраст 48 (18-94) лет, 57,1% женщин) через 169 (31-300) дней показало, что какие-либо симптомы отсутствовали у 67,2% пациентов в сравнении с 95,2% пациентов контрольной группы (n=21). Частота выявления постковидных симптомов была связана с возрастом пациентов и тяжестью перенесенного COVID-19, а их наличие негативно влияло на их качество жизни и ежедневную активность [64].

Fernández-de-Las-Peñas C. et al. отмечают, что наиболее распространенные симптомы, с которыми сталкиваются пациенты с COVID-19, то есть

слабость/усталость, одышка и кашель, могут встречаться и после других респираторных инфекций, например, банальной пневмонии. Поэтому для определения реальной распространенности постковидных симптомов необходима точная оценка причинно-следственной и временной связи между заражением SARS-CoV-2 и имеющимися в последующем симптомами [42].

Изучается возможность влияния вакцинации на тяжесть течения коронавирусной инфекции и сохранения симптоматики в отсроченном периоде. *Bergwerk M. et al* провели исследование персонала медицинского центра, 91% из которых получили 2 дозы вакцины BNT162b2 (BioNTech). 39 человек заболели коронавирусной инфекцией через 39 (от 11 до 102) дней после вакцинации. Средний возраст составил 42 года, женщин было 64%. Через 6 недель после постановки диагноза коронавирусной инфекции 19% пациентов сообщили о наличии сохраняющихся симптомов, включая потерю обоняния, кашель, усталость/слабость, одышку и миалгию [27].

Стоит отдельно выделить отечественные исследования, посвященные изучению исходов и постковидных симптомов у пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией [8]. Одним из крупных отечественных исследований является создание в Евразийском регионе международного регистра “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание SARS-CoV-2” (АКТИВ), по данным которого были изучены особенности течения COVID-19. В регистр АКТИВ включено 9364 пациента (возраст 59 (48-68) лет, 53% женщин). При опросе установлено, что при последующем наблюдении на сохраняющиеся симптомы указывали 56,5% пациентов через 3 месяца, 50,0% через 6 месяцев и 63,0% через 12 месяцев. Наиболее частыми жалобами были: одышка, слабость, повышение артериального давления (АД) и сердцебиение [3].

Отсроченные исходы COVID-19 изучены *Лукьяновым М. М. и др.* на данных регистра ТАРГЕТ-ВИП (проспекТивный госпитАльный РеГистр пациЕнТов с предполагаемой либо подтвержденной коронаВИрусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией) ($n=827$, возраст $58,0 \pm 14,8$ лет, 49% женщин). В течение $13,0 \pm 1,5$ месяцев после выписки из стационара регистрировались случаи

смерти, госпитализации, острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). За период наблюдения умерло 35 (4,2%) пациентов, причем 54% летальных исходов зарегистрированы в первые 3 месяца наблюдения, в т.ч. 31% - за первый месяц. Инфаркт миокарда перенесли 6 пациентов (0,73%), ОНМК – 4 пациента (0,48%), 142 (17%) пациентов были госпитализированы, 217 (26,2%) пациентов заболело ОРВИ. Возраст, пребывание в ОРИТ в остром периоде COVID-19 были статистически значимо ассоциированы с риском смерти от всех причин (отношение рисков на 1 год жизни = 1,085 и 6,98 соответственно. Более высокая вероятность ОРВИ была связана с более молодым возрастом (отношение шансов (ОШ) на 1 год жизни = 0,976; $p < 0,001$) и женским полом (ОШ = 1,414; $p = 0,03$) [8,10].

Таким образом, пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию, в течение длительного периода предъявляют разнообразные жалобы. Связь этих симптомов с COVID-19 (или сопутствующей патологией) нуждается в уточнении.

1.3 Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции

1.3.1 Пол, возраст, сопутствующие заболевания, лабораторные маркеры острого периода Covid-19 как предикторы сохранения постковидных симптомов

Kashif A. et al. провели исследование ($n=242$, 21% женщин). 8 из 11 изученных постковидных симптомов значительно чаще встречались у женщин по сравнению с мужчинами. К ним относились миалгии, снижение аппетита, головная боль, плохое настроение, тошнота / рвота, боль в груди, нарушения сна и утомляемость. Снижение аппетита ($p = 0,023$) и нарушения сна ($p = 0,004$) были значительно более распространенными в группе с сопутствующими заболеваниями [56]. Аналогичным образом, большая распространенность после перенесенного COVID-19 усталости, одышки и алопеции в исследовании *Xiong et al.* выявлена у женщин [108].

В исследовании *Yomogida K. et al.*, вероятность сохранения симптомов через 2 месяца после положительного результата теста на SARS-CoV-2 была также выше у женщин, более старших пациентов (40-54 лет против 25-39 лет) и пациентов с по крайней мере одним сопутствующим заболеванием. Кроме того, частота симптомов варьировала в зависимости от тяжести заболевания при постановке диагноза [110].

Связь сохраняющихся респираторных симптомов с возрастом показана и в исследовании *Lehmann A. et al* (n=135, средний возраст 49 лет). Через 85 (60-116) дней после COVID-19 наличие респираторных симптомов отмечали 58% пациентов. Не имели жалоб лишь 29% пациентов. Также отмечена меньшая вероятность сохранения постковидной симптоматики по мере увеличения срока наблюдения [59].

По данным регистра АКТИВ пациенты с сохраняющимися в постковидном периоде жалобами были старше, чем пациенты без жалоб (58 (49-67) и 52 (40-62) лет соответственно, $p < 0,001$), среди них было больше женщин, они чаще имели сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, ожирение, ИБС, ХСН, хроническая болезнь почек, СД 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), онкологические заболевания, анемия) [3].

Особенный интерес представляют исследования, сопоставляющие выраженность симптомов в постковидном периоде с показателями тяжести острого периода COVID-19.

Raman B. et al. в своей работе показали, что через 2-3 месяца после COVID-19 у 58 пациентов в сравнении с группой контроля из 30 сопоставимых по полу, возрасту и коморбидности участников статистически значимо чаще встречались жалобы на одышку (64% пациентов) и слабость (55%). Переносимость физических нагрузок, оцениваемая в ходе кардиопульмонального нагрузочного теста, была достоверно ниже у реконвалесцентов после COVID-19 в сравнении с группой контроля и коррелировала с уровнем лейкоцитов в остром периоде заболевания. В этом исследовании также отмечена большая в сравнении с

группой контроля распространенность депрессии (по самостоятельной оценке пациентами) и более выраженное снижение качества жизни [89].

В исследовании *Liang L. et al.* у 66 пациентов (возраст 41 ± 14 лет, 83% женщин) через 3 месяца после стационарного лечения по поводу COVID-19 вероятность наличия таких симптомов, как стеснение в груди и учащенное сердцебиение при физической нагрузке, коррелировала с выраженностью лимфопении в остром периоде заболевания ($r = -0,285$, $p = 0,027$; $r = -0,363$, $p = 0,004$, соответственно) [61].

Таким образом, в ряде исследований показана большая частота сохранения симптомов в постковидном периоде у женщин, а также связь их частоты и выраженности с возрастом и сопутствующими заболеваниями. Однако учитывая разнородность обследованных выборок необходимо уточнить эти взаимосвязи на отечественной популяции реконвалесцентов после перенесенного COVID-19.

1.3.2 Различия тяжести симптомов в постковидном периоде у пациентов, госпитализированных в остром периоде COVID-19 и лечившихся амбулаторно

В исследовании *Dennis A. et al.* ($n=201$, средний возраст 44 (от 21 до 71) лет, 71% женщин) спустя 141 (110-162) дней после коронавирусной инфекции не выявили статистически значимых различий между наличием и выраженностью сохраняющихся симптомов у госпитализированных и амбулаторных пациентов [38]. Аналогичные результаты были получены в исследовании, проведенном *Lehmann A. et al* [59].

Carvalho-Schneider C. et al., напротив, отмечают, что сохранение постковидных симптомов (в основном аносмия/дисгевзия, одышка и астения) в течение 30 и 60 дней в значительной степени связано с фактом госпитализации пациентов, отражающем тяжесть течения COVID-19. В исследование было включено 150 пациентов (средний возраст 49 ± 15 лет, 56% женщин) [32].

Maestre-Muñiz M. et al. при обследовании 587 пациентов (средний возраст 65,1 лет, 49,3% женщин), перенесших COVID-19 12 месяцев назад отметили

большую распространенность постковидных симптомов у пациентов, лечившихся в стационаре (45,3%) в сравнении с лечившимися амбулаторно (54,7%). О каких-либо клинических жалобах в течение года после перенесенного COVID-19 сообщали 84,5% выживших (90,1% госпитализированных и 80,4% амбулаторных, $p=0,002$). У 56,9% пациентов наличие симптомов можно было достаточно достоверно связать с перенесенным COVID-19 (66,8% и 49,5% соответственно, $p<0,001$). 46,5% пациентов жаловались на одышку (53,9% и 32,5% соответственно, $p<0,001$). 35,4% пациентов сообщили об усталости, а 18,6% - о мышечной слабости, причем частота этих симптомов у госпитализированных и амбулаторных пациентов статистически значимо не отличалась. 16% пациентов жаловались на миалгию (19,8% и 13,2% соответственно, $p=0,037$). 20,8% и 19,3% пациентов жаловались на провалы в памяти и бессонницу, чаще встречавшиеся среди госпитализированных пациентов (26,7% и 16,4%, $p=0,003$). 50,5% пациентов с головными болями сообщили, что страдают от повторяющихся эпизодов чаще, чем до заражения SARS-CoV-2, причем доля была выше среди пациентов, которые были госпитализированы (68,6% и 40,3%, $p=0,008$). Продолжительность желудочно-кишечных симптомов не имела различий в зависимости от тяжести течения COVID-19 и сохранялась у 9,5% пациентов через год после заражения. Постоянная боль в горле чаще встречалась среди госпитализированных (71,4% и 29,2%; $p=0,043$). Авторы также отмечают, что в ряде случаев после перенесенной коронавирусной инфекции отмечено ухудшение/обострение ранее существовавших сопутствующих заболеваний, а у части пациентов были зарегистрированы новые коморбидности (БА, ХОБЛ, СД, ХСН, артрит). Поскольку достоверно установить роль COVID-19 в формировании этих сопутствующих заболеваний крайне затруднительно, это может существенно влиять на интерпретацию имеющихся жалоб как проявлений собственно постковидного синдрома [67].

Таким образом, симптомы, снижающие качество жизни в постковидном периоде, могут длительно сохраняться не только у более тяжелых, госпитализированных, пациентов с COVID-19, но и при более легком

течении заболевания, при амбулаторном лечении.

1.3.3 Различия тяжести симптомов в постковидном периоде у пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и не проходивших

Пациенты, которым в связи с более тяжелым течением коронавирусной инфекции требуется госпитализация, также не представляют собой однородной группы. Среди них можно выделить наиболее тяжелую подгруппу пациентов, которым требуется пребывание в ОРИТ, в которой можно ожидать развития более тяжелых и длительных постковидных симптомов, в т.ч. из-за воздействия специфических, “реанимационных” факторов. Помимо большей частоты применения у них биологически активных препаратов для предотвращения цитокинового шторма, антибактериальных препаратов, пациенты с тяжелой формой COVID-19 могут неделями находиться в ОРИТ, в т.ч. на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Недостаток физических движений в дополнение к тяжелой инфекции и воспалению приводит к серьезной потере мышечной массы. Также поражаются дыхательные мышцы, что ослабляет дыхательную способность [24]. Легочная реабилитация, которая включает физические упражнения и рекомендации по лечению симптомов, включая одышку и посттравматическое стрессовое расстройство, имеет решающее значение для оказания помощи пациентам в полном выздоровлении. Чем раньше начиналась реабилитация и чем дольше она длилась, тем быстрее и лучше улучшалась способность пациентов ходить и дышать, а также увеличивалась мышечная масса [20].

Влияние нахождения пациентов в ОРИТ на сохранение у них симптомов в постковидном периоде изучено в ряде исследований.

Taboada M. et al. проанализировали данные 242 пациентов, перенесших COVID-19 (средний возраст 65,9 лет, 40,5% женщин). Через 6 месяцев после выписки были анкетированы 183 пациента (32 нуждались в пребывании в ОРИТ и

151 лечились в палате общего профиля (ПОП)). О снижении функционального статуса, измеренного по шкале PCFS («Post-COVID-19 Functional Status - Функциональный статус в постковидном периоде»), сообщали 47,5% пациентов (81,3% группы ОРИТ и 40,4% группы ПОП, $p < 0,001$) [100].

Sathyamurthy P. et al. провели исследование, в котором при опросе 279 пациентов (36,2% женщин) через 90 дней после COVID-19 кашель и одышка наблюдались статистически значимо чаще у пациентов с критической/тяжелой степенью тяжести в остром периоде заболевания в сравнении с пациентами с легкой/средней степенью тяжести, что также сопровождалось у них большей распространенностью депрессии [93].

В работе *Gautam N. et al.* обследованы 200 пациентов (средний возраст 56,5 лет, 37,5% женщин) через 4–7 месяцев после дебюта COVID-19. У 63% выявлена одышка (вероятность которой коррелировала с наличием коморбидности, остаточных радиологических изменений и нарушений вентиляционной функции легких), у 54% - слабость, у 38% - ограничение мобильности и у 37% - боль. Несмотря на более выраженное снижение нескольких показателей качества жизни у пациентов, которые во время лечения были интубированы, статистической значимости эти отличия не достигали [47].

Garrigues E. et al., изучавшие постковидные симптомы через (в среднем) 110 дней после выписки, напротив, не выявили статистически значимых отличий частоты наиболее распространенных симптомов (слабость (55%), одышка (42%), снижение памяти (34%), нарушения концентрации и сна (28% и 31%)) у пациентов, лечившихся в условиях ОРИТ и ПОП. При этом отмечено, что доля пациентов, возвратившихся к работе, была несколько ниже среди пациентов ОРИТ в сравнении с ПОП (46,7% против 77,5%, $P = 0,061$). Результаты можно объяснить особенностями дизайна исследования. В исследование было включено 120 пациентов, и только 24 из них проходили лечение в ОРИТ. Авторы отмечают, что пациенты ОРИТ были относительно нетяжелыми, так как они исследовали только тех, кто был туда переведен из отделения общего профиля, но не включили тех, кто был непосредственно госпитализирован в ОРИТ (таким

образом, соответствующие наиболее тяжелым формам). Другие ограничения исследования включают его одноцентровый характер и высокий процент недоступных для отсроченного контакта пациентов. Авторы отмечают, что результаты должны быть подтверждены в более крупных когортах, включая более тяжелых пациентов отделения интенсивной терапии [46].

Дальнейшая детализация тяжести пациентов с COVID-19 и выделение наиболее тяжелой подгруппы, находившихся на ИВЛ, также позволяет выявить параллели между характеристиками тяжести заболевания и состоянием в постковидном периоде. *Musheyev B. et al* исследовали после выписки 118 пациентов (32,2% женщин), находившихся во время лечения по поводу COVID-19 на ИВЛ. Было показано, что функциональный статус пациентов при выписке из больницы был закономерно связан с длительностью проведения ИВЛ [79].

В некоторых исследованиях у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, отмечается довольно высокая частота жалоб на депрессию и тревогу, что также может влиять на распространенность других, “соматических”, жалоб. Это необходимо учитывать при интерпретации субъективных характеристик течения постковидного периода и самочувствия пациентов. Однако очевидно, что имеющиеся у перенесших COVID-19 пациентов жалобы могут значительно снижать качество их жизни. Поэтому их распространенность, особенности и выраженность должны быть уточнены и сопоставлены с различными характеристиками пациентов, включая тяжесть перенесенной коронавирусной инфекции и коморбидность.

Резюмируя вышесказанное, можно сказать, что полученные к настоящему моменту данные о предикторах течения заболевания и исходов у больных с коронавирусной инфекцией, а также о распространенности, особенностях и предикторах постковидных симптомов неоднородны, что объясняется различиями в изученных популяциях пациентов и подходах к их оценке. Необходимо изучение этих аспектов в условиях отечественного здравоохранения. Это послужило основанием для разработки целей и задач нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы

«За период 13.04.2020-10.06.2020 в Федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (ЛРЦ) в связи с подозрением на коронавирусную инфекцию или с подтвержденным COVID-19 было пролечено 354 человека.

На первом (ретроспективном) этапе исследования из медицинской документации ретроспективно были собраны сведения о возрасте, поле, ИМТ, курении, дате начала COVID-19» [1], динамике лабораторных исследований (уровня креатинина, СРБ, ЛДГ, лейкоцитов, лимфоцитов, наличие/отсутствие верификации диагноза с помощью ПЦР, уровня сатурации, температуры тела, градации тяжести поражения легких по данным КТ 0-4, продолжительности интервала QT на электрокардиографии (ЭКГ), видах применявшейся лекарственной терапии, необходимости и сроках пребывания в ОРИТ, кислородной поддержки, в т.ч. ВПО, ИВЛ, продолжительности госпитализации и исходах.

Уровень сатурации, температура тела, лабораторные показатели, объем поражения легочной ткани по данным КТ и продолжительность интервала QT на ЭКГ оценивались в трех временных точках (при наличии) – в момент поступления в стационар, перед выпиской/смертью и на пике заболевания (наихудшее из зафиксированных значений параметра).

При сборе информации о некоторых сопутствующих заболеваниях и состояниях «наличие ИБС определялось по убедительным признакам перенесенного инфаркта миокарда, реваскуляризации, высокой предтестовой вероятности или верифицированному коронарному атеросклерозу; ХСН – по снижению фракции выброса левого желудочка менее 40% или при лабораторной верификации диагноза (повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида) до коронавирусной инфекции» [1].

Для анализа «не использовали данные четырех пациентов, которым COVID-19 был исключен по результатам наблюдения, и двух пациентов, госпитализированных в отдаленном периоде после перенесенной ранее коронавирусной инфекции. 14 пациентов скончались за время лечения в стационаре (в т.ч. один с исключенным COVID-19). В итоговую выборку вошли данные 348 пациентов» [1].

Поскольку в момент проведения исследования продолжали действовать ограничения, связанные с пандемией, затруднявшие передвижение пациентов по городу, их доступ в медицинские учреждения для обследования, для изучения их самочувствия в отсроченном периоде после выписки нам пришлось ограничиться лишь телефонными контактами.

В тот момент в медиа и медицинской литературе нарастало количество сообщений о многообразии, высокой распространенности и выраженности постковидных симптомов, нам было необходимо верифицировать эти сведения на нашей когорте пациентов, перенесших COVID-19.

На втором этапе, в качестве пилотного исследования «через 143 (131-154) дня после начала заболевания проведен телефонный опрос 195 (58,2%) выписанных пациентов» [1]. На основании литературных данных были выделены симптомы, наиболее часто выявлявшиеся у пациентов в постковидном периоде, которые были нами объединены в опросник. «Пациентов просили ответить (в формате “Да/Нет”) на вопрос о наличии у них следующих симптомов: одышка, чувство нехватки воздуха, чувство заложенности в груди, кашель, выделение мокроты, слабость, утомляемость, боль в груди, отсутствие обоняния, отсутствие или нарушение вкуса, снижение аппетита, боль в суставах, боль в мышцах, заложенность носа, отделяемое из носа, головная боль, головокружение, диарея, покраснение глаз, сухость глаз, повышение температуры тела, тревога, подавленное настроение, выпадение волос. Для дальнейшего анализа использовали частоту выявления конкретного симптома в выборке и количество имеющихся у одного пациента симптомов.

Также мы просили оценить общее состояние своего здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции по 100-балльной шкале.

На третьем этапе исследования, через 340 (325-351) дней после начала заболевания нами повторно опрошены 183 (54,6%) выписанных пациента (93,9% от опрошенных на первом этапе). Мы детализировали ответы на вопросы, попросив оценить пациентов выраженность каждого симптома по 10-балльной шкале» [1], аналогично шкале Борга или визуальным аналоговым шкалам (Таблица 1).

При дальнейшем анализе считали, что симптом наличествует, если пациент оценивал его выраженность ≥ 1 балла. Переход к этой, более чувствительной, методике, затруднял сопоставление распространенности симптомов на двух этапах телефонного опроса, но позволял оценить не только частоту, но и субъективную тяжесть каждого симптома.

«Для анализа также использовали количество имеющихся симптомов и сумму баллов, а также самооценку пациентом общего состояния своего здоровья до и после перенесенной COVID-19» [1] по 100-балльной шкале.

«Помимо умерших в стационаре из опросов были исключены пациенты с известным психическим расстройством или деменцией, проживающие в домах престарелых и отказавшиеся от телефонного опроса» [1].

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заседание от 22 марта 2021 г., протокол № 206.

Таблица 1 – Опросник оценки выраженности симптомов по шкале от одного до десяти. Ноль – симптом отсутствует, 10 – максимальная выраженность симптома

Одышка	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Чувство нехватки воздуха	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Чувство заложенности в груди	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Кашель сухой	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Кашель с выделением мокроты	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Слабость	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Утомляемость	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Боль в груди	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Отсутствие обоняния	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Отсутствие или нарушение вкуса	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Снижение аппетита	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Боль в суставах	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Боль в мышцах	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Заложенность носа	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Отделяемое из носа	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Головная боль	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Головокружение	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Диарея	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Покраснение глаз	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Сухость глаз	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Повышение температуры	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Тревога	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Депрессия, снижение настроения	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Выпадение волос	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2.2 Статистическая обработка данных

«Полученные результаты обрабатывались в программах Excel и Jamovi. Для описания непрерывных переменных использовалась медиана и интерквартильный размах, порядковых – среднее и стандартное отклонение. В случае неполных данных указано точное количество пациентов с известным значением параметра (n). Для сравнения независимых количественных переменных использовался метод Манна-Уитни (p_{MW}), качественных – метод χ^2 (p_{χ^2}), для сравнения зависимых переменных – метод Уилкоксона (p_W)» [1]. При многогрупповом сравнении использовали метод Краскелла-Уоллиса. Внутрибольничная и отдаленная выживаемость, а также риск наличия симптомов в отдаленном периоде оценивались методом Каплана-Майера» с оценкой статистической значимости по логранговому критерию (P_{LR}) и критерию Гехана (P_{Gehan}).

Построение прогностической модели вероятности наличия симптомов выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2N Найджелкерка, метрики качества - AUC (площадь под ROC-кривой).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Основные характеристики пациентов

Основные характеристики пациентов на трех этапах исследования представлены в Таблице 2. Необходимость в оксигенотерапии сохранялась в среднем 2,3 дня, продолжительность пребывания в ОРИТ составила 10 (5-13) дней, продолжительность ИВЛ - 9 (5-10) дней.

Таблица 2– Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

	Госпита- лизированы с COVID-19	1-й опрос	2-й опрос	P*
n	348	195	183	
Сроки опроса, день после дебюта COVID-19		143 (131-154)	340 (325-351)	
Возраст, лет	59 (49-70)	56 (45-65)	56 (45-65)	<0,001/<0,001
Количество (%) женщин	197 (57%)	105 (54%)	101 (55%)	0,056/0,22
ИМТ, кг/м ²	28 (25-32)	30 (26-33)	30 (26-33)	0,002/0,001
День болезни в момент госпитализации	8 (6-11)	9 (7-11)	9 (7-11)	0,002/0,018
Продолжительность госпитализации (койко-дней)	17 (14-20)	16 (13,5-19)	16 (13-19)	0,25/0,35
Количество (%) пациентов с “+” ПЦР	246 (71%)	138 (71,1%)	127 (69,8%)	0,79/0,73
Количество (%) пациентов, получавших лечение в ОРИТ	59 (17,0%)	29 (14,9%)	27 (14,8%)	0,22/0,23
Количество (%) пациентов, получавших оксигенотерапию	26 (7,5%)	14 (7,2%)	14 (7,7%)	0,36/0,24
Количество (%) пациентов, получавших ВПО	9 (2,6%)	5 (2,6%)	4 (2,2%)	0,87/0,53
Количество (%) пациентов, получавших ИВЛ	24 (6,7%)	10 (5,1%)	9 (4,9%)	0,14/0,12

* для сравнения прошедших 1-й/2-й опрос с основной выборкой госпитализированных

В Таблице 3 приведены сведения о распространенности изученных сопутствующих заболеваний в выборке на трех этапах исследования. Ни одного сопутствующего заболевания из изученных не имели 68 (19,5%) пациентов, одно – 127 (36,5%), два – 83 (23,9%), три – 46 (13,2%), четыре - 15 (4,3%), пять – 9 (2,6%). Вероятность наличия и количество сопутствующих заболеваний у мужчин

и женщин, а также у пациентов старше и младше медианы возраста статистически значимо не отличалось.

Таблица 3– Коморбидность пациентов, включенных в исследование

	Госпита- лизированы с COVID-19	1-й опрос	2-й опрос	P*
Ожирение	184 (53%)	121 (62,1%)	114 (62,3%)	<0,001/<0,001
Гипертоническая болезнь (ГБ)	149 (42,8%)	86 (44,1%)	82 (44,8%)	0,38/0,27
Сахарный диабет (СД)	44 (12,6%)	29 (14,9%)	28 (15,3%)	0,13/0,1
ИБС	27 (7,8%)	14 (7,2%)	14 (7,7%)	0,99/0,71
Фибрилляция предсердий (ФП)	18 (5,2%)	10 (5,1%)	8 (4,4%)	0,82/0,37
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	7 (2,0%)	3 (1,5%)	3 (1,6%)	0,94/0,81
Когнитивное снижение	16 (4,6%)	11 (5,6%)	11 (6,0%)	0,22/0,14
ОНМК	12 (3,5%)	5 (2,6%)	5 (2,7%)	0,38/0,54
Гипотиреоз (компенсированный)	22 (6,3%)	9 (4,6%)	9 (4,9%)	0,22/0,37
ХОБЛ или БА	12 (3,5%)	7 (3,6%)	7 (3,8%)	0,99/0,79
Активное онкологическое заболевание	45 (12,9%)	20 (10,3%)	19 (10,4%)	0,07/0,1
Лучевая терапия за последние 6 месяцев	22 (6%)	12 (6,2%)	11 (6,0%)	0,9/0,65
Химиотерапия за последние 6 месяцев	21 (6%)	12 (6,2%)	11 (6,0%)	0,7/0,83
Онкологическое заболевание в прошлом	9 (2,6%)	5 (2,6%)	5 (2,7%)	0,18/0,26
Количество сопутствующих заболеваний из изученных	1 (1-2), 1,5±1,2	1 (1-2) 1,6±1,2	1 (1-2) 1,6±1,2	0,059/0,03

* для сравнения прошедших 1-й/2-й опрос с основной выборкой госпитализированных

Наиболее распространенными коморбидностями были ожирение, гипертоническая болезнь и сахарный диабет. «Высокая частота онкологической коморбидности связана с тем, что 39 пациентов были переведены в ЛРЦ из другого лечебного учреждения, где получали химио- и/или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований» [1].

Пациенты без сопутствующих заболеваний и с их наличием оказались сопоставимы по исходным характеристикам: возрасту, полу, частоте курения. Статистически значимо в этих подгруппах отличался лишь ИМТ (25 (23-27) и 30

(26-33) кг/м²), $p < 0,001$, поскольку ожирение было одной из учитываемых коморбидностей.

5 пациентов (2,4%) были активными курильщиками, один пациент (0,5%) курил в прошлом.

Высокая частота применения гидроксихлорохина и азитромицина (Таблица 4) объясняется действовавшими во время первой волны пандемии клиническими рекомендациями. Напротив, широкое применение биологических препаратов (БП) - генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и блокаторов янус-киназ началось несколько позже, чем был закончен набор пациентов в наше исследование, что объясняет низкую частоту их использования в нашей выборке.

Таблица 4 – Частота применения изученных групп лекарственных препаратов в остром периоде COVID-19 у пациентов, включенных в исследование

	Госпита- лизирован ы с COVID-19	1-й опрос	2-й опрос	P*
Гидроксихлорохин (ГХХ)	260 (80%)	144 (77,8%)	134 (76,6%)	0,4/0,16
Азитромицин	233 (71%)	130 (70,3%)	121 (69,1%)	0,56/0,29
Антибиотики, кроме азитромицина	231 (80%)	134 (83,2%)	125 (82,8%)	0,13/0,23
Антибиотики, включая азитромицин	295 (95%)	178 (96,2%)	169 (96,6%)	0,14/0,09
Нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ)	267 (82%)	149 (81,4%)	140 (80,9%)	0,82/0,64
Лопинавир/ритонавир	10 (3,1%)	5 (2,7%)	5 (2,9%)	0,42/0,5
Глюкокортикостероиды (ГКС)	38 (12%)	23 (12,8%)	21 (12,4%)	0,45/0,65
Тоцилизумаб	21 (6%)	13 (7,0%)	10 (5,6%)	0,38/0,8
Сарилумаб	7 (2%)	3 (1,6%)	3 (1,7%)	0,39/0,5
Любой ГИБП	28 (9%)	16 (9%)	13 (7%)	0,77/0,54
Барицитиниб	13 (4%)	10 (5,3%)	9 (5,1%)	0,18/0,32
Любой БП	39 (12%)	25 (13%)	21 (12%)	0,25/0,89

* для сравнения прошедших 1-й/2-й опрос с основной выборкой госпитализированных

Опрошенные в сравнении с основной выборкой госпитализированных пациентов были младше, имели большие значения ИМТ и большее количество

сопутствующих заболеваний, а также поступали на большем сроке заболевания. По другим признакам опрошенные оказались репрезентативны по отношению к исходной выборке госпитализированных. «Возраст мужчин и женщин на трех этапах исследования статистически значимо не отличался» [1].

3.2 Показатели острого периода COVID-19

В момент госпитализации возраст пациентов ($n=348$) составил 58,9 (49-70) лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 96 лет. Среди них было 197 (57%) женщин и 151 мужчин (43%). Возраст мужчин и женщин статистически значимо не отличался, гистограмма распределения возраста представлена на Рисунке 1.

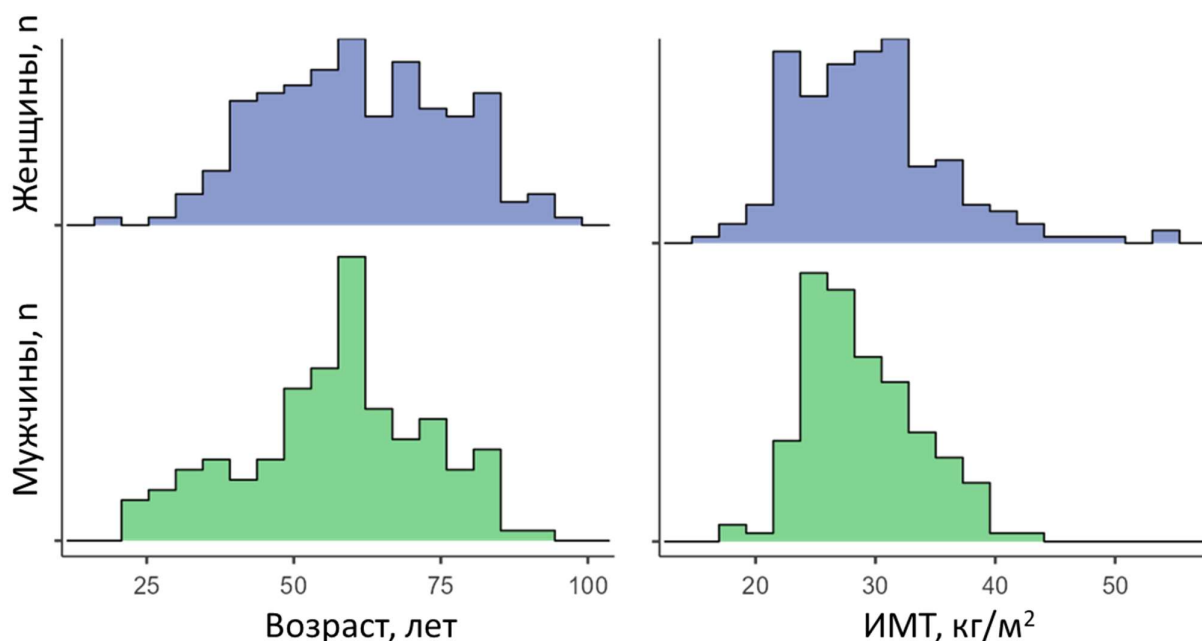


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу, возрасту и ИМТ

ИМТ в момент поступления в стационар составил 28,4 (24,9-32,1) кг/м². У 53% пациентов имелся значимый фактор риска неблагоприятного течения коронавирусной инфекции - ожирение. У 5 пациентов значения ИМТ соответствовали пониженному питанию/кахексии. Статистически значимых отличий ИМТ при разделении выборки по полу или медиане возраста не было (Рисунок 1).

Пациенты были госпитализированы на 8 (6-11) дни болезни. Статистически значимых отличий длительности заболевания к моменту госпитализации при разделении выборки по полу, медиане возраста или суммы баллов шкалы NEWS не было (Рисунок 2).

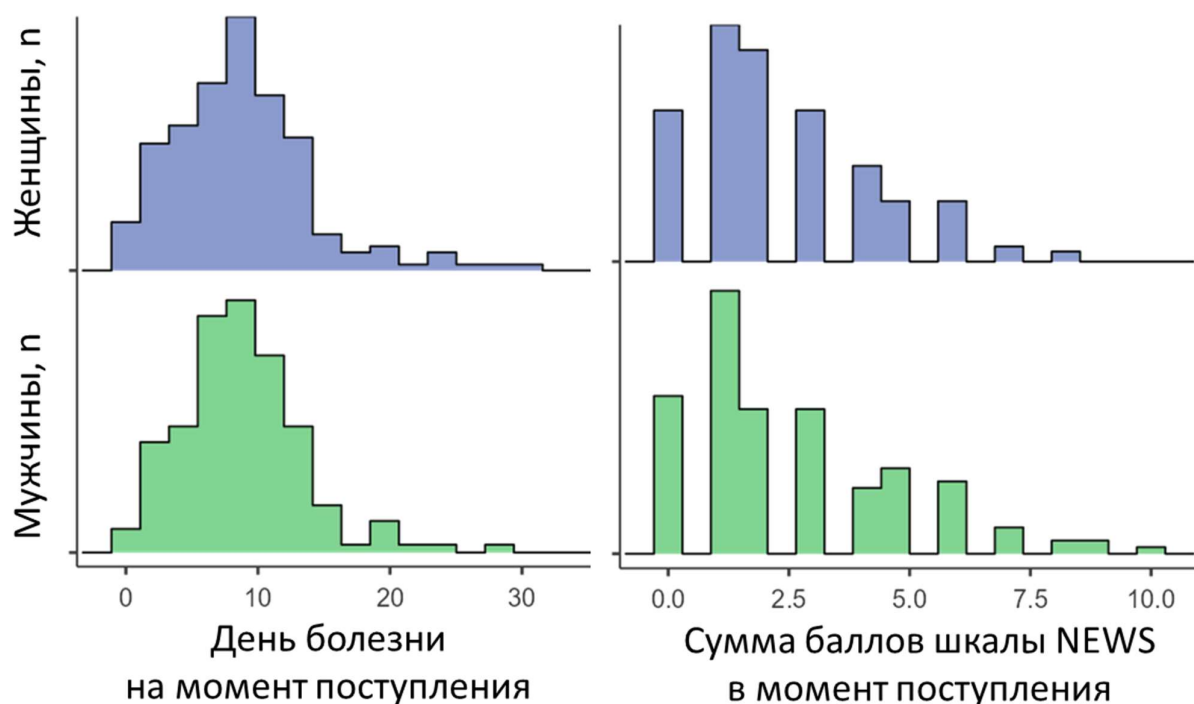


Рисунок 2 – Распределение пациентов по дням болезни, в которые они были госпитализированы, и клинической тяжести по шкале NEWS в момент госпитализации

Сумма баллов по шкале NEWS в момент поступления составила $2,5 \pm 2,1$. Необходимость госпитализации пациентов с небольшой клинической тяжестью течения коронавирусной инфекции определялась в основном коморбидностью и социальными показаниями. Ожидается, пациенты старше медианы возраста имели статистически значимо большие показатели по шкале NEWS, чем более молодые пациенты ($2,7 \pm 2,2$ и $2,2 \pm 1,9$ соответственно, $p=0,021$). Сумма баллов NEWS у мужчин и женщин статистически значимо не отличалась, как и при разделении выборки по медиане длительности болезни к моменту поступления (Рисунок 2). У пациентов, разделенных по медиане значений NEWS (<3 баллов и ≥ 3 баллов) оказалось сопоставимыми количество сопутствующих заболеваний и возраст.

Продолжительность госпитализации составила 17 (14-20) койко-дней, что в значительной части случаев определялось действовавшей на тот момент рекомендацией о возможности выписки пациента только после двукратного молекулярно-биологического подтверждения его санации от вируса.

Как видно из Таблицы 5, динамика некоторых клинических, лабораторных и инструментальных показателей пациентов, зафиксированных за время лечения стационаре, вполне закономерна и соответствует общепринятым представлениям о характеристиках течения COVID-19.

Таблица 5 –Некоторые из изученных показателей госпитализированных пациентов

Показатель	При поступлении	Наихудшее зарегистрированное значение	К моменту выписки/смерти
СРБ, мг/л	26 (6-66) (n=330)	49 (12-104)* (n=331)	4 (2-8)**+ (n=319)
ЛДГ, ЕД/л	407 (510-667) (n=328)	566 (446-735)* (n=327)	429 (348-526)**+ (n=275)
Креатинин, мкмоль/л	92 (76-108) (n=326)	97 (81-117)* (n=346)	
Лейкоциты, *10 ³ /мм ³	5,9 (4,6-7,7) (n=327)	Максимальное 7,3 (5,8-9,7)* Минимальное 4,8 (4,0-5,9)* (n=346)	
Лимфоциты, *10 ³ /мм ³	1,4 (0,9-1,8)		
Лимфоциты, %	23 (15-31) (n=239)	Максимальное 28 (21-35)* Минимальное 20 (11-30)* (n=239)	
Тромбоциты, *10 ³ /мм ³	190 (152-234) (n=327)	Максимальное 267 (222-331)* Минимальное 171 (133-207)* (n=346)	
Насыщение крови кислородом (SpO ₂), %	96 (94-97) (n=189)	93 (90-95)* (n=189)	97 (96-98)**+ (n=187)
Температура тела, °C	36,9 (36,5-37,7) (n=190)	37, 4 (36,9-38,2)* (n=188)	36,4 (36,2-36,5)**+ (n=190)
Продолжительность интервала QT, мсек	438 (425-454) (n=324)		435 (422-453) (n=217)

* P_w<0,001 для сравнений исходного и пикового показателя

** P_w<0,001 для сравнений пикового и последнего показателя

+ P_w<0,001 для сравнений исходного и последнего показателя

Продолжительность интервала QT на ЭКГ, несмотря на широкое применение препаратов, потенциально влияющих на этот показатель, статистически значимо не изменилась. При исследовании влияния изученных групп лекарственных препаратов на продолжительность интервала QT статистически значимые отличия зафиксированы только в подгруппах пациентов, получавших и не получавших антибиотики (кроме азитромицина), что можно было бы объяснить использованием фторхинолонов и других макролидов для борьбы с бактериальными осложнениями COVID-19. Значения этого показателя соответственно составили исходно 440 (426-457) и 437 (424-454) мсек ($p=0,66$), а последнее зафиксированное - 448 (428-474) и 435 (418-451) мсек ($p=0,028$), однако динамика продолжительности интервала QT в этих подгруппах при расчете по Уилкоксоу не была статистически значимой.

Проанализированы данные «962 исследований КТ органов грудной клетки, из которых 867 проведено в ЛРЦ, 95 - в других лечебных учреждениях до госпитализации в ЛРЦ. Медиана и интерквартильный размах частоты проведения КТ на одного пациента составили 3 (2-3). У 25 больных было проведено только одно исследование. Первое КТ исследование проводилось пациентам на 8 (5-11) день болезни. Первое и последнее проведенные исследования разделяли 13 (9-17) дней.

У 13 пациентов при поступлении не было признаков пневмонии при КТ, у двух из них появление воспалительных очагов в легких зафиксировано при динамическом наблюдении.

Частота различных оценок вероятности COVID-19 по классификации CO-RADS (стандартизированная система классификации пациентов с подозрением на инфицирование коронавирусом COVID-19) по данным первой проведенной КТ у больных с хотя бы одним положительным результатом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 и у пациентов, не имевших ни одного положительного анализа из серии, статистически значимо не отличалась (5 (4-5) и 5 (4-5) соответственно, $p_{\text{MW}}=0,4$, $p_{\text{X}^2}=0,24$). Медианы и распределение градаций тяжести поражения при первом КТ

и на пике заболевания у пациентов с положительными и отрицательными результатами ПЦР также статистически значимо не отличались» [2].

Распределение градации объема поражения легочной ткани по данным КТ представлено на Рисунке 3, средние значения этого показателя при поступлении, на пике заболевания и перед выпиской/смертью составили соответственно $1,9 \pm 0,9$, $2,2 \pm 1,0$ и $1,8 \pm 0,9$, $p < 0,05$ для трех динамических сопоставлений).

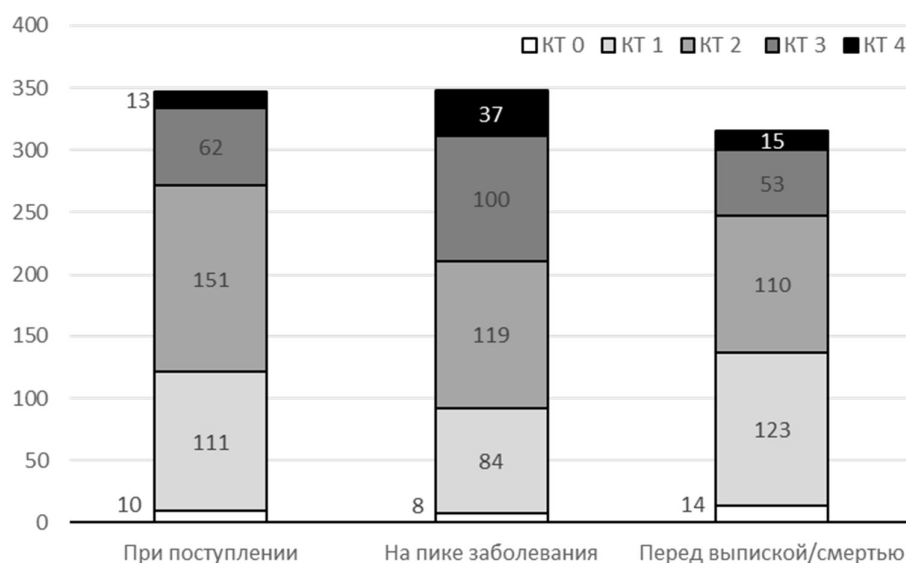


Рисунок 3 – Распределение градации объема поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении, на пике заболевания и перед выпиской/смертью

«Интересной представляется динамика распределения тяжести легочного повреждения, оцениваемого с помощью КТ, у наблюдавшихся пациентов по мере развития заболевания. На Рисунке 4 заметна тенденция к нарастанию объема поражения с первого по десятые дни болезни. Начиная с третьей недели болезни, объем поражения несколько снижается. Количество исследований, проведенных в более отдаленном от начала заболевания периоде, было очень небольшим, что обуславливало широкий разброс объема и особенностей поражения легочной ткани и не позволяло однозначно судить о динамике процесса. Продолжительность сохранения рентгенологических изменений, их связь с качеством и продолжительностью жизни пациентов, перенесших COVID-19, еще предстоит выяснить в ходе длительных наблюдательных исследований» [2].

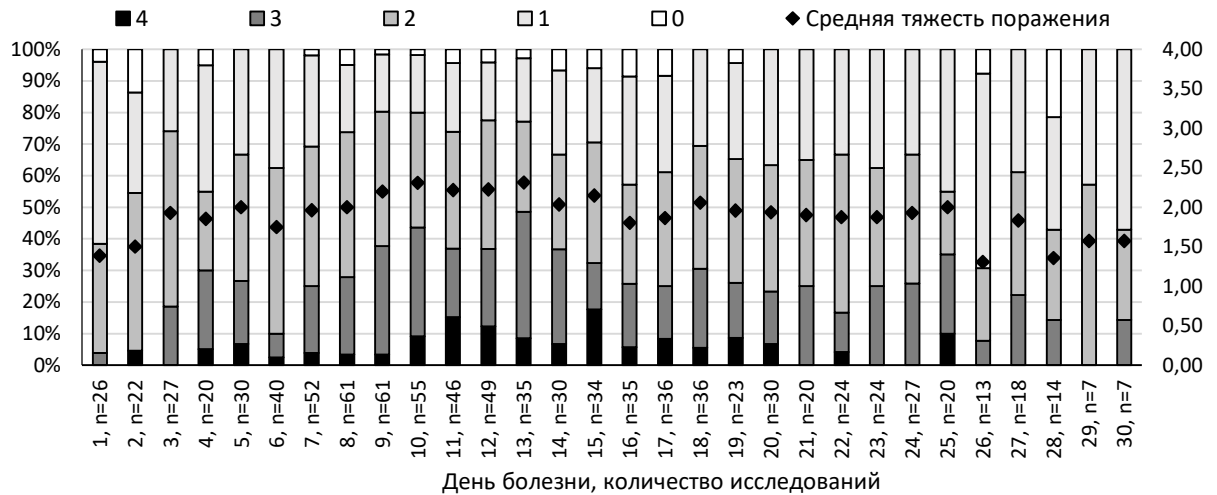


Рисунок 4 – Доля больных с различной тяжестью поражения легких по данным КТ по дням болезни (КТ 0-4, ось значений слева). Маркерами обозначены средние значения тяжести поражения, зафиксированных на определенный день болезни (ось значений справа)

Градация поражения легочной ткани у женщин и мужчин составила соответственно 2 (1-2) и 2 (1-3), $p_{MW}=0,3$ при первом исследовании (Рисунок 5) и 2 (1-3) и 2 (2-3), $p_{MW}=0,004$ на пике заболевания.

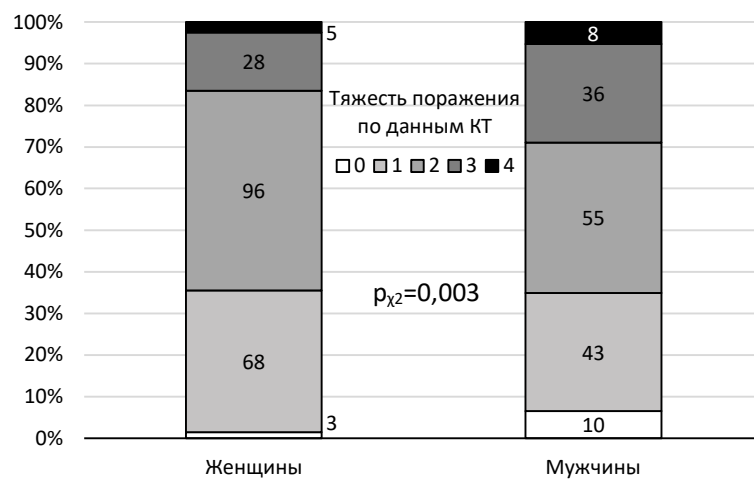


Рисунок 5– Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у мужчин и женщин

«У пациентов старше медианы возраста в сравнении с более молодыми в момент поступления градация тяжести поражения легочной паренхимы значимо не отличалась (2 (1-2) и 2 (1-2), $p_{MW}=0,056$), но на пике заболевания была статистически значимо выше (2 (2-3) и 2 (1-3), $p_{MW}=0,003$).

Среди пациентов с ИМТ больше медианы значений доля более тяжелых поражений легочной ткани в момент поступления была статистически значимо большей, чем у пациентов с меньшим ИМТ (Рисунок 6), градация поражения отличалась статистически, но не клинически значимо (2 (1-2) и 2 (1-2) соответственно, $p_{MW}=0,021$). Тяжесть поражения на пике заболевания в этих подгруппах статистически значимо не отличалась ($p_{\chi^2}=0,75$).

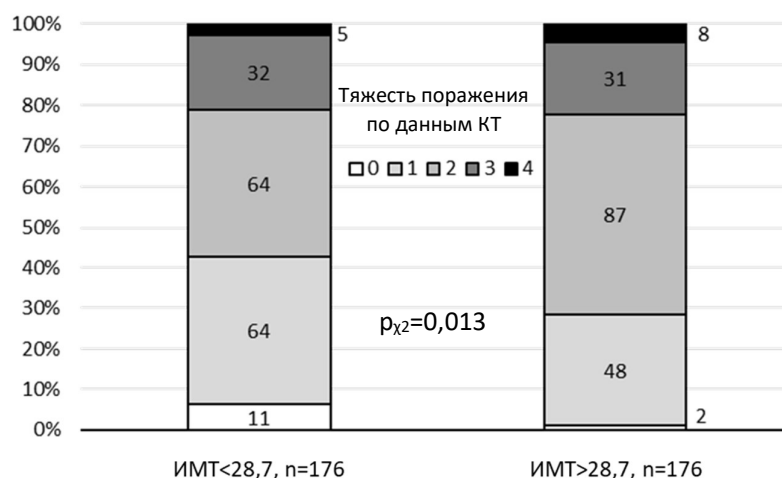


Рисунок 6 –Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у пациентов, имевших индекс массы тела больше или меньше медианы значений

Как видно из Рисунка 7, более тяжелые пациенты, с суммой баллов по шкале NEWS 4-10, чаще имели бóльший объем поражения легких, чем более легкие больные, с суммой баллов 0-3, как при поступлении в стационар (градация поражения 2 (2-3) и 2 (1-2) соответственно, $p_{MW}<0,001$), так и на пике заболевания (3 (2-3) и 2 (1-3) соответственно, $p_{MW}<0,001$). При этом у 60% клинически

стабильных и малосимптомных пациентов в момент госпитализации объем поражения превышал 25%, достигая у некоторых из них степени КТ4.

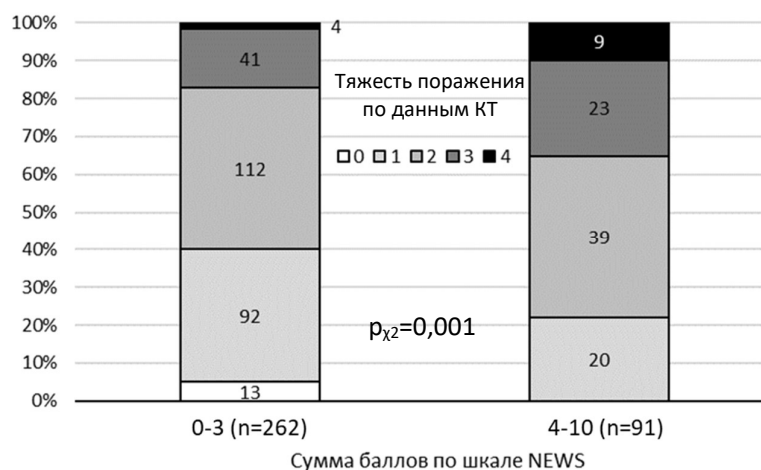


Рисунок 7 – Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у пациентов, имевших сумму баллов по шкале NEWS 0-3 и 4-10

Доля пациентов с большим объемом поражения легочной ткани была статистически значимо выше среди больных с СД, чем без него (Рисунок 8). Градация тяжести поражения в момент поступления составила 2 (2-3) и 2 (1-2), $p_{MW}=0,003$; на пике заболевания – 2 (2-3) и 2 (1-3), $p_{MW}=0,037$ соответственно.

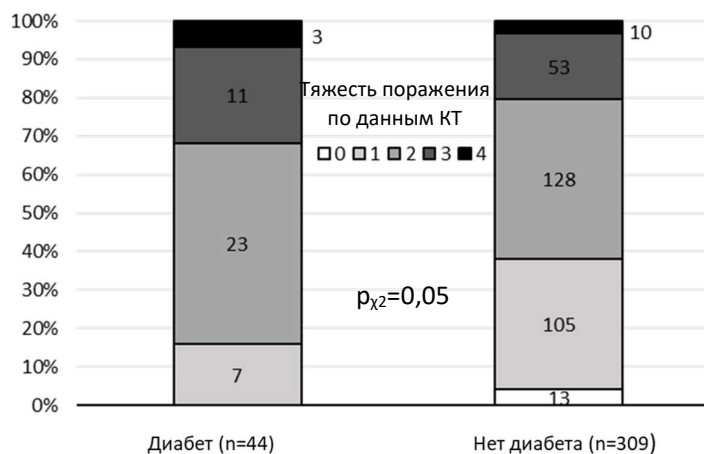
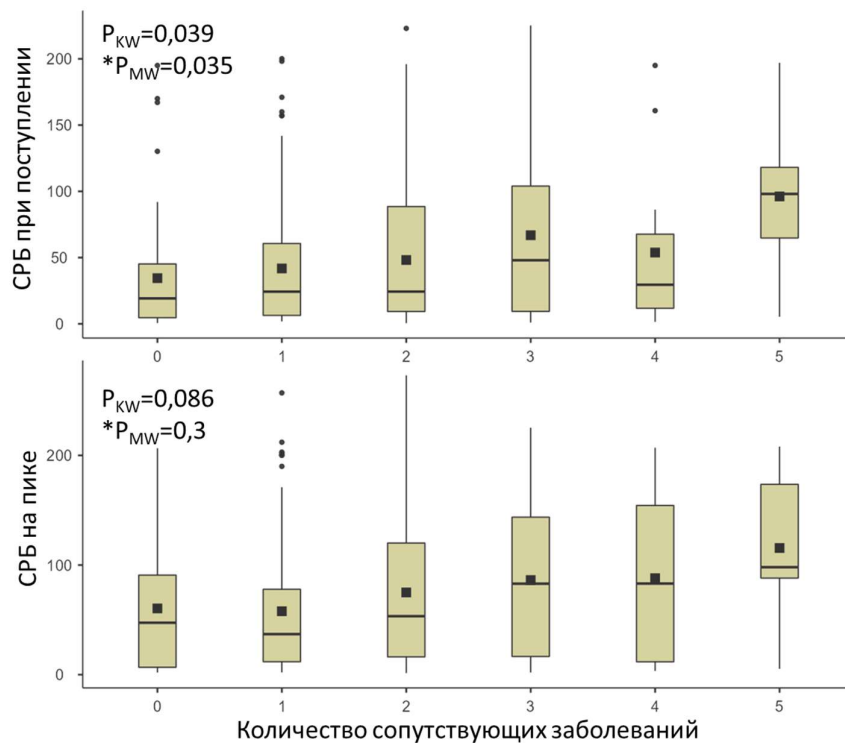


Рисунок 8 – Распределение тяжести поражения легочной ткани по данным КТ в момент госпитализации у пациентов с и без сахарного диабета

Как при госпитализации, так и на пике заболевания, не наблюдалось статистически значимых отличий градации поражения и их распределения при разделении пациентов по наличию или отсутствию ХОБЛ» [2], ГБ, ИБС, ХСН, перенесенного инсульта, когнитивного снижения, активного «онкологического заболевания и медиане длительности течения COVID-19 к моменту поступления» [2].

Количество сопутствующих заболеваний у пациентов с различной градацией легочного поражения по данным КТ на трех этапах заболевания статистически значимо не отличалось, как при сравнении пяти градаций (КТ 0-4) методом Краскелла-Уоллиса, так и при попарном сопоставлении групп с большей (КТ 3-4) и меньшей (КТ 0-2) градациями.

У пациентов без сопутствующих заболеваний и с их наличием из показателей острого периода статистически значимо отличались лишь сатурация в момент поступления (97 (95-97) и 95 (93-97) %), $p=0,002$ и уровень СРБ при поступлении (19 (5-45) и 27 (8-76)), $p=0,035$ (Рисунок 9). Сумма баллов по шкале NEWS, частота верификации коронавирусной этиологии заболевания методом ПЦР, день болезни на момент поступления, температура тела, продолжительность интервала QT на ЭКГ, градация легочного поражения по КТ, уровни лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, ЛДГ, креатинина, частота применения изученных групп лекарственных препаратов и продолжительность госпитализации в этих подгруппах оказались сопоставимы.

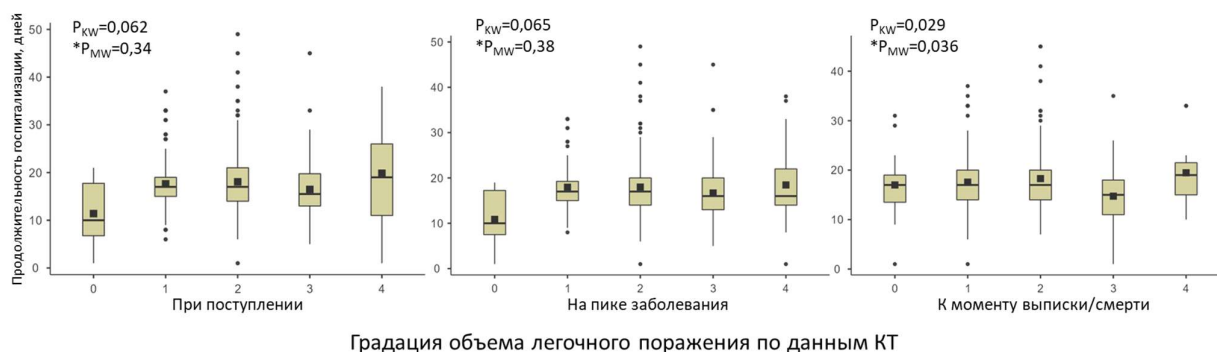


* - для сравнений уровня CRБ у пациентов с и без сопутствующих заболеваний

Рисунок 9 – Уровень CRБ при поступлении и на пике заболевания у пациентов с различным количеством сопутствующих заболеваний

Продолжительность госпитализации не отличалась статистически значимо у пациентов, разделенных по полу, медиане возраста, суммы баллов шкалы NEWS при поступлении, срока болезни к моменту госпитализации, температуры тела, изученных лабораторных показателей. При этом большая продолжительность лечения в стационаре была у пациентов с уровнем сатурации при поступлении (но не на пике заболевания) ниже медианы значений (17 (14-21) и 16 (13-18) к.дн., $p=0,003$).

Большой объем легочного поражения по данным КТ был связан с большей продолжительностью госпитализации, однако статистически значимой эта связь была только для данных КТ перед выпиской/смертью (Рисунок 10).



* - для сравнений продолжительности госпитализации у пациентов с КТ 0-2 и КТ 3-4

Рисунок 10 – Продолжительность госпитализации у пациентов с различным объемом поражения легочной ткани на разных этапах нахождения в стационаре

Изученные группы применявшихся лекарственных препаратов не были связаны с продолжительностью госпитализации, за исключением антибиотиков (не включая азитромицин). Пациенты, которым они назначались, провели в стационаре больше времени, в сравнении с теми, кто их не получал (17 (14-21) и 16 (13-18) к.дн., $p=0,017$), что можно объяснить развитием у них бактериальных осложнений коронавирусной инфекции.

Пациенты с гипертонической болезнью проводили в стационаре больше времени, чем пациенты без нее (17 (15-21) и 16 (13-19) к.дн., $p=0,005$). Другие сопутствующие заболевания из изученных с продолжительностью госпитализации не были связаны статистически значимо. Принципиальное наличие любой коморбидности ассоциировалось с несколько большей продолжительностью лечения в стационаре (17 (14-20) и 16 (13-18) к.дн., $p=0,067$).

За время болезни хотя бы один положительный тест ПЦР на РНК (рибонуклеиновая кислота) SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке выявлен у 246 (71%) пациентов, у 100 пациентов (28,9%) диагноз коронавирусной инфекции был установлен на основании клинических, лабораторных и инструментальных данных. Эти подгруппы пациентов оказались сопоставимы по полу, возрасту, тяжести по шкале NEWS, курению, наличию, количеству и виду сопутствующих

заболеваний, продолжительности госпитализации, объему поражения легочной ткани по КТ, сатурации. Пациенты с наличием положительного ПЦР-теста имели большие значения ИМТ (29 (25-33) и 27 (25-30) кг/м², $p=0,019$), поступали в стационар на меньшем сроке с начала симптомов (8 (5-10) и 9 (6-12) дней, $p=0,038$), имели большие значения максимальной зафиксированной в стационаре температуры тела (37,6 (37,0-38,5) 37,1 (36,7-37,9) °C, $p=0,005$). Из лабораторных показателей статистически в этих подгруппах отличались максимальные зафиксированные уровни ЛДГ (594 (445-759) и 530 (453-630) ЕД/л, $p=0,029$), уровень тромбоцитов при поступлении (187 (150-226) и 203 (168-267) $\cdot 10^3/\text{мм}^3$, $p=0,004$), минимальный зафиксированный уровень тромбоцитов (162 (129-201) и 190 (154-233) $\cdot 10^3/\text{мм}^3$, $p<0,001$). У пациентов с молекулярно-биологическим подтверждением коронавирусной этиологии заболевания чаще применяли БП (14,9 и 3,3%, $p=0,003$), в основном за счет тоцилизумаба (8,1 и 2,2%, $p=0,05$), хотя они реже требовали лечения в условиях ОРИТ (13,8 и 24,0%, $p=0,022$) и проведения ВПО (1,2 и 5,0%, $p=0,034$). Частота перенесенных и активных онкологических заболеваний в этих подгруппах была сопоставима, однако пациенты с положительным ПЦР-тестом чаще получали лучевую (8,1 и 2,0%, $p=0,034$) и химиотерапию (7,7 и 2,2%, $p=0,043$) за последние 6 месяцев, что было связано с тем, что они были переведены в ЛРЦ из специализированного лечебного учреждения на основании положительного ПЦР-теста.

На Рисунке 11 представлено распределение количества проведенных ПЦР тестов по дням госпитализации с указанием доли положительных проб. Как видно, доля положительных тестов закономерно снижается к третьей неделе болезни. Некоторое повышение этого показателя после 25-го дня может быть объяснено небольшим количеством пациентов, у которых к этому сроку сохранялась потребность в стационарном лечении, и, соответственно, небольшим количеством проведенных в это время тестов. Нельзя исключать и внутрибольничное инфицирование COVID-19 пациентов, исходно госпитализированных со сходной клинической картиной, вызванной другим агентом.

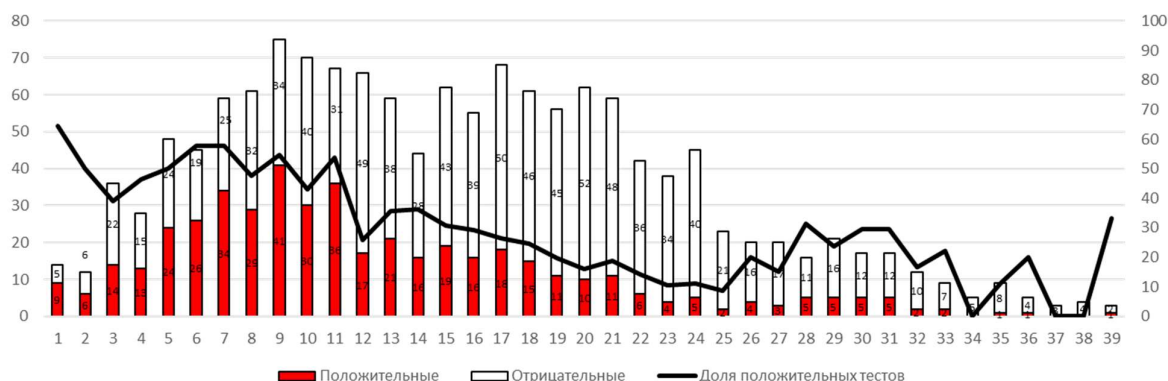


Рисунок 11 – Количество и результаты тестов ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (левая вертикальная ось) и доля положительных тестов (правая вертикальная ось) в различные сроки стационарного лечения

Таким образом, сплошная выборка больных, проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 в ЛРЦ в период первой волны пандемии, оказалась сбалансированной по полу и включала пациентов различных возрастов с широким диапазоном сроков заболевания и тяжести его течения по клиническим, лабораторным и инструментальным показателям, а также коморбидности. Доля пациентов с коронавирусной этиологией заболевания, подтвержденной методом ПЦР оказалась достаточно высока – 71%. Это позволяло говорить о репрезентативности полученных при дальнейшем анализе результатов.

3.3 Предикторы внутрибольничной летальности

За время лечения в стационаре скончалось 2 женщины (1%) и 11 мужчин (7,3%), ($p=0,002$).

ИМТ, частота курения, частота верификации коронавирусной этиологии заболевания методом ПЦР, значения интервала QT на ЭКГ у умерших и выживших оказались сопоставимы. Выжившие поступали на несколько больших сроках болезни, чем умершие в стационаре (8 (6-11) и 7 (5-8) день болезни соответственно, $p=0,085$), а также имели несколько меньшую продолжительность госпитализации (16 (14-20) и 19 (15-22) койко-дней, $p=0,29$).

Доля мужчин была статистически значимо выше среди умерших, чем среди выживших (85 и 42%, $p=0,002$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера при разделении выборки по полу расходились статистически значимо (Рисунок 12 А).

Умершие пациенты были старше, чем выжившие (64,2 (59,8-78,1) и 58,5 (48,9-69,9) лет, $p=0,065$). Для пациентов младше и старше медианы возраста внутрибольничная летальность составила соответственно 1,2 и 6,2%, $p=0,013$ (Рисунок 12Б).

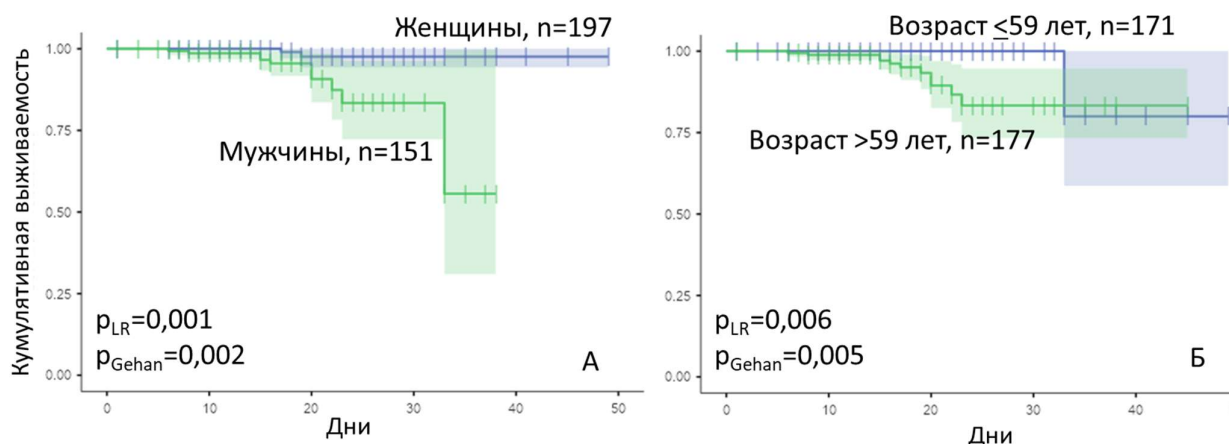


Рисунок 12 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по полу (А) и медиане возраста (Б). Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал

Сумма баллов по шкале NEWS при поступлении была статистически значимо выше у пациентов, скончавшихся во время госпитализации, чем у выживших (6 (3-6) и 2 (1-3), $p<0,001$). Внутрибольничная летальность составила

для пациентов с суммой баллов по шкале NEWS при поступлении <3 и ≥ 3 – 1,0 и 7,7%, $p=0,001$ (Рисунок 13А).

Принципиальное наличие любой коморбидности, количество сопутствующих заболеваний и каждое из них по отдельности, включая ожирение и ИБС, не были связаны с внутрибольничным прогнозом статистически значимо, за исключением ХСН. Внутрибольничная летальность для пациентов без и с ХСН составила 3,2 и 28,6%, $p<0,001$ (Рисунок 13Б).

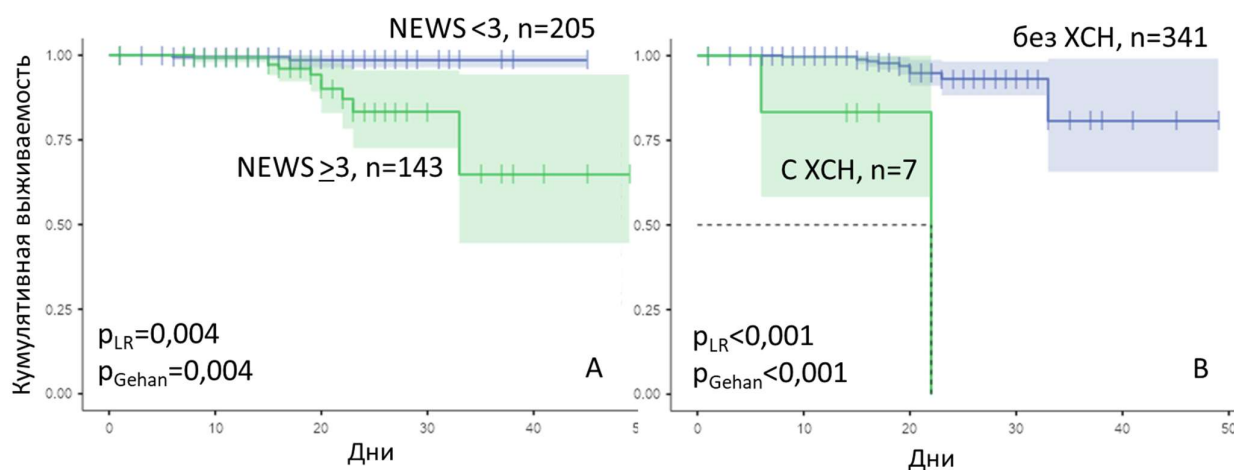


Рисунок 13 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане суммы баллов шкалы NEWS (А) и наличию и отсутствию ХСН (Б).

Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал

Сатурация была статистически значимо ниже у умерших, чем у выживших (при поступлении 86 (80-92,5) и 96 (94-97)%, $p<0,001$, минимальное зарегистрированное значение - 81 (77-85) и 93 (91-95)%, $p<0,001$), однако кривые выживаемости расходились статистически значимо только при разделении выборки по медиане минимального зафиксированного значения SpO_2 (Рисунок 14).

Температура тела у умерших в стационаре была выше, чем у выживших (при поступлении 37,2 (36,9-38,4) и 36,8 (36,5-37,6) °C, $p=0,17$, максимальное зафиксированное значение 39 (37,2-39,7) и 37,4 (36,9-38,2) °C, $p=0,012$), однако

при разделении выборки по медианам этих значений кривые Каплана-Мейера расходились статистически незначимо.

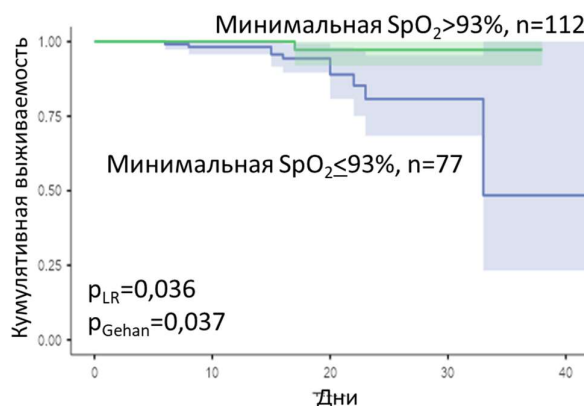


Рисунок 14 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане минимальных зафиксированных значений сатурации. Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал

Из изученных лабораторных показателей у умерших и выживших статистически значимо также отличались максимальный зафиксированный (но не при поступлении) уровень лейкоцитов (14,1 (10,2-17,8) и 7,2 (5,8-9,5) $\cdot 10^3/\text{мм}^3$, $p < 0,001$), абсолютное и относительное количество лимфоцитов при поступлении (0,7 (0,55-1,1) и 1,4 (0,955-1,8) $\cdot 10^3/\text{мм}^3$, $p = 0,002$; 18 (10-23) и 23 (15,3-31,8)%, $p = 0,009$), а также минимальное зафиксированное значение относительной лимфопении (5 (4-7) и 20 (12-30)%, $p < 0,001$).

Разделение выборки по медианам значений этих показателей приводило к статистически значимому расхождению кривых кумулятивной внутрибольничной выживаемости (Рисунок 15).

Количество тромбоцитов также было более низким у умерших, чем у выживших, как в момент поступления, так и минимальное зафиксированное значение (127 (90-186) и 191 (154-234), $p = 0,007$; 72 (50-125) и 173 (136-208), $p < 0,001$). Уровень тромбоцитов у пациентов, получавших и не получавших гепарин и НМГ статистически значимо не отличался.

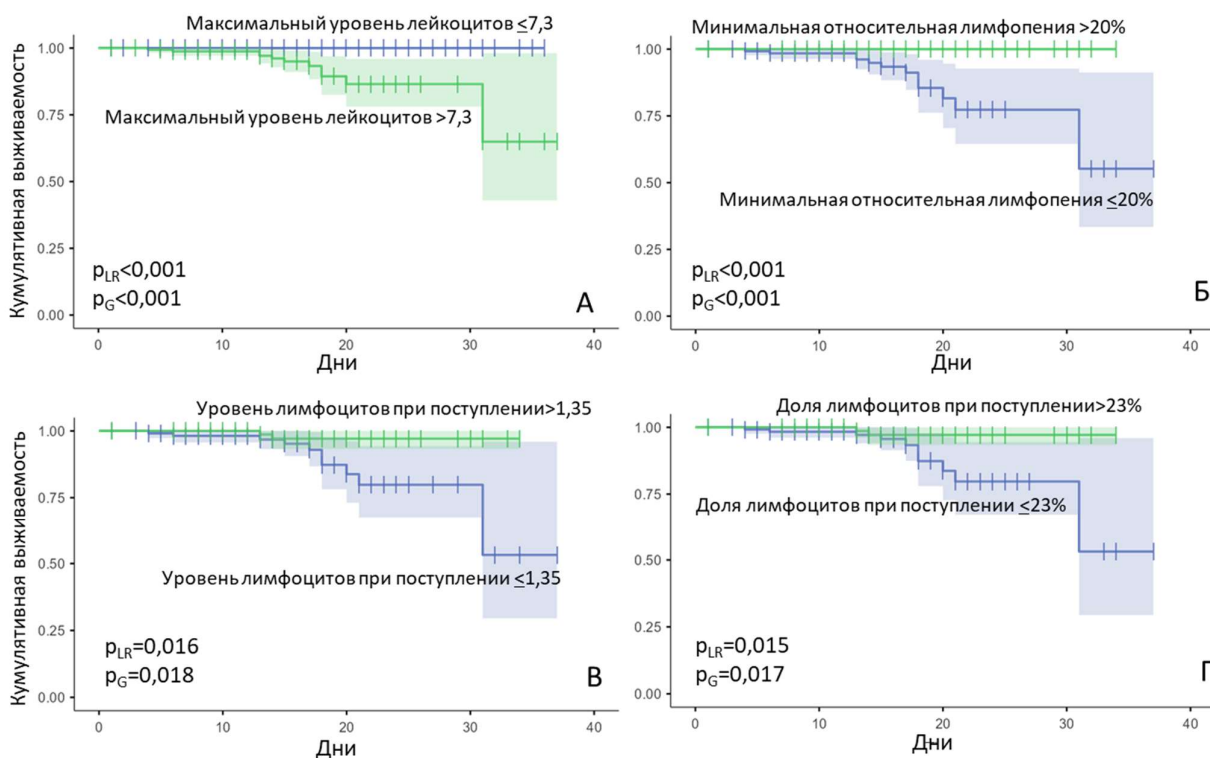


Рисунок 15 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане максимального зафиксированного уровня лейкоцитов (А), медиане минимальных зафиксированных значений относительной лимфопении (Б), медианам уровня (В) и доли (Г) лимфоцитов при поступлении. Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал

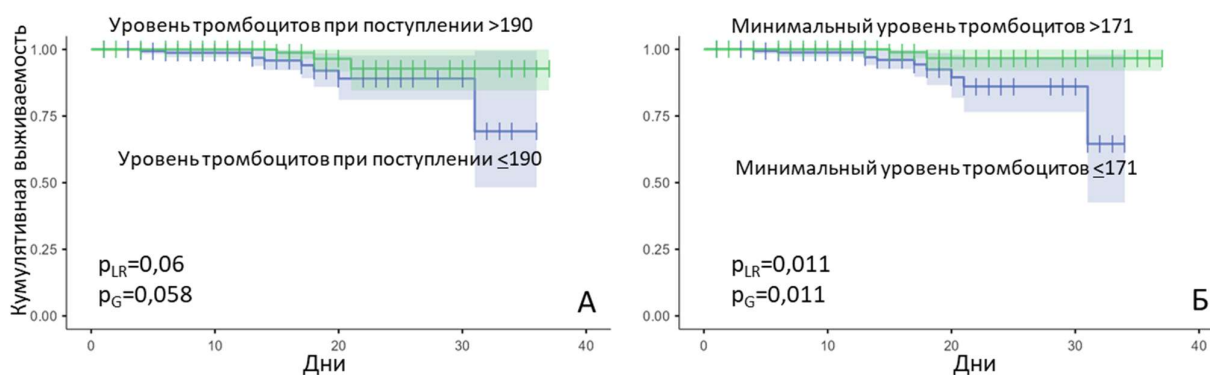


Рисунок 16 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медианам уровня тромбоцитов при поступлении (А) и минимального зафиксированного (Б). Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал

Кумулятивная выживаемость отличалась статистически значимо только при разделении выборки по медиане минимального уровня тромбоцитов, но не их уровня при поступлении (Рисунок 16).

У умерших в стационаре концентрация креатинина была выше, чем у выживших, как при поступлении 101 (85-126) и 92 (75-107) мкМ/л, $p=0,068$), так и максимальный зарегистрированный уровень (172 (107-336) и 96 (81-116) мкМ/л, $p<0,001$), кривые выживаемости расходились статистически значимо при разделении выборки по медиане максимального зафиксированного за время госпитализации уровня креатинина (Рисунок 17).

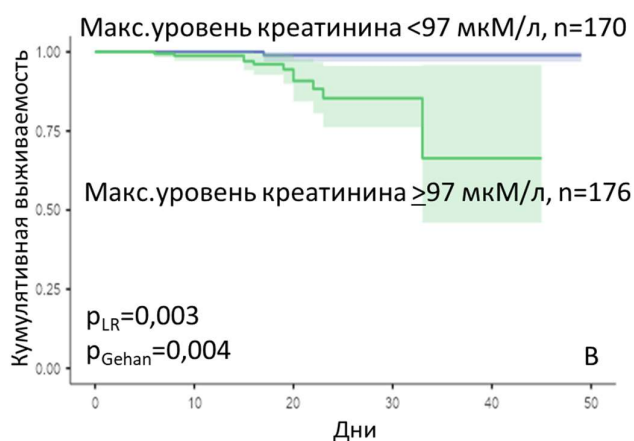


Рисунок 17 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане максимального зафиксированного значения креатинина. Цветные зоны отражают 95% ДИ

Выраженность лабораторных признаков воспаления была выше у умерших, чем у выживших: СРБ при поступлении 73 (49-102) и 25 (6-64) мг/л, $p=0,002$, на пике заболевания – 191 (124-203) и 47 (11-97) мг/л, $p<0,001$; ЛДГ при поступлении 931 (675-1131) и 503 (404-653) Ед/л, $p<0,001$, на пике заболевания – 1589 (1155-1712) и 556 (444-707) Ед/л, $p<0,001$; При разделении выборки по медиане значений уровней СРБ и ЛДГ (как в момент поступления в стационар, так и на пике заболевания), внутрибольничная летальность также отличалась статистически значимо (Рисунок 18).

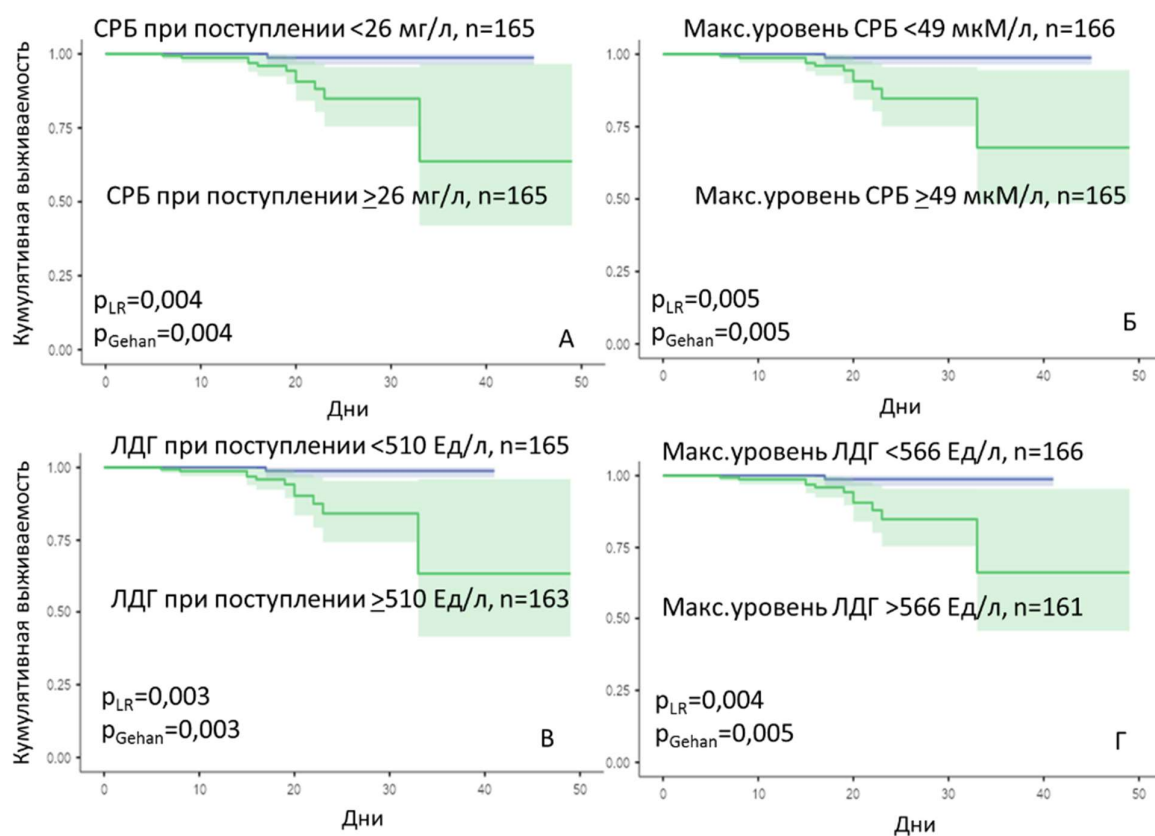


Рисунок 18 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане уровня СРБ при поступлении (А), максимального зарегистрированного уровня СРБ (Б), уровня ЛДГ при поступлении (В), максимального уровня ЛДГ (Г). Цветные зоны отражают 95% ДИ

Градация объема поражения легочной ткани по данным КТ у умерших пациентов была больше, чем у выживших (2 (2-3) и 2 (1-2), $p=0,065$ при поступлении, 4 (4-4) и 2 (1-3), $p<0,001$ на пике заболевания). Кривые выживаемости при разделении выборки по градациям объема легочного поражения расходились статистически значимо, в т.ч. при разбиении выборки на две подгруппы по медиане градации объема поражения (КТ0-2 и КТ3-4, Рисунок 19). При разделении выборки на подгруппы пациентов без рентгенологических признаков пневмонии и с любой градацией легочного поражения (КТ0 и КТ1-4) статистическая значимость отличий наблюдалась только для результатов исследования, проведенного при поступлении в стационар ($pG=0,033$, $pLR=0,03$),

а в подгруппах КТ0-3 и КТ4 – для исследования на пике заболевания ($p_G < 0,001$, $p_{LR} < 0,001$).

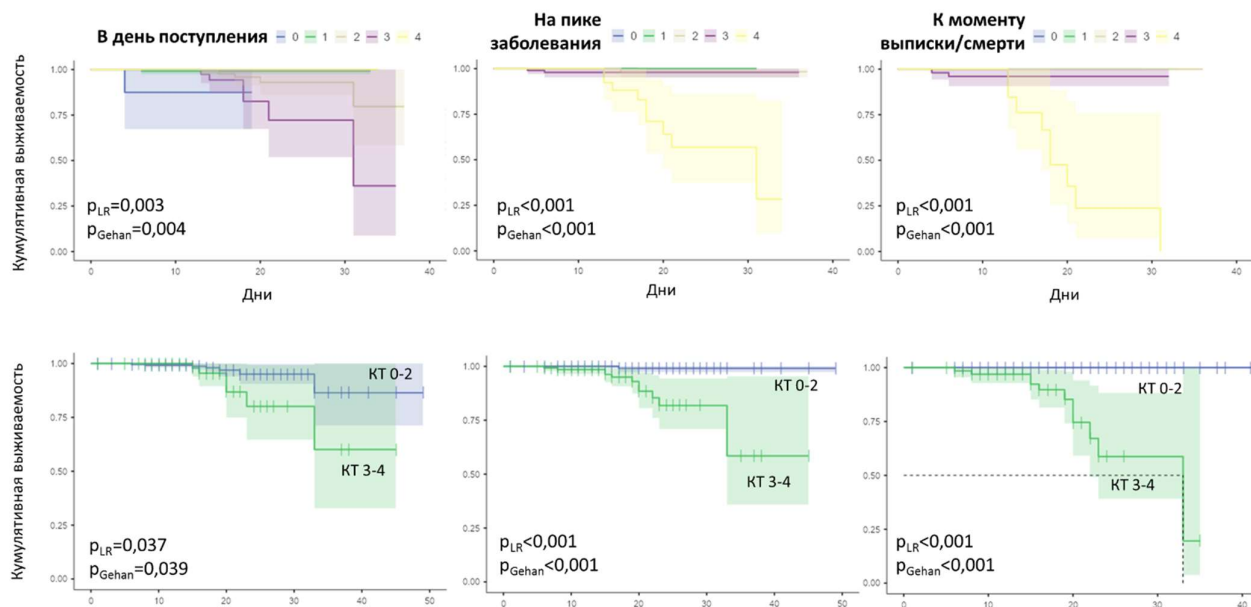


Рисунок 19 – Внутрибольничная выживаемость пациентов с различными градациями объема поражения легочной ткани по данным КТ

При исследовании внутрибольничной выживаемости в подгруппах, выделенных на основании применявшихся препаратов (ГХХ, азитромицина и/или других антибиотиков, НФГ/НМГ, ГКС и биологически активных препаратов), статистически значимых отличий не выявлено.

Статистически значимое негативное влияние на прогноз мужского пола, возраста более 59 лет, большей клинической тяжести при поступлении по шкале NEWS, наличия ХСН, меньшей сатурации, больших градаций объема легочного поражения по КТ, уровней СРБ, ЛДГ, креатинина, лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов сохранялось и при ограничении выборки только пациентами с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания. В этой подгруппе новых предикторов внутрибольничной летальности (включая изученные группы лекарственных препаратов, наличие, количество и вид коморбидности) выявлено не было.

Таким образом, на нашей выборке, сбалансированной по полу, включавшей пациентов различных возрастов с широким диапазоном тяжести течения COVID-19 по клиническим, лабораторным и инструментальным показателям, мы подтвердили неблагоприятное прогностическое значение мужского пола, возраста, снижения сатурации, градации объема поражения легких по данным КТ, лейкоцитоза, лимфопении, тромбопении, повышения СРБ и ЛДГ, креатинина. В условиях первой волны пандемии и российского здравоохранения валидизирована шкала NEWS. Из изученных сопутствующих заболеваний статистически значимым неблагоприятным прогностическим значением обладала только ХСН. Эти закономерности прослежены как в общей выборке, так и в подгруппе пациентов с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания.

3.4 Самооценка здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции по данным телефонного опроса

Как видно из Таблицы 2, опрошенные в сравнении с оставшейся частью пациентов, получавших лечение по поводу COVID-19 в стационаре, были младше, имели большие значения ИМТ, а также большее количество сопутствующих заболеваний. Доля женщин, пациентов с положительной ПЦР, частота изученных сопутствующих заболеваний и применения различных групп лекарственных препаратов отличались в этих подгруппах статистически незначимо.

«На Рисунке 20 представлены результаты субъективной оценки пациентами своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенного COVID-19 при первом и втором опросе. Отмечено статистически значимое снижение оценок после перенесенного заболевания, усугубившееся к моменту второго опроса. При этом оценки исходного состояния здоровья на разных этапах опроса значимо не отличались» [1].

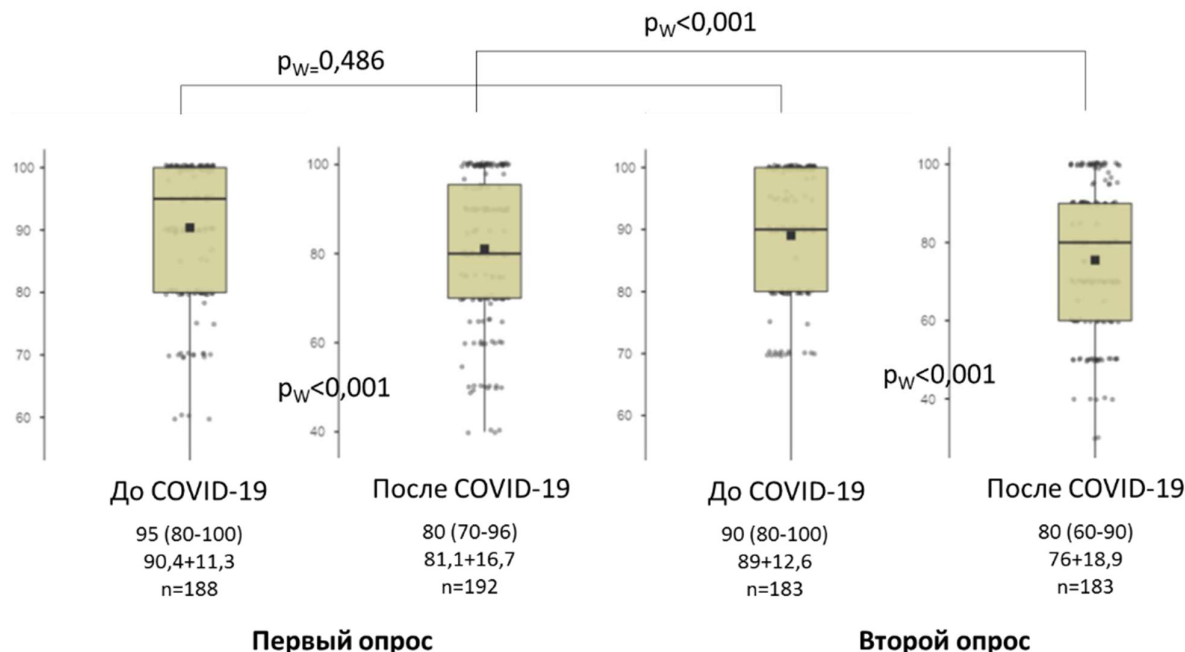
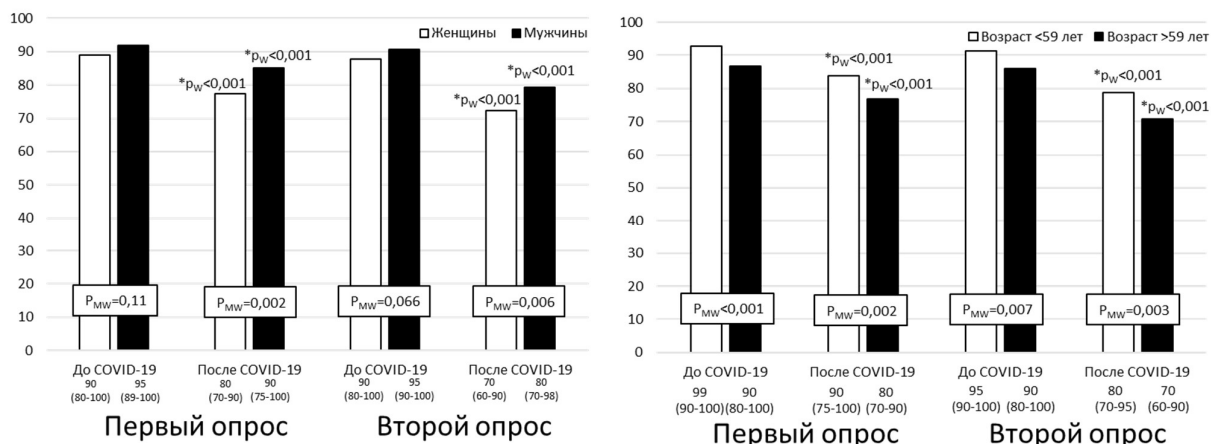


Рисунок 20– Субъективная оценка состояния своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенной коронавирусной инфекции на двух этапах телефонного опроса

На двух этапах опроса женщины оценивали свое самочувствие после перенесенной коронавирусной инфекции статистически значимо хуже, чем мужчины, при отсутствии заметных отличий оценки исходного статуса (Рисунок 21).

Пациенты старше медианы возраста оценивали состояние своего здоровья (как до, так и после COVID-19) статистически значимо хуже, чем более молодые, как на первом, так и на втором опросе (Рисунок 21).



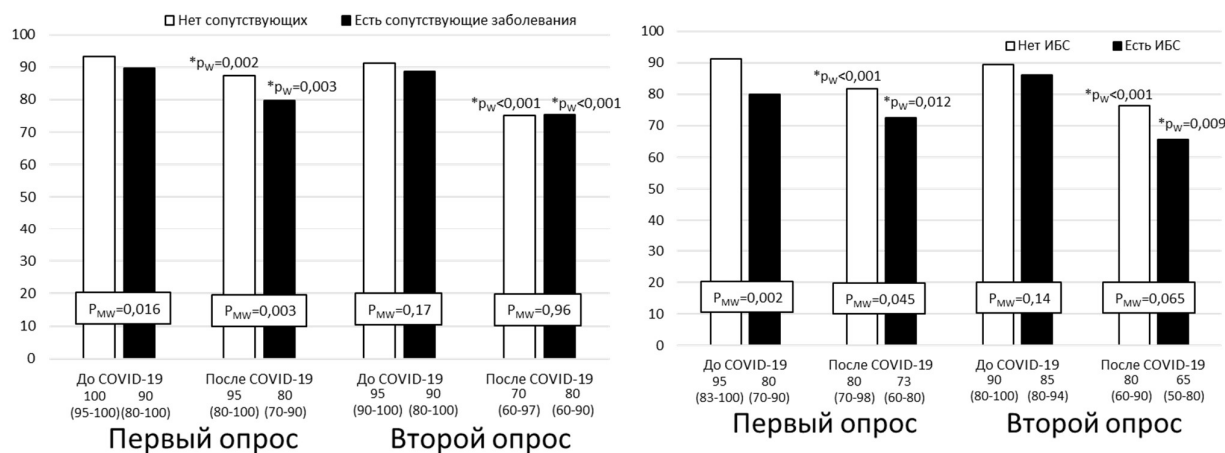
* - для сравнений до-после COVID-19 в рамках одного опроса отдельно у мужчин и женщин и у более молодых и более пожилых пациентов

Рисунок 21– Самооценка состояния здоровья по 100-балльной шкале до и после COVID-19 у мужчин и женщин и 19 у пациентов младше и старше медианы возраста. Высота столбиков отражает среднее значение, цифрами указана медиана и интерквартильный размах показателя

Ухудшение самооценки здоровья после перенесенного COVID-19 от первого ко второму опросу было статистически значимым вне зависимости от пола ($p_W=0,008$ и $p_W=0,002$) и возраста ($p_W=0,002$ и $p_W=0,013$).

Аналогичным образом вело себя распределение самооценки здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции при разделении выборки на пациентов с и без сопутствующих заболеваний (Рисунок 22). Самооценка здоровья после перенесенного COVID-19 была статистически значимо ниже при втором, чем при первом, опросе в обеих подгруппах ($p_W=0,003$ и $p_W=0,005$).

Среди изученных сопутствующих заболеваний статистически значимая связь самооценки здоровья и ее динамики прослеживалась только с ИБС (Рисунок 22). Снижение самооценки здоровья после перенесенного COVID-19 между первым и вторым опросами было статистически значимым в обеих подгруппах ($p_w=0,001$ и $p_w=0,001$).



* - для сравнений до-после COVID-19 в рамках одного опроса отдельно у пациентов с и без сопутствующих заболеваний и у пациентов с и без ИБС

Рисунок 22 – Самооценка состояния здоровья по 100-балльной шкале до и после COVID-19 у пациентов с наличием и отсутствием сопутствующих заболеваний и у пациентов с и без ИБС. Высота столбиков отражает среднее значение, цифрами указана медиана и интерквартильный размах показателя

У пациентов с различным количеством сопутствующих заболеваний прослеживалась достаточно четкая тенденция к более низкой самооценке здоровья по мере увеличения коморбидности (Рисунок 23).

Единственным из изученных лабораторных показателей острого периода, который оказался связан с самооценкой здоровья в постковидном периоде, был уровень СРБ (Рисунок 24).

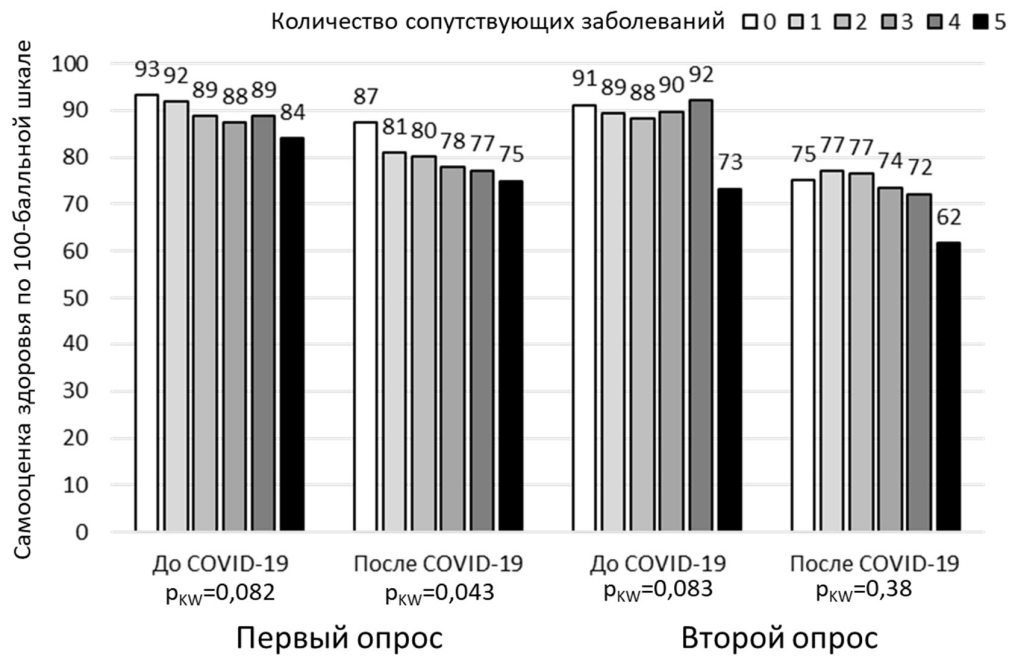
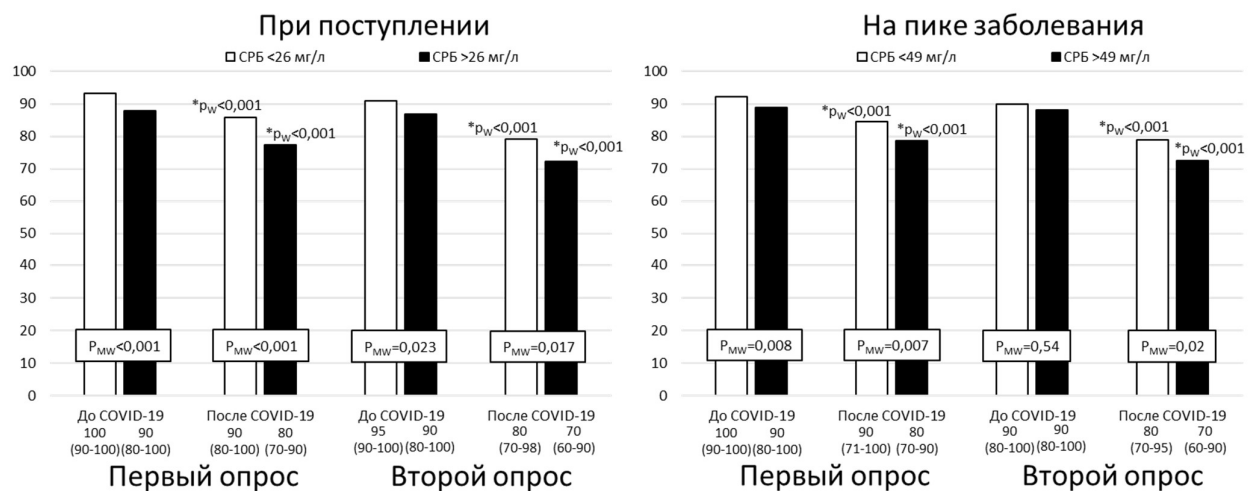


Рисунок 23 – Самооценка состояния здоровья по 100-балльной шкале до и после COVID-19 у пациентов с различным количеством сопутствующих заболеваний.

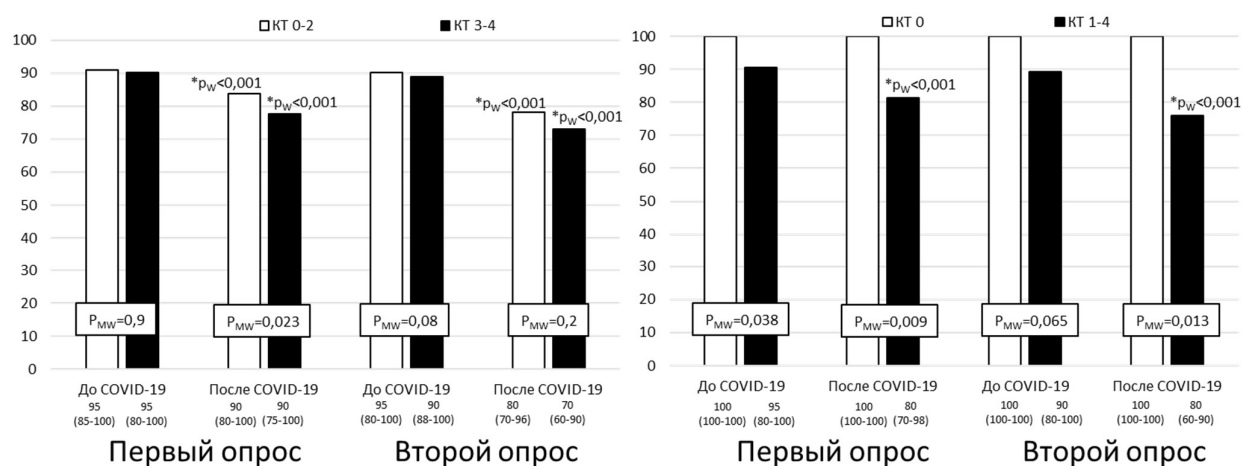


* - для сравнений до-после COVID-19 в рамках одного опроса отдельно у пациентов с большим и меньшим уровнем СРБ

Рисунок 24 – Самооценка состояния здоровья по 100-балльной шкале до и после COVID-19 у пациентов, разделенных по медиане значения СРБ при поступлении и на пике заболевания.

Самооценка здоровья до и после COVID-19 на двух этапах опроса у пациентов с и без молекулярно-биологического подтверждения коронавирусной этиологией заболевания оказалась сопоставима, а описанная динамика самооценки здоровья, ее связь с полом, возрастом, наличием коморбидности и уровнем СРБ сохраняли статистическую значимость и при ограничении выборки только пациентами с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания.

В подгруппах пациентов, разделенных по медиане суммы баллов шкалы NEWS, градации объема поражения легочной ткани по КТ в остром периоде заболевания, статистически значимых отличий самооценки здоровья до и после перенесенного COVID-19 на обоих этапах опроса выявлено не было. При ограничении выборки пациентами с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания менее выраженное снижение самооценки здоровья после перенесенного COVID-19 наблюдалось у пациентов с меньшей градацией объема поражения легочной ткани (Рисунок 25).



* - для сравнений до-после COVID-19 в рамках одного опроса отдельно у пациентов с большей и меньшей градацией объема поражения легких

Рисунок 25 – Самооценка состояния здоровья по 100-балльной шкале до и после COVID-19 у пациентов с подтвержденной коронавирусной этиологией заболевания и различным объемом легочного поражения в остром периоде, зафиксированным на пике заболевания при КТ.

Вероятно, эта закономерность поддерживалась в основном за счет пациентов без КТ-признаков коронавирусной пневмонии, несмотря на их малое количество (n=4).

Таким образом, самооценка «пациентами своего здоровья по 100-балльной шкале статистически значимо снижалась после перенесенного COVID-19» [1]. Более выраженным снижением самооценки здоровья было у женщин и пациентов старше медианы возраста, однако оно происходило и у мужчин и более молодых пациентов. Самооценка здоровья была ассоциирована с наличием и количеством сопутствующих заболеваний, но после перенесенного COVID-19 снижалась у пациентов с любым количеством сопутствующих заболеваний, в т.ч. с их отсутствием, т.е. ухудшение субъективного восприятия своего здоровья не может быть объяснено лишь коморбидностью.

Связь самооценки здоровья в постковидном периоде с уровнем СРБ во время госпитализации с COVID-19 можно трактовать двояко. С одной стороны, большая выраженность воспаления может сама по себе приводить к более выраженному ухудшению самочувствия в отдаленном периоде. С другой стороны, большие концентрации СРБ, отражавшие большую интенсивность воспаления во время коронавирусной инфекции, наблюдалась у пациентов с большим количеством сопутствующих заболеваний в анамнезе (Рисунок 9). Однако надо отметить, что другие лабораторные показатели и градация легочного поражения по данным КТ в остром периоде COVID-19 у пациентов с различным количеством коморбидностей статистически значимо не отличались.

3.5 Характер и выраженность жалоб в отдаленном периоде после COVID-19 по данным телефонного опроса

При анализе данных, полученных при телефонном опросе пациентов, выяснилось, что «разнообразные жалобы предъявляли 63% опрошенных через 143 (131-154) дней после дебюта заболевания и 75% - через 340 (325-351) дней. Частота выявления симптомов на двух этапах телефонного опроса представлена на Рисунке 26. Для удобства восприятия частота выявления одышки/чувства нехватки воздуха, слабости/утомляемости и кашля/выделения мокроты объединены, поскольку симптомы практически синонимичны.

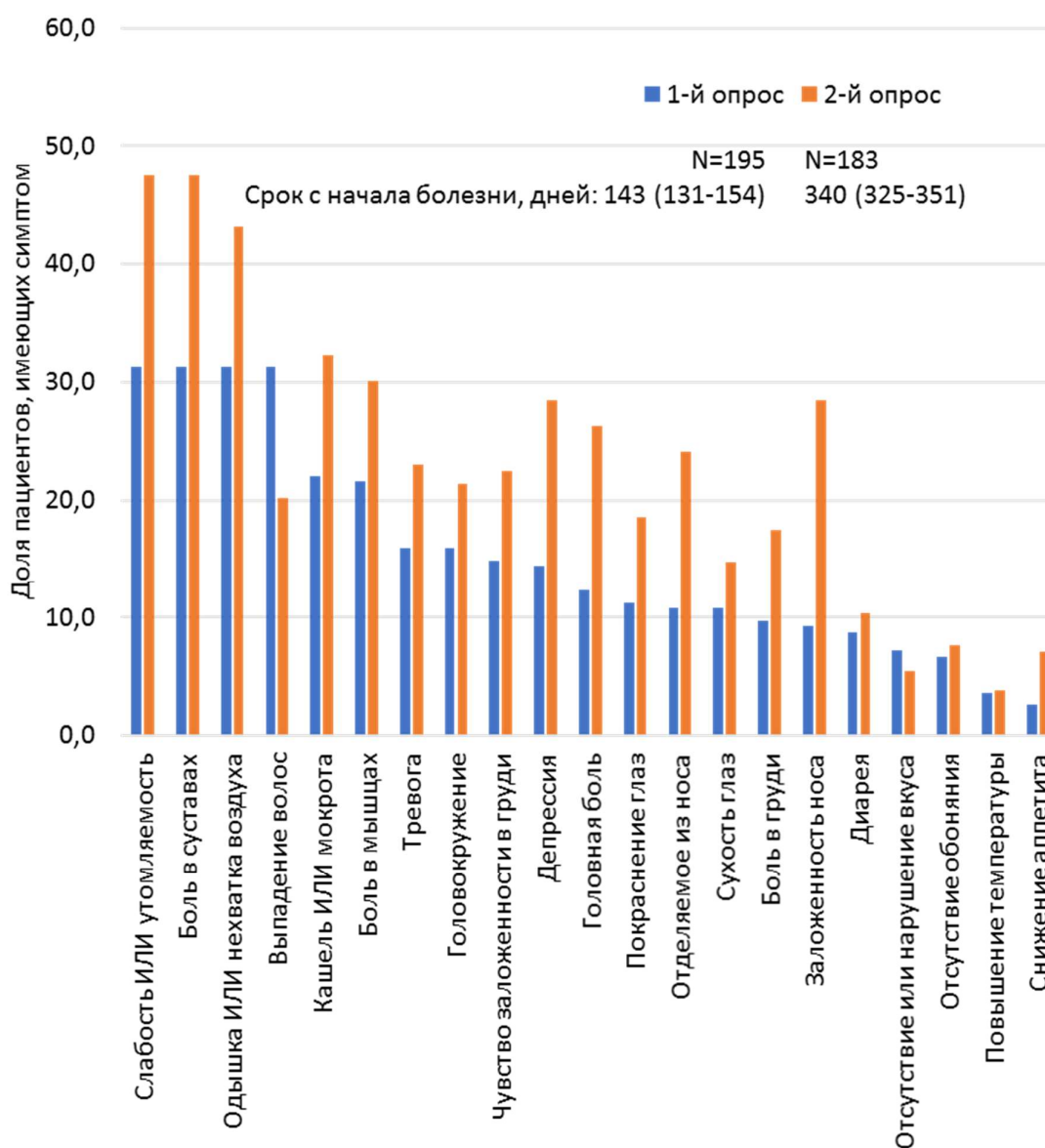


Рисунок 26 – Частота выявления симптомов на двух этапах телефонного опроса

Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5% участников двух опросов соответственно), боли в суставах (31,3 и 47,5%) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2%).

Рисунок 27 демонстрирует количество пациентов с различным количеством жалоб на двух этапах опроса. Как видно, на первом этапе ни одного симптома не было у 37% пациентов, а на втором – у 25%. Количество симптомов, выявленных у опрошенных составило 2 (0-6) на первом этапе и 4 (1-8) на втором.

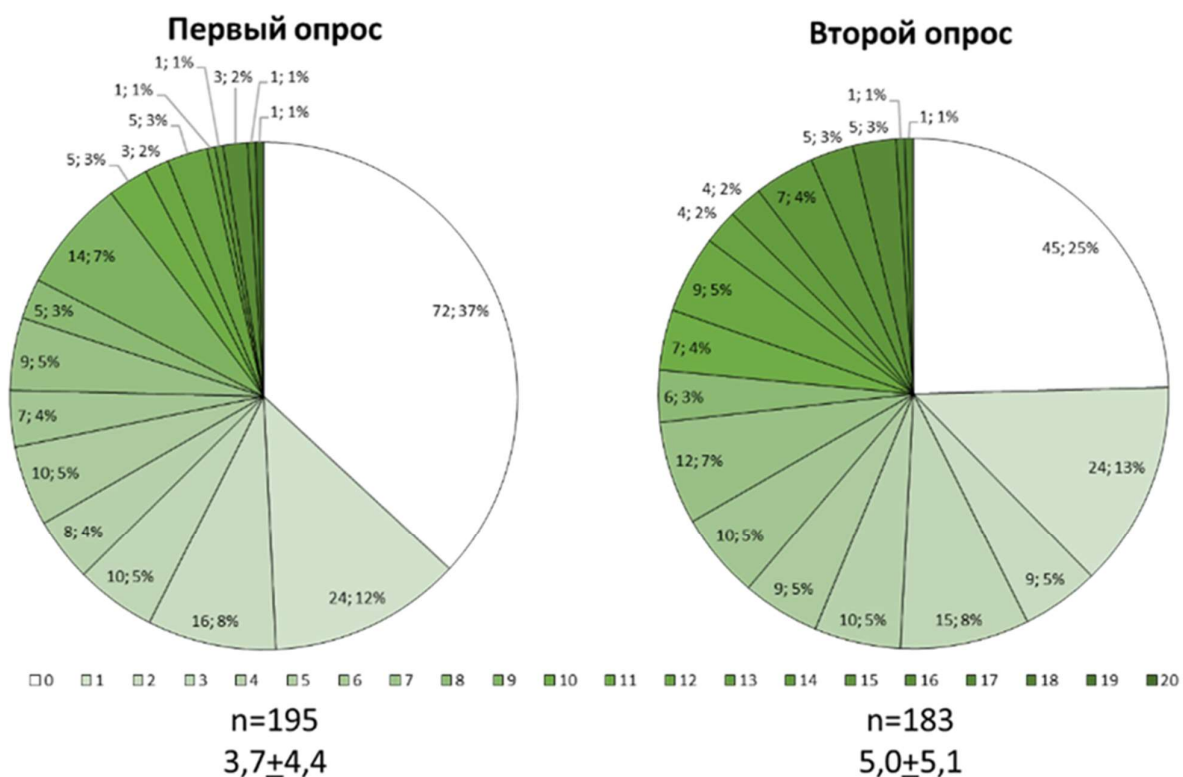


Рисунок 27 - Количество и доля опрошенных пациентов с разным количеством симптомов на двух этапах телефонного опроса.

Заметное увеличение частоты выявления практически всех симптомов на втором опросе можно объяснить изменением методики опроса с переходом от бинарной к более чувствительной, десятибалльной шкале. В связи с этим анализ статистической значимости отличий частоты симптомов на двух этапах исследования не проводили» [1].

На Рисунке 28 демонстрируется средняя выраженность по 10-балльной шкале каждого из симптомов, выявленных на втором опросе. «Утомляемость/слабость, одышка/чувство нехватки воздуха, боль в суставах и мышцах» [1] занимают лидирующие позиции, однако их выраженность достаточно низкая.

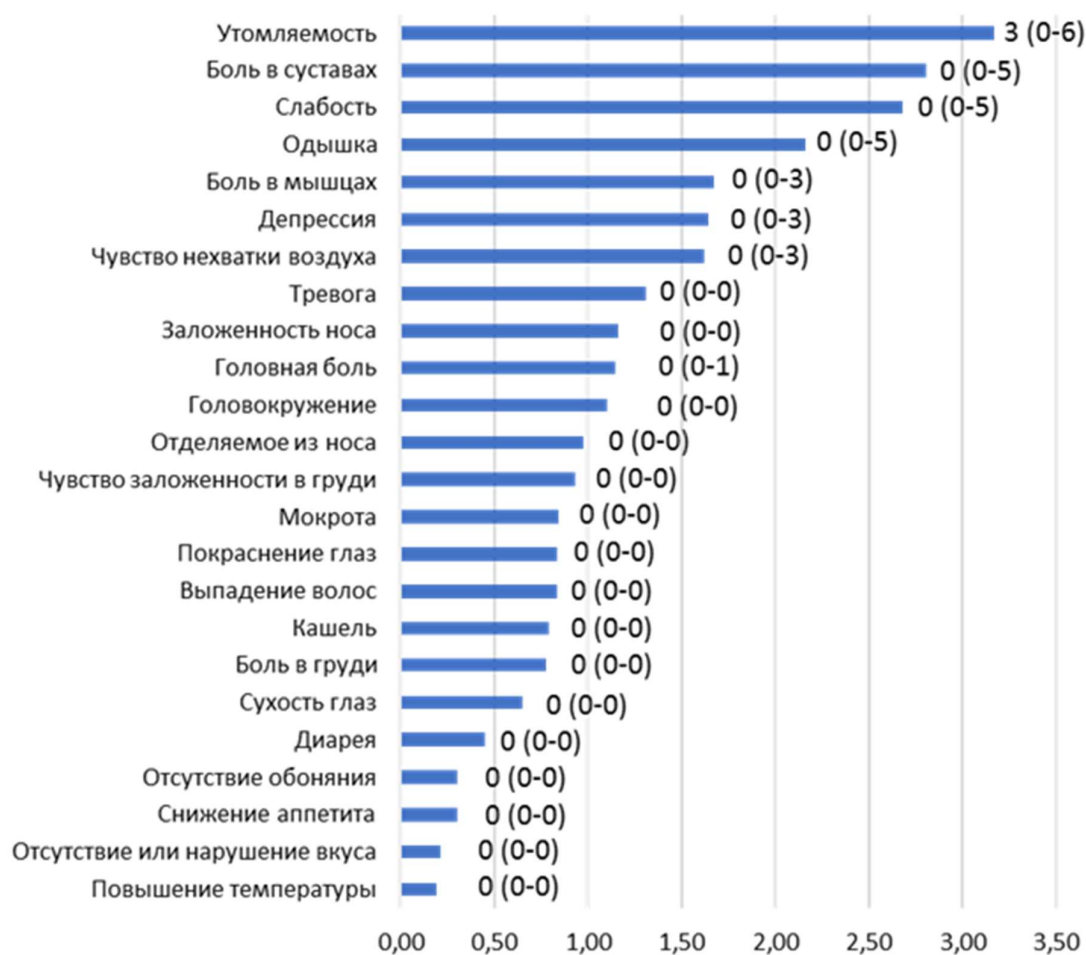


Рисунок 28 – Средняя выраженность симптомов, выявленных на втором опросе (по 10-балльной шкале). Цифрами указана медиана и интерквартильный размах выраженности симптома

Выраженность тревоги на втором опросе у женщин и мужчин составила $1,8 \pm 3,1$ и $0,7 \pm 2,1$ баллов ($p=0,003$), депрессии $-0,9 \pm 2,2$ и $2,3 \pm 3,2$ баллов ($p<0,001$). При разделении выборки в ходе сравнительного анализа по другим параметрам (включая наличие, количество и тип коморбидности, изученные виды

лекарственных препаратов, применявшихся в остром периоде заболевания, основные показатели тяжести течения COVID-19) статистически значимых отличий распространенности и выраженности тревоги и депрессии выявлено не было.

Таким образом, наиболее частыми жалобами у пациентов, опрошенных в отдаленном периоде после COVID-19, были слабость/утомляемость, боли в суставах и одышка/чувство нехватки воздуха, при этом выраженность симптомов на втором опросе не была высокой. Респираторные симптомы и слабость могут отражать сохраняющуюся дыхательную недостаточность и астенизацию, однако при невозможности объективного обследования пациентов и надежного изучения сопутствующих заболеваний делать такие выводы затруднительно, особенно учитывая достаточно высокую распространенность жалоб на депрессию/тревогу.

Большая частота выявления и количество симптомов на втором опросе, чем на первом, связана с использованием на втором этапе более чувствительной методики опроса. При этом, вопреки ожиданиям, значения самооценки состояния здоровья после перенесенного COVID-19 также были более низкими на втором опросе, чем на первом, как во всей выборке, так и в проанализированных подгруппах, хотя методика ее оценки не изменилась. Это можно объяснить сохраняющимся тревожным фоном пациентов, поддерживаемым изоляцией и напряженным медийным освещением ситуации во время пандемии, а также, возможно, вниманием исследователей.

3.6 Частота и выраженность жалоб в различных подгруппах пациентов.

Количество симптомов было статистически значимо более высоким у женщин, чем у мужчин ($4,8 \pm 4,5$ и $2,2 \pm 3,7$, $p < 0,001$ на первом опросе; $6,3 \pm 5,2$ и $3,4 \pm 4,5$, $p < 0,001$ на втором). Бóльшая распространенность всех симптомов у женщин (Рисунок 29) была ассоциирована с большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин, что было заметно на обоих опросах: на первом опросе на тревогу жаловались 27,6 женщин и 8,9% мужчин, $p < 0,001$, на депрессию - 20 и 7,8% соответственно, $p = 0,015$; на втором опросе эти показатели составили 31,7 и 12,2%, $p = 0,002$ и 39,6 и 14,6%, $p < 0,001$.

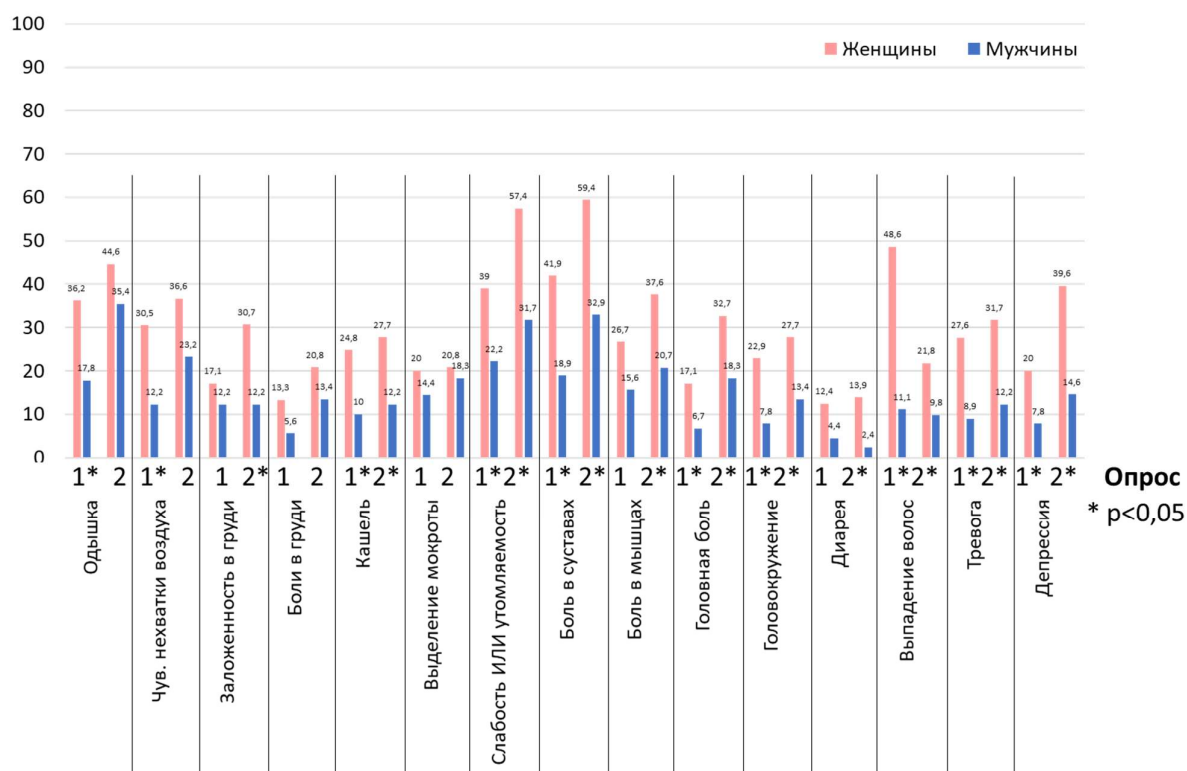


Рисунок 29 - Частота выявления симптомов у мужчин и женщин на двух этапах опроса

Разделение пациентов по медиане возраста и максимальных значений температуры тела в остром периоде COVID-19 не выявило статистически значимых отличий частоты и количества предъявляемых жалоб.

Таблица 6 – Частота жалоб и среднее количества симптомов во время двух телефонных опросов в различных подгруппах пациентов

Частота выявления симптома, %	Опрос	NEWS <3 N=150 N=142	NEWS ≥3 N=45 N=41	p _{x2}	ИМТ <28,7 N=84 N=79	ИМТ ≥28,7 N=111 N=104	p _{x2}	SpO ₂ <93% N=46 N=43	SpO ₂ ≥93% N=38 N=36	p _{x2}
Одышка	1	23,7	33,3	0,15	21,4	32,4	0,11	19,6	21,1	0,87
	2	38,9	42,7	0,65	31,6	47,1	0,048	39,5	36,1	0,76
Чув. нехватки воздуха	1	16,7	29,6	0,036	16,7	26,1	0,12	15,2	13,2	0,79
	2	26,9	36,0	0,2	25,3	34,6	0,2	30,2	33,3	0,77
Заложенность в груди	1	9,6	22,2	0,023	14,3	15,3	1	15,2	10,5	0,53
	2	14,8	33,3	0,004	17,7	26,0	0,21	20,9	25,0	0,67
Боли в груди	1	23,7	28,8	0,28	7,1	11,7	0,29	10,9	5,3	0,36
	2	16,2	22,0	0,39	16,5	18,3	0,75	18,6	19,4	0,92
Кашель	1	16,7	19,8	0,58	13,1	21,6	0,14	13,0	15,8	0,72
	2	13,9	30,7	0,009	15,2	25,0	0,14	16,3	22,2	0,5
Выделение мокроты	1	14,0	22,2	0,18	15,5	18,9	0,57	10,9	13,2	0,75
	2	21,3	17,3	0,57	13,9	24,0	0,1	18,6	19,4	0,92
Слабость ИЛИ утомляемость	1	26,3	38,3	0,09	23,8	36,9	0,061	32,6	15,8	0,076
	2	40,7	53,3	0,1	40,5	50,0	0,23	39,5	41,7	0,85
Боль в суставах	1	24,6	40,7	0,19	19,0	40,5	0,002	32,6	26,3	0,53
	2	41,7	56,0	0,07	40,5	52,9	0,1	41,9	33,3	0,44
Боль в мышцах	1	20,2	23,5	0,6	19,0	23,4	0,49	21,7	5,3	0,032
	2	22,2	41,3	0,008	26,6	32,7	0,42	34,9	25,0	0,34
Головная боль	1	7,0	19,8	0,014	11,9	12,6	1	10,9	5,3	0,36
	2	19,4	36,0	0,016	22,8	28,8	0,4	25,6	16,7	0,34
Головокружение	1	8,8	25,9	0,002	10,7	19,8	0,11	15,2	7,9	0,3
	2	16,7	28,0	0,07	19,0	23,1	0,59	27,9	13,9	0,13
Диарея	1	5,3	13,6	0,07	10,7	7,2	0,45	4,3	13,2	0,15
	2	9,3	8,0	1	8,9	8,7	1	9,3	2,8	0,24
Выпадение волос	1	24,6	40,7	0,019	25,0	36,0	0,12	21,7	26,3	0,62
	2	14,8	18,7	0,55	17,7	15,4	0,69	9,3	25,0	0,06
Тревога	1	21,3	11,1	0,13	21,4	17,1	0,45	13,0	13,2	0,99
	2	15,3	11,1	0,48	20,3	25,0	0,45	18,6	16,7	0,82
Депрессия	1	23,9	19,5	0,55	14,3	14,4	0,98	13,0	2,6	0,086
	2	28,2	29,3	0,89	29,1	27,9	0,86	20,9	27,8	0,48
Всего симптомов(р_{mw})	1	2,9±3,9	4,5±4,8	0,007	3,0±4,0	4,0±4,5	0,09	3,0±4,4	2,3±3,1	0,61
	2	4,2±4,5	6,2±5,7	0,037	4,3±5,1	5,6±5,1	0,055	4,6±5,4	4,5±4,8	0,62

Как видно из Таблицы 6, количество и частота жалоб при телефонных опросах были заметно выше у пациентов, имевших ≥ 3 баллов по шкале NEWS в момент поступления в стационар в остром периоде. ИМТ и минимальное значение сатурации, зафиксированное в остром периоде COVID-19, оказались достаточно мало связаны с частотой жалоб.

Количество и частота жалоб были также выше у пациентов с бóльшим объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания и максимальным уровнем СРБ, зафиксированном в остром периоде, выше медианы

значений. Для ЛДГ эта закономерность была схожей, однако практически не имела статистической значимости (Таблица 7).

Таблица 7 – Частоты жалоб и среднее количество симптомов во время двух телефонных опросов у пациентов с различными показателями тяжести коронавирусной инфекции на пике заболевания

Частота выявления симптома, %	Опрос	СРБ макс <25,6 N=96	СРБ макс >25,6 N=83	рх2	ЛДГ макс <566 N=90	ЛДГ макс >566 N=87	рх2	КТ 0-2 N=132	КТ 3-4 N=63	рх2
Одышка	1	22,9	30,1	0,31	21,1	32,2	0,13	26,5	30,2	0,61
	2	33,0	47,4	0,08	34,1	45,7	0,15	37,5	47,3	0,25
Чув.нехватки воздуха	1	16,7	25,3	0,2	15,6	26,4	0,96	18,2	30,2	0,07
	2	26,4	35,5	0,24	28,2	33,3	0,51	26,6	40	0,08
Заложенность в груди	1	10,4	18,1	0,19	13,3	14,9	0,83	9,8	25,4	0,009
	2	18,7	28,9	0,14	23,5	23,5	1	19,5	29,1	0,18
Боли в груди	1	12,5	7,2	0,24	10,0	10,3	0,94	8,3	12,7	0,34
	2	17,6	18,4	0,89	20,0	16,0	0,51	15,6	21,8	0,31
Кашель	1	14,6	19,3	0,43	14,4	18,4	0,55	16,7	20,6	0,55
	2	19,8	22,4	0,71	18,8	23,5	0,57	19,5	23,6	0,55
Выделение мокроты	1	15,6	21,7	0,34	13,3	23,0	0,12	12,9	27	0,025
	2	18,7	22,4	0,57	20,0	21,0	1	15,6	29,1	0,043
Слабость ИЛИ утомляемость	1	22,9	38,6	0,033	25,6	34,5	0,25	25,8	42,9	0,021
	2	37,4	52,6	0,061	42,4	46,9	0,64	39,1	61,8	0,006
Боль в суставах	1	20,8	41,0	0,005	20,0	41,4	0,003	28	38,1	0,19
	2	42,9	52,6	0,22	43,5	51,9	0,35	44,5	54,5	0,26
Боль в мышцах	1	13,5	31,3	0,006	17,8	26,4	0,21	19,7	25,4	0,36
	2	22,0	39,5	0,018	25,9	34,6	0,24	25,8	40	0,08
Головная боль	1	11,5	13,3	0,82	13,3	11,5	0,82	10,6	15,9	0,35
	2	24,2	30,3	0,39	24,7	29,6	0,49	22,7	34,5	0,1
Головокружение	1	10,4	19,3	0,14	12,2	17,2	0,4	14,4	19	0,41
	2	14,3	31,6	0,009	21,2	23,5	0,85	18,8	27,3	0,24
Диарея	1	6,3	12,0	0,2	7,8	10,3	0,61	8,3	9,5	0,79
	2	5,5	14,5	0,065	9,4	9,9	1	7,8	10,9	0,57
Выпадение волос	1	28,1	36,1	0,26	30,0	34,5	0,63	29,5	34,9	0,51
	2	19,8	11,8	0,21	22,4	9,9	0,036	15,6	18,2	0,67
Тревога	1	18,8	20,5	0,77	20,0	19,5	0,94	19,7	17,5	0,71
	2	18,7	27,6	0,17	20,0	25,9	0,36	22,7	23,6	0,89
Депрессия	1	13,5	14,5	0,86	15,6	12,6	0,58	15,2	12,7	0,65
	2	26,4	31,6	0,46	32,9	24,7	0,24	28,1	29,1	0,89
Всего симптомов(рmw)	1	2,8±4,2	4,3±4,5	0,004	3,1±4,3	4,0±4,4	0,056	3,2±3,4	4,3±5,0	0,24
	2	4,5±5,1	5,7±5,1	0,08	4,9±5,2	5,2±5,1	0,67	4,5±4,7	6,3±5,7	0,08

Количество жалоб были выше у пациентов без молекулярно-биологического подтверждения коронавирусной этиологии заболевания, чем у пациентов с хотя бы одним положительным ПЦР-тестом в остром периоде заболевания (4,2±4,2 и 3,3±4,4, $p=0,026$ на первом опросе; 6,2±5,4 и 4,5±4,9,

$p=0,031$ на втором). Они также чаще жаловались на ощущение заложенности в груди (23,2 и 10,9%, $p=0,027$; 29,1 и 19,7%, $p=0,16$), боли в груди (16,1 и 7,2%, $p=0,061$; 23,6 и 15,0%, $p=0,16$), кашель (26,8 и 13,8%, $p=0,031$; 25,5 и 18,9%, $p=0,32$) и выпадение волос (33,9 и 30,4%, $p=0,64$; 25,5 и 12,6%, $p=0,032$). Это также сопровождалось большей частотой жалоб на тревогу (25,0 и 16,7%, $p=0,18$; 25,5 и 2,0%, $p=0,62$) и депрессию (17,9 и 13,0%, $p=0,39$; 38,2 и 38,2%, $p=0,059$) у пациентов, не имевших подтверждения коронавирусной этиологии заболевания методом ПЦР, чем у имевших хотя бы один положительный тест в остром периоде заболевания. Выраженность депрессии на втором опросе составила $2,4 \pm 3,5$ и $1,3 \pm 2,5$ баллов ($p=0,047$), тревоги - $1,5 \pm 3,0$ и $1,3 \pm 2,7$ баллов ($p=0,63$) соответственно.

Надо отметить, что пациенты с жалобами на тревогу и депрессию в постковидном периоде по сравнению с пациентами без таковых были сопоставимы по исходным характеристикам (за исключением пола), показателям острого периода COVID-19, коморбидности, типам применявшегося лечения, продолжительности госпитализации и пребывания в ОРИТ.

Частота и количество жалоб были больше у пациентов с сопутствующими заболеваниями, чем без них, однако статистической значимости эти отличия не достигали (Таблица 8).

Наличие ИБС было связано с большей частотой жалоб на первом опросе на слабость, боли в суставах, боли в мышцах и дисгевзию (21,4 и 6,1%, $p=0,032$). На втором опросе у пациентов с ИБС в сравнении с пациентами без нее была более высокой частота жалоб на боли в мышцах, головокружение. Частота других симптомов статистически значимо не отличалась, хотя и была более высокой у пациентов с ИБС.

Несмотря на малое количество пациентов с ХСН, прошедших телефонные опросы (вероятно, вследствие негативного влияния этой коморбидности на внутрибольничную выживаемость в остром периоде COVID-19), у них, в сравнении с пациентами без ХСН, выявлена статистически значимо большая частота жалоб на боли в груди и боли в мышцах на втором опросе.

Таблица 8 – Частота жалоб и среднее количество симптомов во время двух телефонных опросов у пациентов с наличием и без коморбидности

Частота выявления симптома, %	Опрос	Коморбидности нет N=33 N=29	Коморбидность есть N=162 N=154	рх ²	ИБС нет N=181 N=169	ИБС есть N=14 N=14	рх ²	ХСН нет N=192 N=180	ХСН есть N=3 N=3	рх ²
Одышка	1	15,2	30,2	0,077	26,5	42,9	0,19	28,1	0	0,28
	2	31,0	42,2	0,26	39,1	57,1	0,19	40,6	33,3	0,8
Чув.нехватки воздуха	1	12,1	24,1	0,13	21,0	35,7	0,2	22,4	0	0,35
	2	20,7	32,5	0,21	29,6	42,9	0,3	30,6	33,3	0,92
Заложенность в груди	1	15,2	14,8	0,96	14,4	21,4	0,47	15,1	0	0,47
	2	17,2	23,4	0,47	23,1	14,3	0,45	22,2	33,3	0,65
Боли в груди	1	9,1	9,9	0,89	9,4	14,3	0,55	9,9	0	0,57
	2	20,7	16,9	0,62	17,2	21,4	0,69	16,7	66,7	0,024
Кашель	1	12,1	19,1	0,34	17,1	28,6	0,28	17,7	33,3	0,48
	2	13,8	22,1	0,31	20,1	28,6	0,45	20,6	33,3	0,59
Выделение мокроты	1	12,1	18,5	0,38	16,6	28,6	0,25	17,2	33,3	0,47
	2	17,2	20,1	0,72	20,1	14,3	0,6	19,4	33,3	0,55
Слабость ИЛИ утомляемость	1	21,2	33,3	0,17	29,3	57,1	0,03	31,8	0	0,24
	2	37,9	47,4	0,35	44,4	64,3	0,15	46,1	33,3	0,66
Боль в суставах	1	18,2	34,0	0,075	29,3	57,1	0,03	30,7	66,7	0,18
	2	37,9	49,4	0,26	46,2	64,3	0,19	46,7	100	0,067
Боль в мышцах	1	15,2	22,8	0,33	19,3	50,0	0,007	21,9	0	0,36
	2	24,1	31,2	0,45	27,8	57,1	0,021	28,9	100	0,008
Головная боль	1	15,2	11,7	0,59	11,6	21,4	0,28	12,5	0	0,5
	2	27,6	26,0	0,856	24,9	42,9	0,14	26,7	0	0,3
Головокружение	1	18,2	15,4	0,69	14,9	28,6	0,18	15,6	33,3	0,41
	2	20,7	21,4	0,93	19,5	42,9	0,041	21,1	33,3	0,61
Диарея	1	9,1	8,6	0,93	7,7	21,4	0,08	7,8	66,7	<0,001
	2	17,2	7,1	0,077	9,5	0	0,23	8,9	0	0,59
Выпадение волос	1	21,2	33,3	0,17	30,9	35,7	0,71	31,3	33,3	0,94
	2	17,2	16,2	0,89	16,0	21,4	0,6	16,1	33,3	0,42
Тревога	1	18,2	19,1	0,9	18,8	21,4	0,81	19,3	0	0,4
	2	20,7	23,4	0,75	22,5	28,6	0,6	23,3	0	0,34
Депрессия	1	15,2	14,2	0,89	13,8	21,4	0,43	14,6	0	0,48
	2	24,1	29,2	0,58	27,2	42,9	0,2	28,3	33,3	0,85
Всего симптомов (рmw)	1	2,9±4,7	3,7±4,3	0,09	3,4±4,1	5,9±6,5	0,19	3,6±4,4	3,0±3,6	0,99
	2	4,2±5,7	5,2±5,0	0,132	4,9±5,0	6,9±5,5	0,14	5,0±5,1	7,3±6,1	0,36

У пациентов, жаловавшихся на первом опросе на чувство нехватки воздуха, в сравнении с пациентами, не предъявлявшими такой жалобы, количество сопутствующих заболеваний составило $2,0 \pm 1,3$ и $1,5 \pm 1,2$, $p=0,046$. Для ощущения боли в суставах эти значения составили соответственно $2,0 \pm 1,4$ и $1,5 \pm 1,1$, $p=0,011$. Наличие других симптомов не разделяло выборку статистически значимо по количеству сопутствующих заболеваний. Анализ данных второго опроса в этих подгруппах также не выявил статистически значимых отличий.

Частота и количество жалоб в постковидном периоде была выше у пациентов, которым во время госпитализации с COVID-19 потребовалось пребывание в ОРИТ в сравнении с менее тяжелыми больными. Вопреки ожиданиям, у тех из них, кому требовалось проведение ВПО или ИВЛ, в постковидном периоде частота и количество жалоб были меньше (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота жалоб и среднее количество симптомов во время двух телефонных опросов у пациентов нуждавшихся и нет в нахождении в ОРИТ, проведении ИВЛ и ВПО в остром периоде COVID-19

Частота выявления симптома, %	Опрос	ОРИТ (-) N=166 N=156	ОРИТ (+) N=29 N=27	рх ²	ВПО (-) N=14 N=14	ВПО (+) N=5 N=4	рх ²	ИВЛ (-) N=19 N=18	ИВЛ (+) N=10 N=9	рх ²
Одышка	1	27,1	31,0	0,66	57,1	0	0,026	42,1	10,0	0,076
	2	37,8	55,6	0,083	71,4	50,0	0,42	66,7	33,3	0,1
Чув.нехватки воздуха	1	21,7	24,1	0,77	42,9	0	0,077	31,6	10,0	0,2
	2	29,5	37,0	0,43	50,0	25,0	0,38	44,4	22,2	0,26
Заложенность в груди	1	15,1	13,8	0,86	21,4	0	0,26	15,8	10,0	0,67
	2	20,5	33,3	0,14	42,9	0	0,11	33,3	33,3	1
Боли в груди	1	10,2	6,9	0,58	0	20,0	0,086	5,3	10,0	0,63
	2	17,9	14,8	0,69	21,4	0	0,31	16,7	11,1	0,7
Кашель	1	15,7	31,0	0,047	42,9	0	0,077	31,6	30,0	0,93
	2	20,5	22,2	0,84	28,6	0	0,23	22,2	22,2	1
Выделение мокроты	1	16,3	24,1	0,3	21,4	20,0	0,95	21,1	30,0	0,59
	2	17,9	29,6	0,16	35,7	25,0	0,69	33,3	22,2	0,55
Слабость ИЛИ утомляемость	1	27,7	51,7	0,01	57,1	40,0	0,51	52,6	50,0	0,89
	2	44,2	55,6	0,28	57,1	75,0	0,52	61,1	44,4	0,41
Боль в суставах	1	30,1	37,9	0,4	50,0	20,0	0,24	42,1	30,0	0,52
	2	46,8	51,9	0,63	57,1	50,0	0,8	55,6	44,4	0,59
Боль в мышцах	1	18,7	37,9	0,02	50,0	20,0	0,24	42,1	30,0	0,52
	2	28,2	40,7	0,19	50,0	25,0	0,38	44,4	33,3	0,58
Головная боль	1	11,4	17,2	0,38	28,6	0	0,18	21,1	10,0	0,45
	2	23,7	40,7	0,063	35,7	50,0	0,61	38,9	44,4	0,78
Головокружение	1	15,1	20,7	0,44	28,6	0	0,18	21,1	20,0	0,95
	2	18,6	37,0	0,031	28,6	50,0	0,42	33,3	44,4	0,57
Диарея	1	7,2	17,2	0,08	14,3	20,0	0,76	15,8	20,0	0,78
	2	8,3	11,1	0,64	0	0		0	33,3	0,009
Выпадение волос	1	30,7	34,5	0,69	42,9	40,0	0,91	42,1	20,0	0,23
	2	16,7	14,8	0,81	14,3	0	0,42	11,1	22,2	0,44
Тревога	1	17,5	27,6	0,2	35,7	0	0,12	26,3	30,0	0,83
	2	22,4	25,9	0,69	42,9	0	0,11	33,3	11,1	0,21
Депрессия	1	15,1	10,3	0,5	21,4	0	0,26	15,8	0	0,18
	2	28,2	29,6	0,88	35,7	50,0	0,61	38,9	11,1	0,14
Всего симптомов (pmw)	1	3,4±4,4	4,5±4,0	0,077	5,9±3,9	1,8±1,5	0,057	4,8±3,9	3,8±4,5	0,42
	2	4,8±5,1	6,2±4,7	0,12	7,0±4,9	5,5±2,1	0,63	6,7±4,4	5,3±5,4	0,49

Частота различных жалоб, выявленных в ходе двух опросов, статистически значимо не отличались при разделении пациентов по видам изученных препаратов, применявшихся в остром периоде заболевания (ГХХ, азитромицина и/или других антибиотиков, противовирусных препаратов, НФГ/НМГ, ГКС и биологически активных препаратов).

Подгрупповой анализ выраженности симптомов на втором опросе выявил сходие с их частотой и количеством ассоциации с женским полом, коморбидностью и показателями тяжести острого периода (Таблицы 10-13) и подтвердил отсутствие ее значимых отличий у пациентов, разделенных по медиане возраста и максимальной температуре тела в остром периоде COVID-19. Закономерности распределения выраженности жалоб в зависимости от верификации коронавирусной этиологии заболевания соответствовали описанным выше.

Таблица 10– Сравнительный анализ выраженности жалоб в различных подгруппах пациентов при втором опросе

Выраженность симптома, $m \pm SD$	Женщины N=100	Мужчины N=81	pmw	ИМТ <28,7 N=77	ИМТ >28,7 N=104	pmw	NEWS <3 N=140	NEWS >3 N=41	pmw
Одышка	2,5±3,2	1,7±2,7	0,12	1,4±2,5	2,7±3,3	0,009	2,0±2,9	2,4±3,2	0,4
Чув. нехватки воздуха	2,0±3,0	1,2±2,4	0,039	1,4±2,6	1,8±2,9	0,32	1,4±2,6	1,9±3,0	0,26
Заложенность в груди	1,4±2,3	0,4±1,3	0,002	0,8±2,0	1,0±2,0	0,26	0,6±1,6	1,5±2,4	0,002
Боли в груди	1,0±2,2	0,5±1,5	0,15	0,8±1,9	0,8±2,0	0,82	0,6±1,7	1,2±2,6	0,32
Кашель	1,1±2,1	0,4±1,3	0,015	0,6±1,7	0,9±1,9	0,09	0,5±1,6	1,2±2,1	0,004
Выделение мокроты	1,0±2,2	0,7±1,7	0,51	0,7±1,9	1,0±2,1	0,18	0,9±2,1	0,8±2,0	0,43
Слабость	3,3±3,4	1,9±3,1	0,003	2,4±3,3	2,9±3,4	0,27	2,3±3,2	3,3±4,0	0,055
Утомляемость	4,0±3,3	2,1±3,1	<0,001	3,0±3,3	3,3±3,4	0,59	2,8±3,1	3,7±3,6	0,07
Боль в суставах	3,8±3,6	1,6±2,6	<0,001	2,3±3,3	3,2±3,4	0,08	2,3±3,1	3,5±3,6	0,016
Боль в мышцах	2,2±3,1	1,0±2,2	0,006	1,3±2,6	1,9±3,0	0,21	1,2±2,4	2,4±3,2	0,003
Головная боль	1,5±2,5	0,8±2,0	0,025	1,0±2,2	1,3±2,4	0,37	0,8±1,9	1,7±2,7	0,01
Головокружение	1,4±2,6	0,7±2,1	0,024	1,0±2,3	1,2±2,5	0,56	0,9±2,3	1,4±2,6	0,09
Диарея	0,7±2,1	0,1±0,7	0,007	0,5±1,8	0,4±1,5	0,93	0,6±1,9	0,3±1,1	0,7
Выпадение волос	1,3±2,7	0,3±1,1	0,01	1,1±2,5	0,7±1,9	0,68	0,7±1,9	1,0±2,5	0,38
Тревога	1,8±3,1	0,7±2,1	0,003	1,3±2,9	1,3±2,7	0,64	1,3±2,7	1,3±2,8	0,65
Депрессия	2,3±3,2	0,9±2,2	<0,001	1,8±3,1	1,5±2,7	0,57	1,6±2,9	1,7±2,9	0,9
Сумма баллов	37±33	18±26	<0,001	25±32	31±31	0,1	24±29	35±34	0,021

Таблица 11 – Сравнительный анализ выраженности жалоб при втором опросе у пациентов с различными показателями тяжести коронавирусной инфекции на пике заболевания

Выраженность симптома, $m \pm SD$	СРБ макс <25,6 N=90	СРБ макс >25,6 N=75	p_{MW}	ЛДГ макс <566 N=83	ЛДГ макс >566 N=81	p_{MW}	КТ 0-2 N=126	КТ 3-4 N=55	p_{MW}
Одышка	1,6±2,7	2,8±3,2	0,015	1,8±2,9	2,5±3,1	0,10	1,8±2,8	2,9±3,4	0,07
Чув.нехватки воздуха	1,4±2,7	1,8±2,8	0,26	1,6±2,8	1,6±2,7	0,74	1,4±2,5	2,2±3,2	0,08
Заложенность в груди	0,7±1,7	1,2±2,2	0,10	1,0±2,0	0,9±1,9	0,96	0,8±1,8	1,2±2,3	0,24
Боли в груди	0,8±2,0	0,8±1,9	0,86	1,0±2,2	0,6±1,6	0,39	0,69±1,8	0,98±2,1	0,33
Кашель	0,7±1,5	0,9±2,0	0,52	0,7±1,8	0,8±1,7	0,45	0,8±2,0	0,7±1,5	0,60
Выделение мокроты	0,8±1,8	1,0±2,3	0,59	0,9±2,0	0,9±2,1	1,00	0,6±1,8	1,3±2,4	0,041
Слабость	2,0±3,1	3,2±3,4	0,024	2,4±3,3	2,8±3,3	0,48	2,2±3,2	3,7±3,6	0,004
Утомляемость	2,6±3,1	3,8±3,5	0,024	3,1±3,3	3,2±3,4	0,87	2,8±3,2	4,0±3,5	0,029
Боль в суставах	2,3±3,1	3,4±3,5	0,057	2,6±3,4	3,0±3,3	0,39	2,6±3,2	3,4±3,7	0,14
Боль в мышцах	1,2±2,5	2,2±3,1	0,018	1,6±2,9	1,8±2,7	0,45	1,5±2,7	2,1±3,1	0,11
Головная боль	1,0±2,2	1,4±2,6	0,30	1,1±2,3	1,3±2,4	0,55	1,0±2,2	1,5±2,5	0,13
Головокружение	0,6±1,8	1,8±2,9	0,003	1,2±2,6	1,1±2,3	0,82	1,0±2,2	1,4±2,9	0,22
Диарея	0,3±1,2	0,8±2,2	0,048	0,6±1,9	0,4±1,5	1,00	0,4±1,4	0,7±2,2	0,48
Выпадение волос	1,0±2,4	0,5±1,6	0,19	1,2±2,5	0,4±1,5	0,028	0,9±2,3	0,8±2,1	0,69
Тревога	1,1±2,6	1,5±2,8	0,2	1,4±3,0	1,2±2,4	0,57	1,3±2,9	1,2±2,5	0,97
Депрессия	1,6±2,9	1,7±2,7	0,58	2,0±3,2	1,3±2,4	0,13	1,5±2,7	2,0±3,3	0,67
Сумма баллов	24±30	34±33	0,025	29±35	28±29	0,72	25±28	37±37	0,046

Таблица 12 – Сравнительный анализ выраженности жалоб при втором опросе у пациентов с наличием и без коморбидности

Выраженность симптома, $m \pm SD$	Коморбидности нет N=29	Коморбидность есть N=152	p_{MW}	ИБС нет N=167	ИБС есть N=14	p_{X^2}	ХСН нет N=178	ХСН есть N=3	p_{MW}
Одышка	1,3±2,3	2,3±3,1	0,16	2,1±2,9	3,4±3,9	0,14	2,2±3,0	2,0±3,5	0,92
Чув. нехватки воздуха	1,1±2,3	1,7±2,9	0,2	1,5±2,7	2,8±3,6	0,2	1,6±2,8	1,7±2,9	0,94
Заложенность в груди	0,8±1,9	1,0±2,0	0,53	0,9±2,0	0,9±2,3	0,54	0,9±2,0	1,3±2,3	0,65
Боли в груди	0,9±1,9	0,8±1,9	0,63	0,8±1,9	0,9±2,0	0,74	0,8±1,9	1,3±1,2	0,06
Кашель	0,6±1,8	0,8±1,9	0,38	0,8±1,9	0,9±1,7	0,47	0,8±1,8	3±5,2	0,41
Выделение мокроты	0,6±1,4	0,9±2,1	0,64	0,9±2,0	0,6±1,7	0,62	0,8±1,9	3±5,2	0,42
Слабость	2,3±3,4	2,8±3,4	0,42	2,6±3,3	4,3±3,7	0,079	2,7±3,4	1,7±2,9	0,62
Утомляемость	2,6±3,5	3,3±3,3	0,21	3,0±3,3	5,0±3,4	0,027	3,1±3,4	5,0±3,5	0,25
Боль в суставах	2,1±3,0	2,9±3,4	0,23	2,7±3,3	3,9±3,8	0,18	2,8±3,4	5,3±4,0	0,11
Боль в мышцах	1,2±2,4	1,8±2,9	0,34	1,6±2,8	2,5±2,8	0,07	1,6±2,8	4,0±4,4	0,03
Головная боль	1,1±2,1	1,2±2,3	0,89	1,0±2,1	2,8±3,7	0,056	1,2±2,3	0	0,31
Головокружение	0,9±2,1	1,1±2,5	0,86	1,0±2,2	2,9±3,7	0,02	1,1±2,4	1,0±1,7	0,73
Диарея	0,9±2,3	0,4±1,5	0,08	0,5±1,7	0±0	0,23	0,5±1,7	0	0,60
Выпадение волос	0,9±2,4	0,8±2,2	0,81	0,8±2,1	1,4±3,3	0,5	0,8±2,2	1,0±1,7	0,49
Тревога	1,38±3,1	1,3±2,7	0,86	1,3±2,7	1,9±3,6	0,57	1,3±2,8	0	0,35
Депрессия	1,6±3,0	1,7±2,9	0,85	1,6±2,8	2,1±3,1	0,35	1,6±2,9	1,7±2,9	0,93
Сумма баллов	24±34	29±31	0,14	272±31	43±39	0,12	28±32	37±39	0,52

Таблица 13 – Сравнительный анализ выраженности жалоб при втором опросе у пациентов нуждавшихся и нет в нахождении в ОРИТ, проведении ИВЛ и ВПО в остром периоде COVID-19

Выраженность симптома, $m \pm SD$	ОРИТ (-) N=156	ОРИТ (+) N=26	p_{mw}	ВПО (-) N=14	ВПО (+) N=4	p_{x2}	ИВЛ (-) N=18	ИВЛ (+) N=8	p_{mw}
Одышка	2,0±3,0	3,4±3,3	0,031	4,4±3,5	2,3±2,6	0,25	3,9±3,4	2,0±2,8	0,21
Чув. нехватки воздуха	1,6±2,8	1,9±2,9	0,48	2,7±3,4	1,3±2,5	0,38	2,4±3,2	0,6±1,2	0,23
Заложенность в груди	0,9±1,9	1,4±2,2	0,11	2±2,6	0	0,15	1,6±2,4	1,1±1,8	0,9
Боли в груди	0,8±1,9	0,9±2,1	0,9	1,2±2,5	0	0,37	0,9±2,2	0,6±1,8	0,79
Кашель	0,8±1,8	1±2,2	0,67	1,1±1,9	0	0,27	0,8±1,8	1,4±3,2	0,88
Выделение мокроты	0,8±2,0	1,2±2,3	0,19	1,1±1,9	1±2	0,9	1,1±1,8	1,3±3,2	0,73
Слабость	2,5±3,3	3,7±3,8	0,12	3,7±4,0	5,5±4,1	0,41	4,1±3,9	2,6±3,4	0,4
Утомляемость	3,0±3,3	4,1±3,6	0,14	4,6±3,8	4,3±3,5	0,91	4,5±3,6	3,1±3,7	0,37
Боль в суставах	2,7±3,3	3,4±3,7	0,37	3,9±3,9	2,0±2,5	0,44	3,5±3,7	3,1±3,8	0,84
Боль в мышцах	1,6±2,8	2,2±3,1	0,2	2,6±3,2	1,3±2,5	0,45	2,3±3,1	2,0±3,3	0,81
Головная боль	1,0±2,1	2,1±3,1	0,035	1,6±2,8	3,3±4,3	0,51	2±3,14	2,3±3,3	0,73
Головокружение	0,9±2,2	2,2±3,1	0,015	1,8±3,1	2,8±3,4	0,61	2,0±3,1	2,6±3,4	0,51
Диарея	0,4±1,7	0,5±1,5	0,61	0	0		0	1,8±2,4	0,008
Выпадение волос	0,9±2,3	0,6±1,83	0,86	0,6±2,1	0	0,5	0,5±1,9	0,9±1,8	0,4
Тревога	1,3±2,7	1,6±2,97	0,58	2,71±3,6	0	0,15	2,1±3,4	0,5±1,4	0,24
Депрессия	1,6±2,9	1,7±2,9	0,83	2,1±3,3	2,8±3,2	0,81	2,3±3,2	0,5±1,4	0,15
Сумма баллов	27±31	36±32	0,098	43±36	33±17	0,87	41±32	26±32	0,3

Выраженность симптомов, выявленных в ходе двух опросов, статистически значимо не отличались при разделении пациентов по изученным группам применявшихся препаратов (ГХХ, азитромицина и/или других антибиотиков, противовирусных препаратов, НФГ/НМГ, ГКС и БП).

Таким образом, сравнительный анализ показал, что большая частота выявления симптомов у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты. Менее выраженная связь количества и частоты жалоб в постковидном периоде прослеживалась с клинической тяжестью в момент поступления в стационар по шкале NEWS, объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания, максимальным уровнем СРБ и коморбидностью.

3.7 Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции

Для оценки потенциальной прогностической роли изученных параметров в отношении наличия наиболее часто встречаемых в постковидном периоде жалоб мы провели анализ Каплана-Мейера для каждого из них.

Как видно из Рисунка 30, женский пол определял больший *риск наличия одышки/чувства нехватки воздуха* к моменту обоих телефонных опросов, что соответствовало результатам сравнительного анализа.

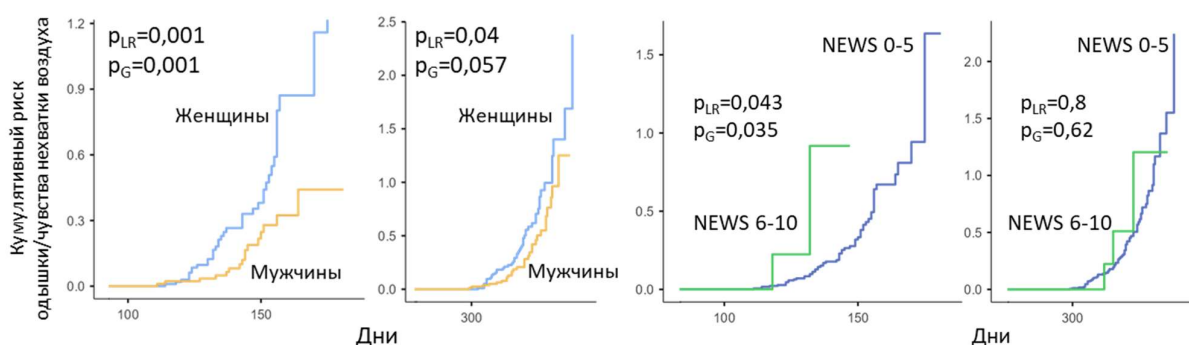


Рисунок 30 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде опроса у мужчин и женщин и у пациентов, поступавших в стационар с COVID-19 с различной тяжестью, оцениваемой по шкале NEWS.

В сравнительном анализе медиана суммы баллов по шкале NEWS статистически значимо разделяло пациентов с большей и меньшей частотой нехватки воздуха, но не одышки, причем эта закономерность прослеживалась только на первом опросе. Кумулятивный риск одышки/чувства нехватки воздуха был также выше к моменту первого опроса у пациентов с большей тяжестью состояния в момент поступления в стационар, оцениваемой по шкале NEWS, хотя ко второму опросу эта ассоциация теряла статистическую значимость. Статистически значимые (и только для данных первого опроса) отличия риска существования одышки/чувства нехватки воздуха в постковидном периоде были получены только при разделении выборки на две подгруппы с суммой баллов шкалы NEWS 0-5 и 6-10 (Рисунок 30), но не по другим отрезным точкам.

Прогностическое значение в отношении одышки/чувства нехватки воздуха (только для второго, более чувствительного, опроса) имело только максимальное зафиксированное значение температуры тела в остром периоде COVID-19 (Рисунок 31).

Кумулятивный риск одышки/чувства нехватки воздуха в постковидном периоде статистически значимо не отличался в подгруппах пациентов, разделенных по медиане ИМТ, сатурации, факту подтверждения коронавирусной этиологии заболевания методом ПЦР или курения.

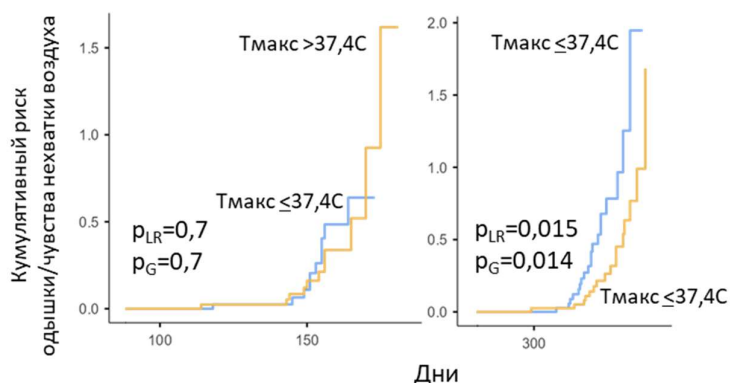


Рисунок 31 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде на двух этапах телефонного опроса у пациентов, разделенных по медиане максимального зафиксированного значения температуры тела в остром периоде COVID-19

Сравнительный анализ не выявил статистически значимых отличий частоты жалоб на одышку/чувство нехватки воздуха в подгруппах пациентов, разделенных по медиане градации легочного поражения по КТ (КТ 0-2 и КТ3-4). При этом кумулятивный риск одышки/чувства нехватки воздуха в постковидном периоде статистически значимо отличался (только на первом опросе) в подгруппах пациентов с различной градацией объема поражения легочной ткани в остром периоде по данным КТ, выполненной при поступлении и перед выпиской (Рисунок 32). Как видно, наиболее заметными были отличия подгрупп без рентгенологических признаков коронавирусной пневмонии и с наиболее тяжелым поражением.

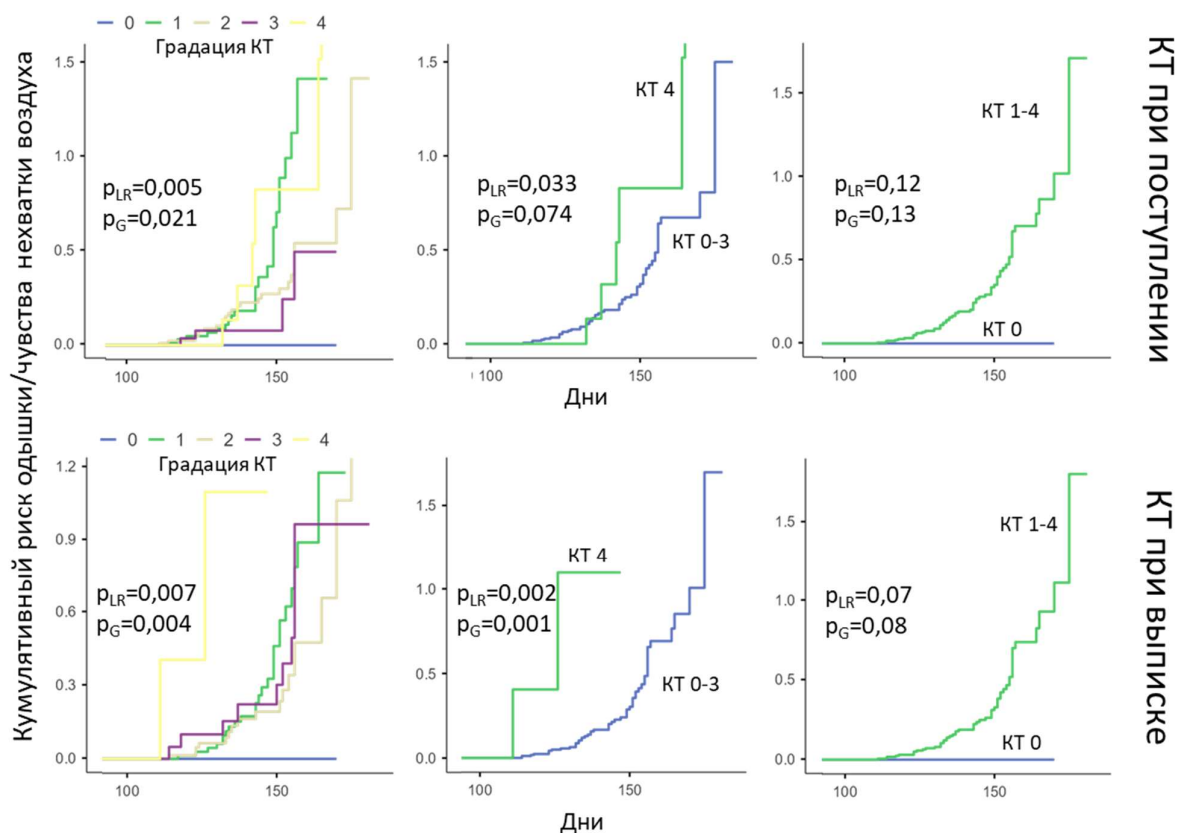


Рисунок 32 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде (на первом опросе) у пациентов с различной градацией объема легочного поражения по КТ в остром периоде

Среди лабораторных показателей острого периода COVID-19 наиболее значимым в отношении прогнозирования жалоб на одышку/чувство нехватки воздуха на обоих этапах опроса оказался уровень ЛДГ, как в момент поступления, так и максимальное зафиксированное значение (Рисунок 33). При разделении выборки по медиане этих показателей кумулятивный риск одышки был статистически значимо выше у пациентов с более высоким уровнем ЛДГ.

Медиана уровня СРБ (в момент поступления, но не максимальный) статистически значимо разделял риск наличия одышки лишь к моменту второго опроса, что можно объяснять более чувствительным способом ее выявления по сравнению с первым опросом.

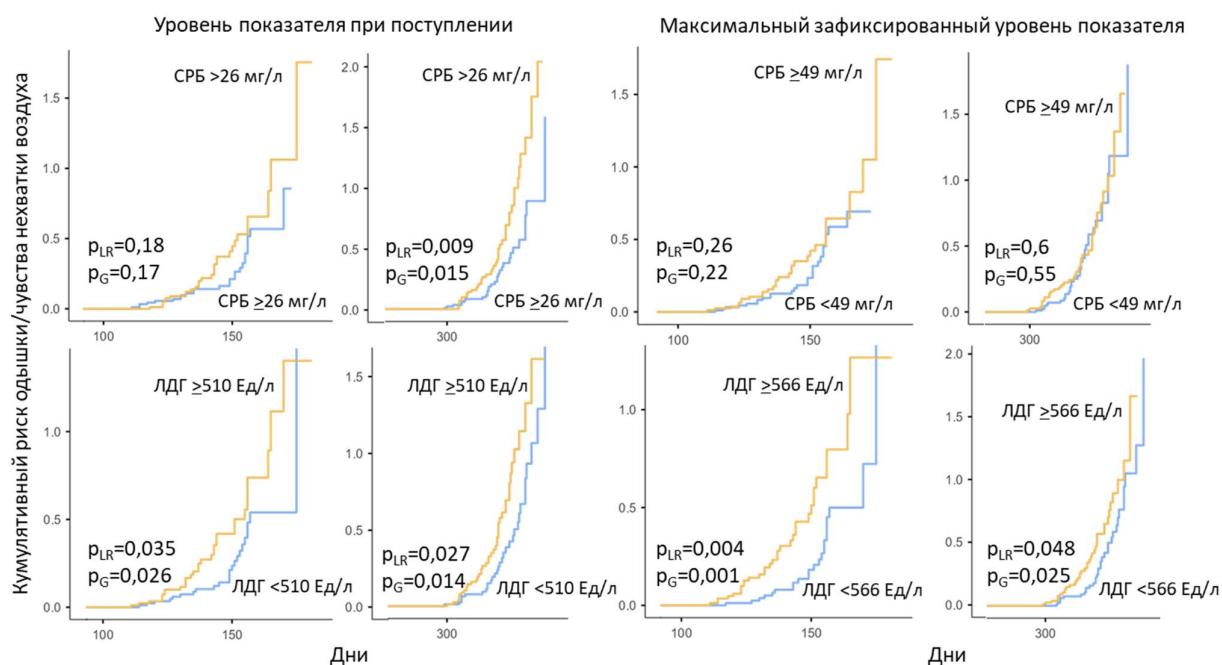


Рисунок 33 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде на двух этапах телефонного опроса в подгруппах пациентов, разделенных по медианам значений лабораторных маркеров воспаления.

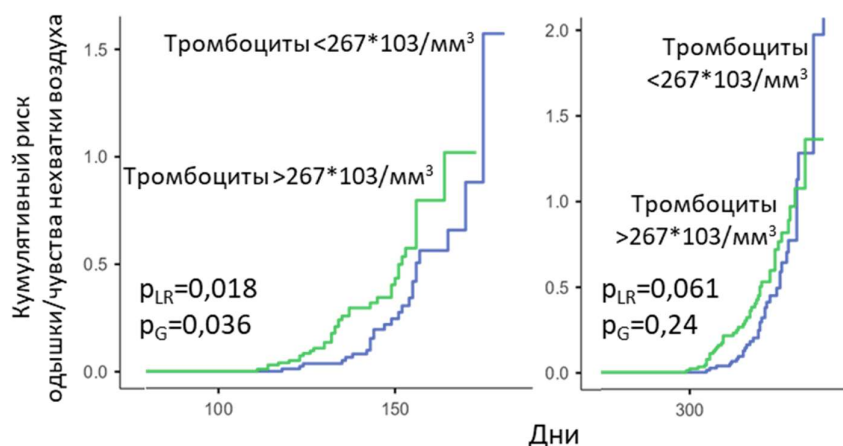


Рисунок 34 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде на двух этапах телефонного опроса в подгруппах пациентов, разделенных по медиане максимального зафиксированного в остром периоде COVID-19 уровня тромбоцитов.

У пациентов с максимальным зафиксированным в остром периоде COVID-19 уровнем тромбоцитов выше медианы имели больший риск одышки/чувства нехватки воздуха в постковидном периоде (Рисунок 34).

Несмотря на отсутствие связи принципиального наличия любой коморбидности и сопутствующей ИБС с наличием и выраженностью одышки/нехватки воздуха в сравнительном анализе, кумулятивный риск этих жалоб был статистически значимо большим у пациентов с коморбидностью и с ИБС к моменту первого (но не второго) опроса (Рисунок 35). Принципиальное наличие, количество сопутствующих заболеваний и каждое из них по отдельности, включая ХСН и ожирение, не были связаны с кумулятивным риском одышки/нехватки воздуха в постковидном периоде статистически значимо, что подтвердило результаты сравнительного анализа.

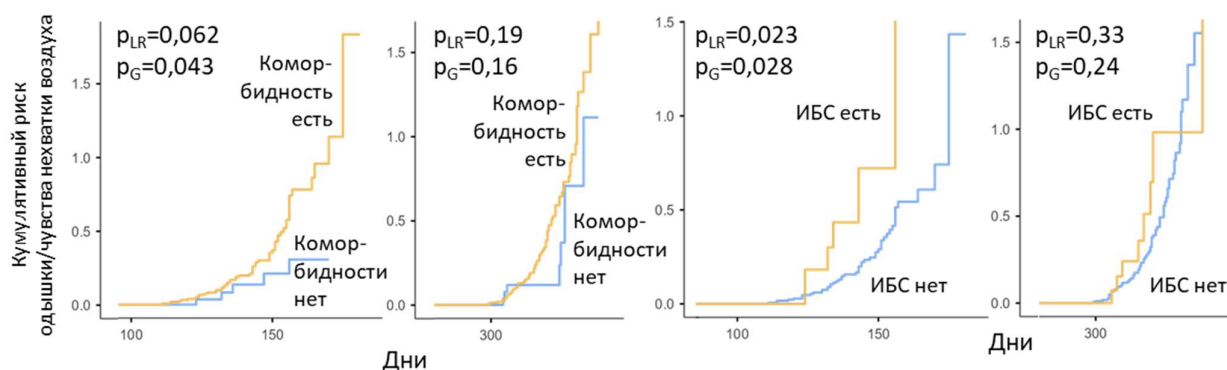


Рисунок 35 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде на двух этапах телефонного опроса у пациентов с наличием и отсутствием коморбидности, с наличием и отсутствием ИБС

Риск одышки/чувства нехватки воздуха был выше у пациентов, получавших в остром периоде COVID-19 НФГ или НМГ, ГКС и сарилумаб (Рисунки 36, 37). Вряд ли это можно объяснить самостоятельным негативным влиянием этих групп лекарств, поскольку они назначались пациентам с более тяжелым течением коронавирусной инфекции. Отсутствие статистически значимых отличий изученных параметров у опрошенных в постковидном периоде пациентов, во

время госпитализации с COVID19 получавших и не получавших эти виды лекарственной терапии, вероятно, связано с небольшими размерами групп.

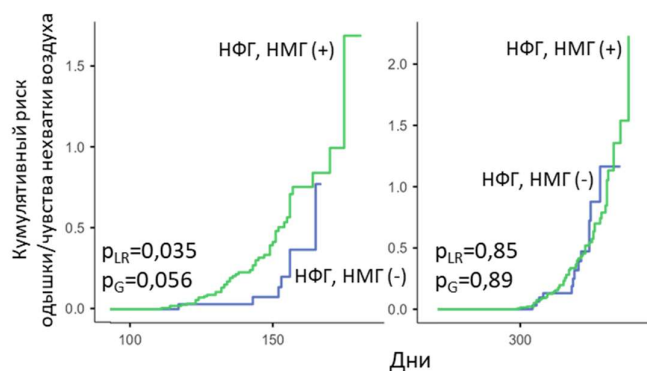


Рисунок 36 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде на двух этапах телефонного опроса у пациентов, получавших и не получавших НМГ или НФГ в остром периоде COVID-19

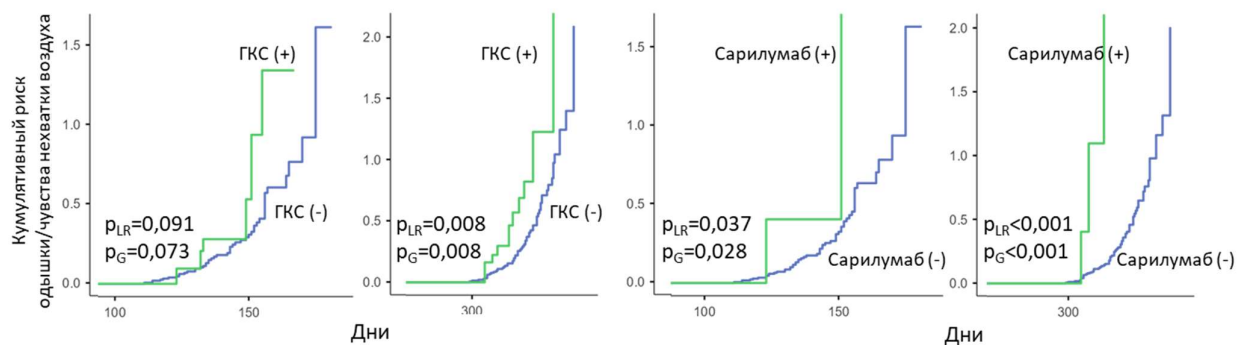


Рисунок 37 – Кумулятивный риск наличия одышки и/или нехватки воздуха в постковидном периоде на двух этапах телефонного опроса у пациентов, получавших и не получавших ГКС и сарилумаб в остром периоде COVID-19

При ограничении выборки только пациентами с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания, выявленные прогностические факторы одышки/чувства нехватки воздуха в постковидном периоде сохраняли свою статистическую значимость. Новые факторы из изученных со статистически значимым прогностическим значением в отношении этих жалоб не выявлены, за исключением активного курения, определявшего при втором опросе их большую вероятность ($p_{LR}=0,029$, $p_G=0,044$).

Таким образом, из изученных факторов статистически значимым прогностическим значением в отношении одышки/чувства нехватки воздуха на обоих этапах телефонного опроса обладали только женский пол и более высокие значения ЛДГ в остром периоде COVID-19. Наличие ИБС, сумма баллов по шкале NEWS при госпитализации >5 , наибольшая градация поражения легочной ткани по данным КТ при госпитализации и при выписке определяли большую вероятность жалоб на одышку/чувство нехватки воздуха только при первом, но не втором опросе. Большая вероятность одышки/чувства нехватки воздуха на втором (но не первом, менее чувствительном) опросе была у пациентов с максимальной зафиксированной температурой тела и уровнем СРБ при поступлении меньше медианных значений.

Проведение подобного анализа Каплана-Мейера в отношении *вероятности слабости/утомляемости* выявило схожие закономерности. Кумулятивный риск этих жалоб был выше у женщин ($p_{LR}=0,002$, $p_G=0,004$ для первого опроса и $p_{LR}<0,001$, $p_G=0,001$ для второго); пациентов с ИМТ >28 кг/м² ($p_{LR}=0,049$, $p_G=0,027$ и $p_{LR}=0,51$, $p_G=0,43$); пациентов, имевших >3 баллов по шкале NEWS при госпитализации с COVID-19 ($p_{LR}=0,027$, $p_G=0,014$ и $p_{LR}=0,33$, $p_G=0,43$); имевших сопутствующую ИБС ($p_{LR}<0,001$, $p_G<0,001$ и $p_{LR}=0,19$, $p_G=0,27$); большую градацию легочного поражения по данным КТ при выписке ($p_{LR}=0,003$, $p_G=0,007$ и $p_{LR}<0,001$, $p_G<0,001$); со значениями выше медианных максимальной зафиксированной температуры тела ($p_{LR}=0,46$, $p_G=0,047$ и $p_{LR}=0,039$, $p_G=0,044$); уровня СРБ при поступлении ($p_{LR}=0,003$, $p_G=0,005$ и $p_{LR}=0,012$, $p_G=0,01$) и на пике заболевания ($p_{LR}=0,011$, $p_G=0,022$ и $p_{LR}=0,29$, $p_G=0,3$); ЛДГ при поступлении ($p_{LR}=0,038$, $p_G=0,073$ и $p_{LR}=0,058$, $p_G=0,079$) и на пике заболевания ($p_{LR}=0,06$, $p_G=0,013$ и $p_{LR}=0,14$, $p_G=0,12$); максимального зафиксированного уровня тромбоцитов ($p_{LR}=0,033$, $p_G=0,089$ и $p_{LR}=0,08$, $p_G=0,19$); со значениями ниже медианных – уровня лимфоцитов при поступлении ($p_{LR}=0,039$, $p_G=0,029$ и $p_{LR}=0,8$, $p_G=0,59$) и минимального зафиксированного ($p_{LR}=0,009$, $p_G=0,009$ и $p_{LR}=0,42$, $p_G=0,42$); получавших лечение в ОРИТ ($p_{LR}=0,015$, $p_G=0,021$ и $p_{LR}=0,75$, $p_G=0,79$,

Рисунок 38); получавших лечение сарилумабом ($p_{LR}=0,024$, $p_G=0,016$ и $p_{LR}=0,24$, $p_G=0,23$).

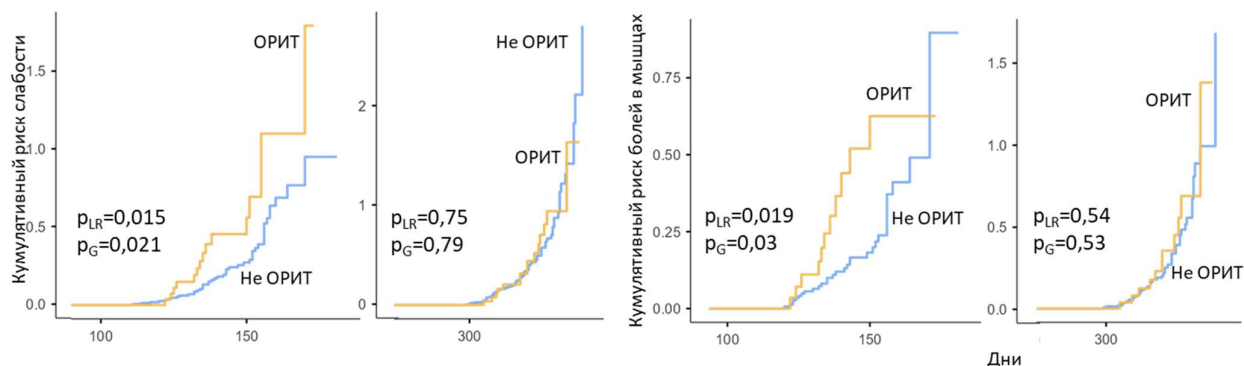


Рисунок 38 – Кумулятивный риск наличия слабости и болей в мышцах на двух этапах телефонного опроса в постковидном периоде у пациентов, которым во время госпитализации с COVID-19 требовалось и не требовалось пребывание в ОРИТ.

Кумулятивный риск тревоги и депрессии в постковидном периоде был статистически значимо более высоким у женщин, чем у мужчин, на двух этапах телефонного опроса (Рисунок 39).

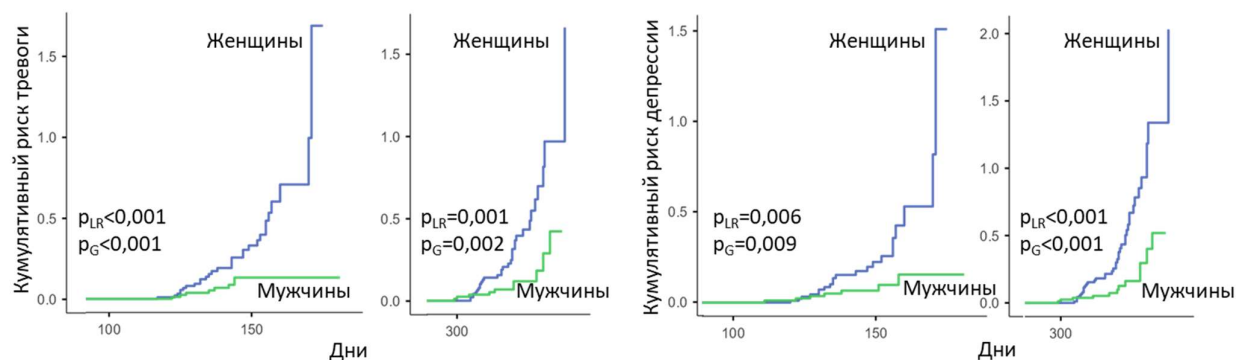


Рисунок 39 – Кумулятивный риск тревоги и депрессии в постковидном периоде у мужчин и женщин на двух этапах телефонного опроса

Возможно, тревога и депрессия также были обусловлены беспокойством по поводу более обширного поражения легких при выписке после госпитализации с COVID-19 (Рисунок 40).

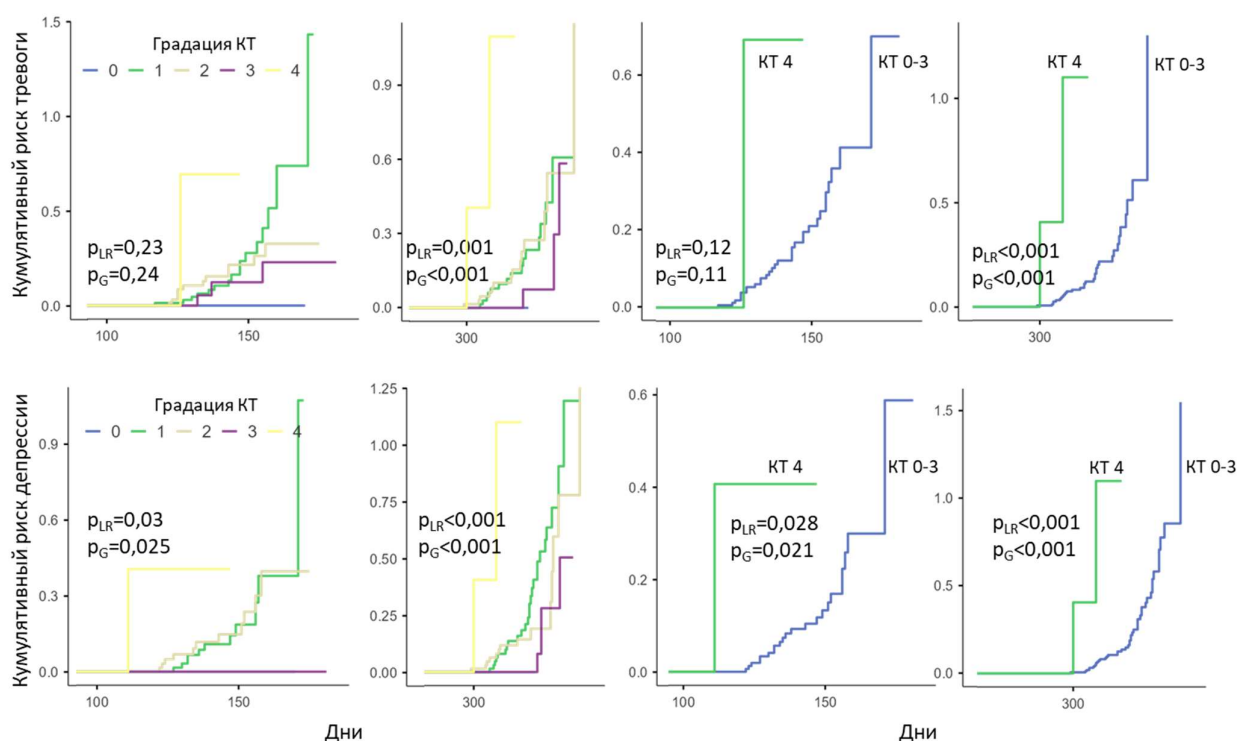


Рисунок 40 – Кумулятивный риск тревоги и депрессии в постковидном периоде у пациентов с различной градацией объема поражения легких при выписке из стационара

Вероятность жалоб на депрессию (но не тревогу) на втором (но не первом) опросе была статистически значимо выше у пациентов без подтверждения коронавирусной этиологии заболевания в остром периоде в сравнении с пациентами, имевшими хотя бы один положительный ПЦР-тест ($p_{LR}=0,028$, $p_G=0,023$).

Другие исходные характеристики пациентов, клинические, инструментальные и лабораторные показатели острого периода COVID-19, наличие и вид коморбидности, факт пребывания в ОРИТ, проведения ВПО/ИВЛ, изученные виды применявшихся лекарственных препаратов с вероятностью жалоб на тревогу или депрессию на любом этапе телефонного опроса связаны не были.

Таблица 14 – Прогностическая значимость изученных факторов в отношении вероятности наличия симптомов в постковидном периоде

	Одышка/ нехватка воздуха		Кашель/ выделение мокроты		Слабость/ утомляемость		Боль в мышцах		Боль в суставах		Тревога		Депрессия	
Фактор/ Опрос	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Женский пол	0,001	0,04	0,003	0,073	0,002	<0,001	0,018	0,007	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	0,006	<0,001
	0,001	0,057	0,003	0,073	0,004	0,001	0,022	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	0,009	<0,001
ИМТ выше медианы					0,049 0,027				0,003 0,002					
Ожирение				0,049 0,53					0,006 0,005					
ИБС (+)	0,023		0,001		<0,001		<0,001	0,052	0,001					
	0,028		0,014		<0,001		<0,001	0,04	<0,001					
ОНМК в анамнезе			0,002 <0,001											
ХСН (+)								0,019 0,019						
NEWS≥3					0,027 0,014				0,013 0,01					
Температура при поступлении выше медианы			<0,001 <0,001	0,018 0,036										
Т макс. выше медианы		0,015 0,014				0,039 0,044								
SpO ₂ выше медианы							0,028 0,026							
Уровень СРБ при поступлении выше медианы		0,009 0,017	0,047 0,057		0,003 0,005	0,012 0,01	0,01 0,007	0,052 0,048	<0,001 <0,001					
Макс.уровень ЛДГ выше медианы	0,004	0,048	0,026		0,06		0,026	0,044	<0,001	0,053				
	0,001	0,025	0,041		0,013		0,002	0,054	<0,001	0,065				
Макс.уровень лейкоцитов выше медианы							0,057 0,046	0,036 0,083	0,052 0,046					
Макс.уровень тромбоцитов выше медианы	0,018 0,036		0,047 0,073	0,031 0,047	0,033 0,089		0,003 0,004	0,007 0,022	0,035 0,053					
Мин.уровень лимфоцитов ниже медианы					0,009 0,009				0,02 0,018					
Градация КТ при выписке	0,007		0,003	0,039	0,003	<0,001						0,001	0,03	<0,001
	0,004		0,006	0,071	0,007	<0,001						<0,001	0,025	<0,001
ОРИТ (+)			0,002 0,031		0,015 0,021		0,019 0,03							
Сарилумаб (+)	0,037	<0,001	0,004		0,024				0,047					
	0,028	<0,001	0,003		0,016				0,036					
ГХХ (-)			0,012 0,015											
Азитромицин (-)			0,028 0,032											
ПЦР (-)								0,031 0,039		0,048 0,097				0,028 0,023
Курение				0,01 0,005										

Резюме результатов анализа влияния изученных факторов на кумулятивный риск наличия жалоб в постковидном периоде (включая *боли в мышцах, боли в суставах и кашель/выделение мокроты*) приведено в Таблице 14, в которой указаны значения p_{LR} и p_G для каждого сравнения.

На основании выявленных факторов, связанных с наличием наиболее часто встречающихся в постковидном периоде симптомов (одышка/нехватка воздуха, слабость/утомляемость, кашель/выделение мокроты, боли в суставах, боли в мышцах, тревога, депрессия) нами создана бинарная логистическая модель (Рисунок 41), статистически достоверно предсказывающая их наличие к моменту первого и второго опросов.

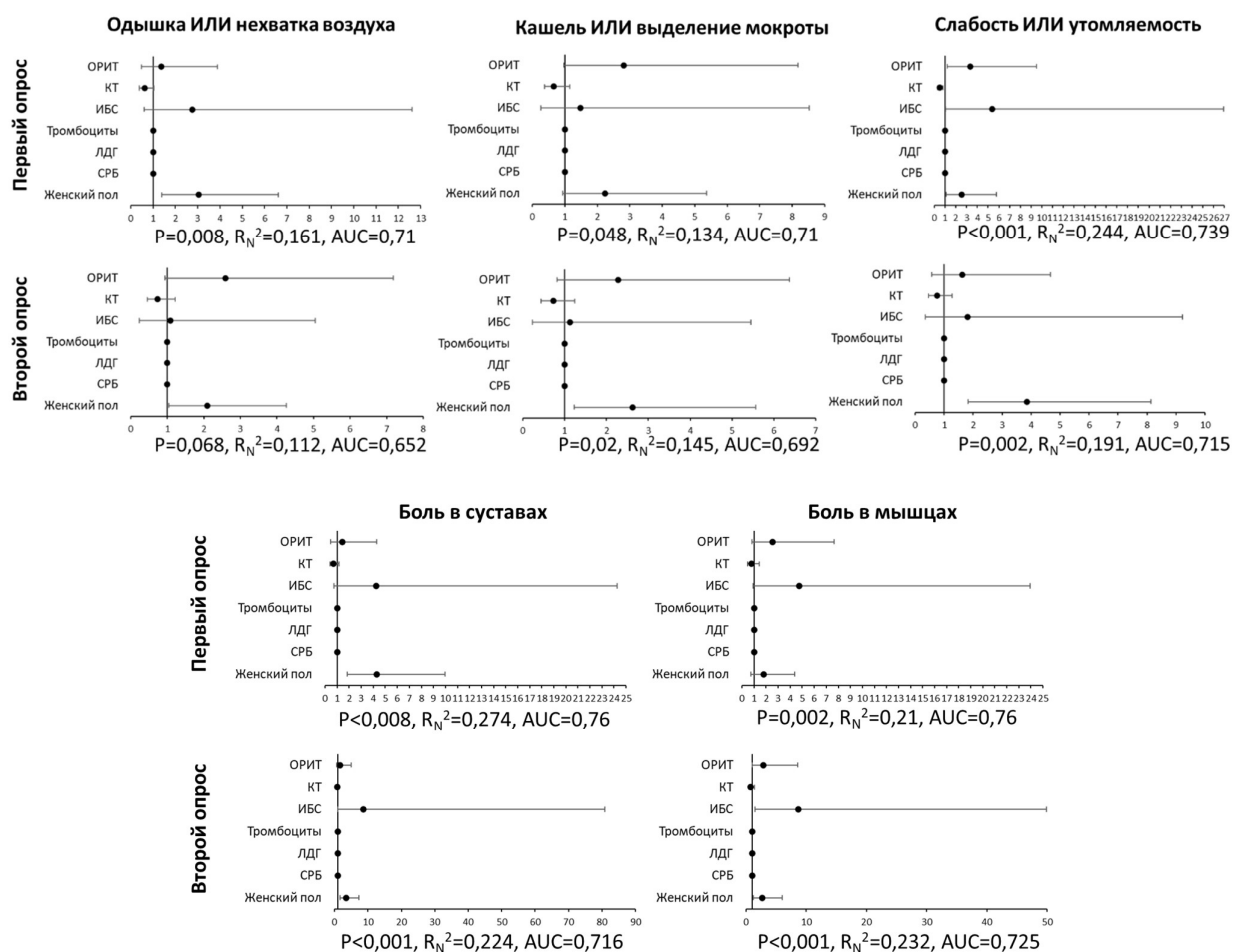


Рисунок 41– Предикторы симптоматики в отдаленном периоде: бинарная логистическая регрессия. Указано отношение шансов и 95% ДИ

Модель включала в себя следующие переменные: женский пол, наличие/отсутствие ИБС, уровень СРБ при госпитализации, максимальный зафиксированный уровень ЛДГ, максимальный зафиксированный уровень тромбоцитов, факт нахождения в ОРИТ, градацию тяжести поражения легких по данным КТ к моменту выписки. Добавление в модель других изученных

показателей по отдельности или в различных комбинациях, а также удаление вышеперечисленных, снижало ее предиктивные свойства.

Ожидаемо наиболее значимое влияние на вероятность наличия этих жалоб в постковидном периоде имел женский пол, наличие ИБС и факт пребывания в ОРИТ во время госпитализации с COVID-19. Интересно, что эта модель с сопоставимой точностью предсказывала наличие жалоб на тревогу на первом опросе ($P=0,028$, $R_N^2=0,151$, $AUC=0,744$) и депрессии на втором ($P=0,032$, $R_N^2=0,14$, $AUC=0,674$).

Таким образом, наибольшая вероятность наличия жалоб в постковидном периоде была у женщин, что ассоциировалось у них с более распространенной тревогой и депрессией. Частично наличие жалоб могло объясняться наличием коморбидности (одышка и слабость - с ИБС, кашель – с курением, боли в суставах – с ожирением). Тем не менее, по крайней мере к моменту первого опроса прослеживалась связь наиболее часто встречаемых жалоб с показателями тяжести течения коронавирусной инфекции (градацией объема легочного поражения по данным КТ, лабораторным маркерам воспаления, уровнем тромбоцитов). На основании выявленных методом Каплана-Мейера предикторов наличия симптоматики создана регрессионная модель, предсказывающая с умеренной точностью вероятность всех наиболее распространенных симптомов вплоть до отсроченного постковидного периода.

3.8. Предикторы отдаленной выживаемости

Для оценки отдаленной выживаемости в декабре 2023 г мы дополнительно к данным телефонных опросов собрали сведения об обращениях за медицинской помощью или смерти пациентов, получавших лечение в ЛРЦ по поводу COVID-19 в апреле-июне 2020 г, из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы. Выяснилось, что к моменту финального сбора данных с дебюта COVID-19 из исходной когорты выписанных живыми ($n=335$) умерло 30 пациентов, 7 из которых были дважды опрошены нами по телефону. Срок наблюдения составил 40 (12-44) месяцев.

При исследовании отдаленной выживаемости пациентов не выявлено ее связи с полом, верификацией коронавирусной этиологии заболевания методом ПЦР, фактом нахождения в ОРИТ и проведения ИВЛ, градацией поражения легочной ткани в остром периоде по данным КТ, изученными видами лекарственной терапии.

Отдаленная выживаемость в подгруппах, разделенных по медиане ИМТ, сатурации, температуры, уровней СРБ, ЛДГ, креатинина, лейкоцитов, тромбоцитов, также статистически значимо не отличалась.

Ожидаемо хуже была отдаленная выживаемость пациентов старше медианы возраста (Рисунок 42А). Количество и виды коморбидности на отдаленную выживаемость значимого влияния не оказывали, за исключением ИБС (Рисунок 42Б). Кроме того, выживаемость была хуже у пациентов, которым в остром периоде COVID-19 требовалось проведение ВПО (Рисунок 42В). Единственным лабораторным показателем острого периода, по медиане которого выборка разделялась на подгруппы со статистически значимо отличавшейся выживаемостью, оказалось максимальное значение относительного лимфоцитоза (Рисунок 42Г).

Сумма баллов по шкале NEWS при поступлении в стационар в остром периоде COVID-19 оказалась также связана с отдаленной выживаемостью (Рисунок 43), однако при разделении выборки на 2 части статистическая

значимость отличий выживаемости достигалась только при выделении подгрупп с 0-7 баллов и 8-10 баллов, но не по меньшим разделяющим значениям NEWS.

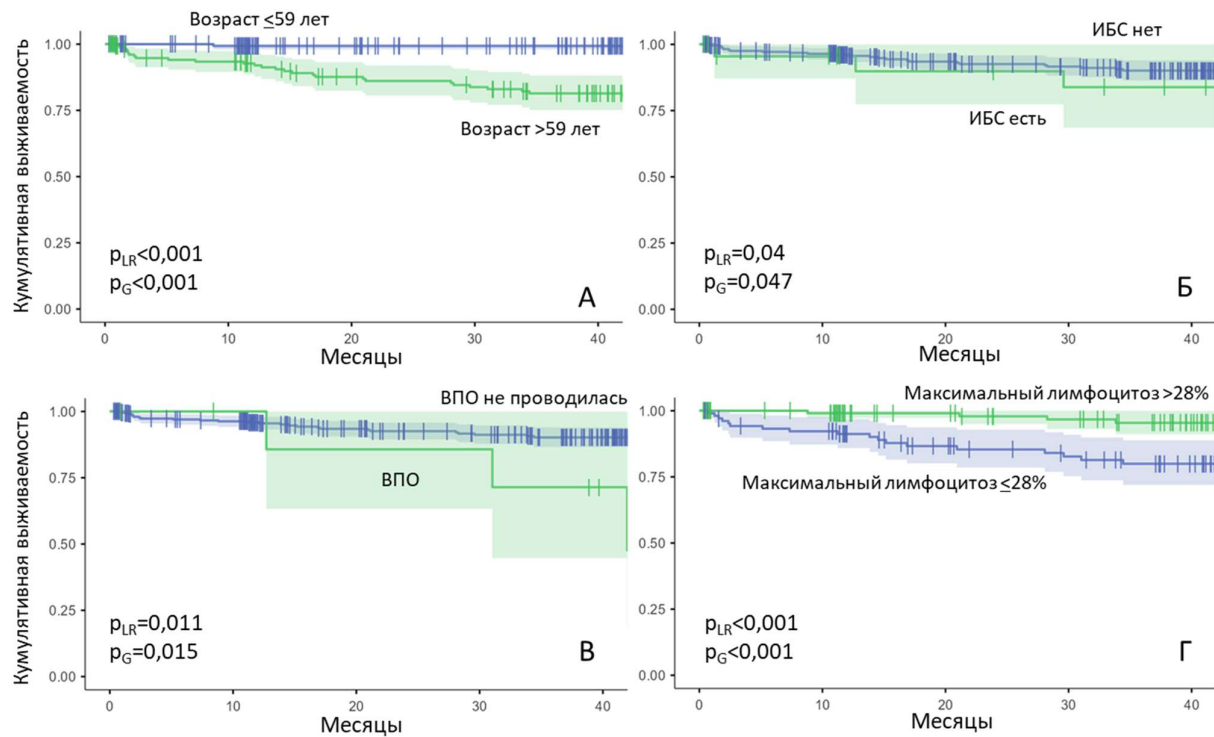


Рисунок 42 – Отдаленная выживаемость пациентов старше и младше медианы возраста (А), с наличием и отсутствием ИБС (Б), получавших и не получавших высокопоточную оксигенацию (В) и имевших максимальные значения относительного лимфоцитоза выше и ниже меданы значений (Г) в остром периоде COVID-19

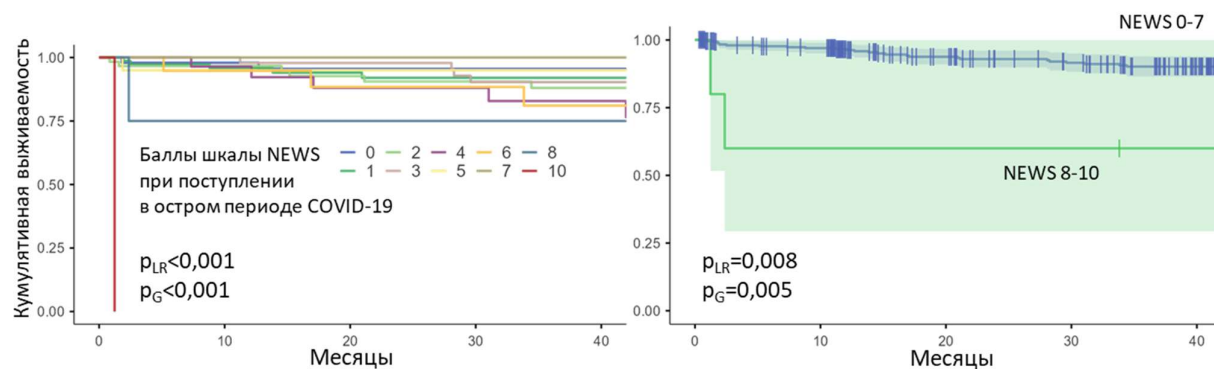


Рисунок 43 – Отдаленная выживаемость пациентов с различной суммой баллов шкалы NEWS при поступлении в ЛПЦ в остром периоде COVID-19

Близкие к статистически значимым преимущества отдаленной выживаемости зафиксированы у некурящих по сравнению с активными курильщиками ($p_{LR}=0,084$ $p_G=0,082$), а также поступавших на более поздних сроках заболевания ($p_{LR}=0,061$, $p_G=0,062$).

На подгруппе пациентов с верифицированной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания эти закономерности сохранялись, новые выявлены не были.

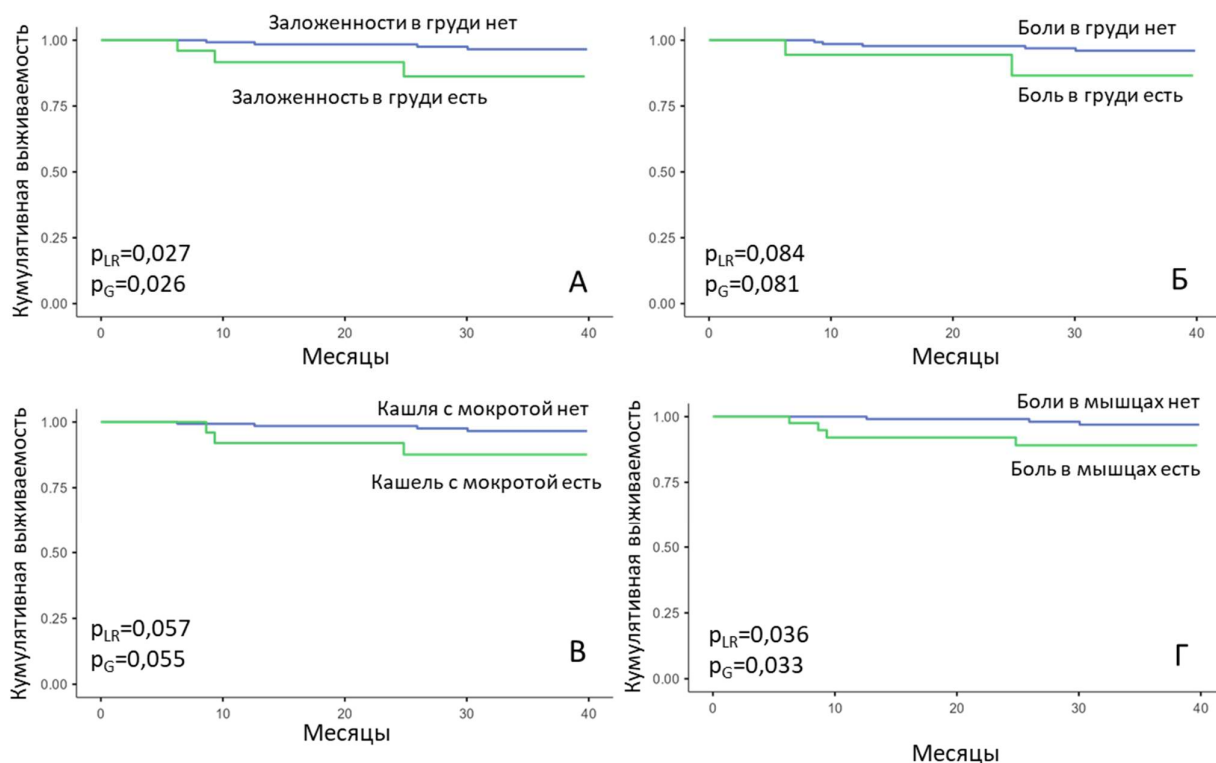


Рисунок 44 — Отдаленная выживаемость пациентов с наличием и отсутствием различных жалоб на первом опросе

Интересно, что ряд симптомов, выявленных при телефонных контактах, оказались связаны с выживаемостью после опроса. Так, наличие заложенности и болей в груди при первом опросе определяли худшую выживаемость (Рисунок 44А,Б). Наличие этих симптомов логично считать проявлениями ИБС, также достоверно связанной с выживаемостью.

Кроме того, выявлена связь выживаемости с наличием при первом опросе продуктивного кашля и болей в мышцах (Рисунок 44В,Г), что довольно труднообъяснимо и можно связывать либо с ко-вариантностью этих симптомов со значимыми предикторами выживаемости, либо с наличием бактериальных осложнений или самостоятельных заболеваний.

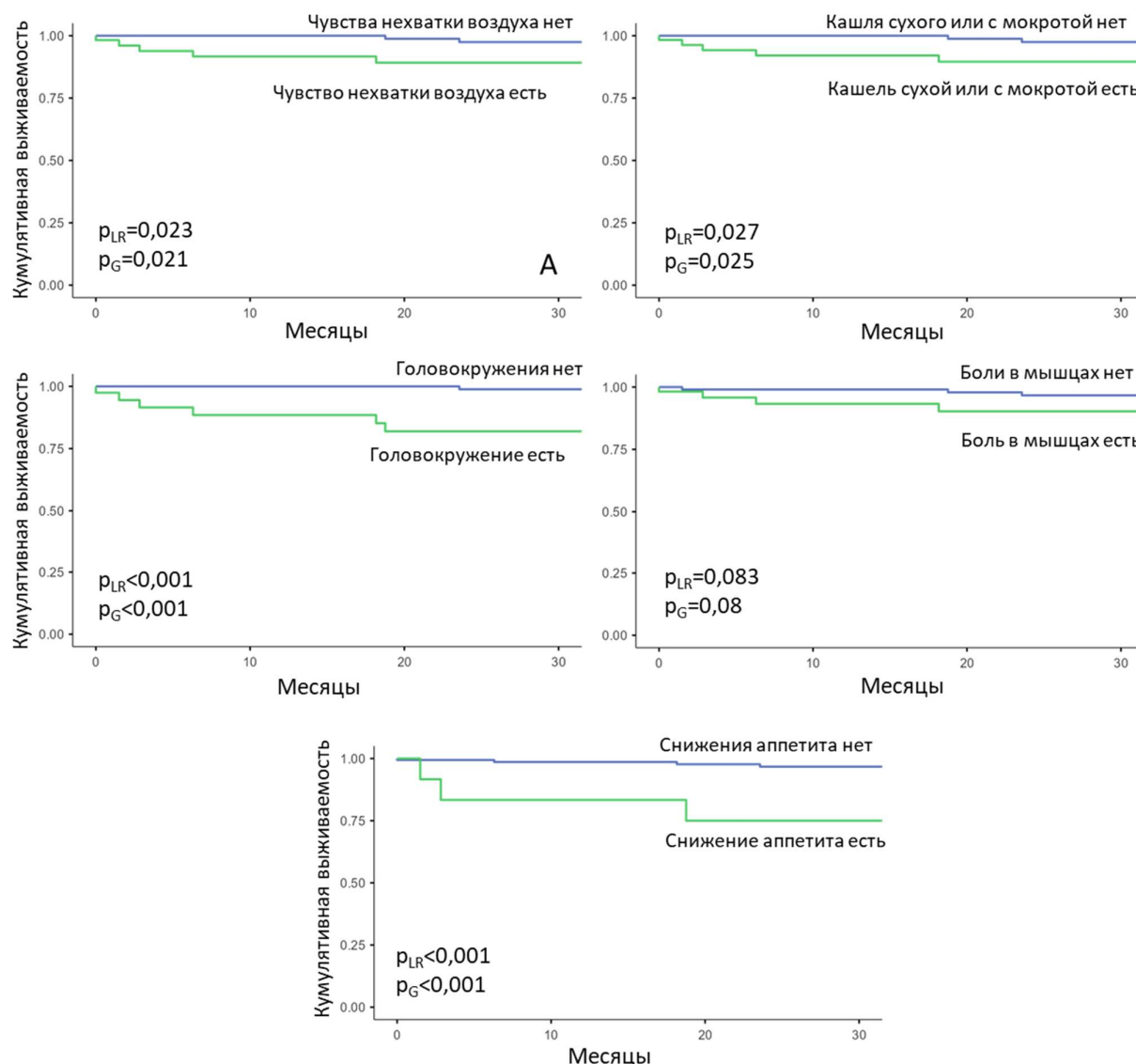


Рисунок 45 – Отдаленная выживаемость пациентов с наличием и отсутствием различных жалоб на втором опросе

Выявленные на втором опросе симптомы, оказавшиеся связанными с прогнозом, представлены на Рисунке 45. Интересно, что наличие боли в мышцах

было связано с отдаленной выживаемостью и при первом (статистически значимо), и при втором опросе (близко к статистически значимому).

Таким образом, отдаленная выживаемость (при медиане наблюдения более трех лет) пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, была связана с возрастом, наличием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS, необходимостью проведения ВПО и максимальным значением относительного лимфоцитоза в остром периоде COVID-19. Кроме того, некоторые из выявленных при телефонных опросах симптомы также оказались связаны с прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

3.9 Клинический пример

Широкое обсуждение распространенности и особенностей постковидного синдрома в медицинской литературе и средствах массовой информации привело к тому, что пациенты и врачи стали нередко интерпретировать любые симптомы, хронологически следующие за острым периодом COVID-19, как проявления постковидного синдрома. Тем не менее, под его “маской” могут скрываться другие заболевания, как сопутствующие и имевшиеся до коронавирусной инфекции, так и осложняющие ее течение, развивающиеся уже после санации от вируса. Нельзя забывать и о возможном развитии побочных действий лекарственных препаратов, применяющихся в остром периоде COVID-19, проявления которых могут манифестировать после выздоровления. Тщательная оценка механизмов формирования клинических, лабораторных и инструментальных симптомов позволяет провести правильный дифференциальный диагноз и определиться с тактикой ведения пациента. Это чрезвычайно важно, т.к. специфического лечения постковидного синдрома не разработано, и значительная часть таких пациентов нуждаются только в физической реабилитации и психологической поддержке, в то время как другие заболевания требуют фармакотерапии или других видов медицинской помощи.

Для иллюстрации этого соображения приводим клинический пример пациентки, не вошедшей в проанализированную выборку, наблюдавшейся нами во время проведения исследования.

Больная У, 73 года, госпитализирована 16.11.21 в ФГАУ НМИЦ «ЛРЦ» Минздрава РФ с жалобами на одышку, сердцебиение при минимальных нагрузках, слабость, утомляемость. Ангинозных болей не описывает. Данных за артериальную гипертензию, ИБС, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет нет. Перенесла резекцию желудка по поводу язвенной болезни желудка (1982 г). Ожирение I ст. (ИМТ 34,38 кг/м²).

Известно, что с 18.06.21 по 28.08.21 пациентка находилась в стационаре с тяжелой двусторонней пневмонией, в дебюте коронавирусной (этиология верифицирована ПЦР на РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке, объем

поражения легочной ткани по КТ - 52%, в дальнейшем – бактериальной, с деструкцией, правосторонним гидротораксом. Переведена в другой стационар, во время пребывания в котором развился пневмоторакс (ятрогенный?), подкожная эмфизема, выросла дыхательная недостаточность. Дважды проводился торакоцентез, дренирование по Бюлау. На этом фоне зафиксирован пароксизм фибрилляции предсердий с частотой желудочкового ответа >150 в минуту, купирован амиодароном, в дальнейшем пароксизмы не рецидивировали. За это время получала фавипиравир, дексаметазон, левофлоксацин, цефепим, цефтриаксон, имипинем, флуконазол, беродуал, сальбутамол, гепарин, верошпирон, торасемид, фуросемид, лизиноприл, бисопролол.

С ухудшением состояния переведена в другой стационар, где она находилась с 29.08.2021 по 24.09.2021 г. Зафиксирована закономерная динамика уровня антител к nCoV: IgM 17,45-13,51, IgG 444-925. Прогрессия нормохромной нормоцитарной анемии привела к гемотрансфузии, уровень гемоглобина увеличился с 76 до 92 г/л. Железодефицит исключен, диагностирован и скорректирован дефицит фолиевой кислоты.

Лечение включало линезолид, меропенем, дексаметазон, фраксипарин, ацетилсалициловую кислоту, альбумин, фуросемид, торасемид, верошпирон, метопролол, бисопролол, аторвастатин, омепразол.

В связи с сохраняющейся одышкой проведен ряд обследований. При эхокардиографии (ЭХО-КГ) выявлена легочная гипертензия (среднее давление в легочной артерии (СДЛА) 57 мм рт.ст.), недостаточность трехстворчатого клапана 3 степени, митрального - 1-2 степени. Размер правого желудочка составил 41 мм. Клапанных пороков, нарушений сократимости левого желудочка не выявлено, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 56 %.

Для исключения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) проведена КТ органов грудной клетки с контрастированием - признаков ТЭЛА не обнаружено, сохранялись интерстициальные инфильтративно-воспалительные изменения среднетяжелой степени (КТ-2), правосторонний гидроторакс (около 150 мл); воздушные полости в обоих легких. При ультразвуковом доплеровском

ангиосканировании (УЗДАС) вен нижних конечностей признаков венозного тромбоза нет. При КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства с контрастированием патология не выявлена. Консультирована пульмонологом: генез легочной гипертензии не ясен, одышка расценена как проявление постковидного синдрома, пациентке было рекомендовано обратиться в ведущий кардиологический стационар. После выписки принимала ривароксабан, бисопролол, верошпирон.

В связи с сохраняющейся одышкой, слабостью 09.10.21 обратилась в кардиологический стационар. Повторно выполнена ЭХО-КГ: СДЛА 40 мм рт.ст., трикуспидальная недостаточность оценена как умеренная, митральная - 1 степени. Генез легочной гипертензии был оценен как вторичный без указания точной причины. Осмотрена сердечно-сосудистым хирургом – показаний к хирургическому лечению нет.

11.11.2021 амбулаторно пациентка выполнила УЗДАС вен нижних конечностей, впервые зарегистрированы признаки перенесенного тромбофлебита притоков левой большой подкожной вены (БПВ) с области голени с неполной реканализацией тромбов, неизвестной давности, подкожный сегментарный варикоз (рецидив) с рефлюксом из правой общей бедренной вены (ОБВ) в приустьевой, проксимальный приток правой БПВ в области бедра с несостоятельными перфорантными венами в области левого бедра и в области голени. КТ-картина поствоспалительных изменений в легких.

При осмотре в ЛРЦ: кожа обычной окраски, сыпи нет. Голени пастозны, больше левая. В легких хрипы не выслушиваются. Мягкий систолический шум над основанием сердца. Тенденция к гипотензии. Живот мягкий, слабо болезненный в правом подреберье. Гепато-, спленомегалии нет. Склонность к запорам. Мочеиспускание частое, безболезненное.

Данные лабораторных методов обследования: Общий анализ крови: лейкоциты $4,7 \cdot 10^9/\text{л}$; лимфоциты 44%; моноциты 9%; эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин 118 g/L; тромбоциты $228 \cdot 10^9/\text{л}$; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 69 мл/мин по Кокрофту-Голту, 66,8 по СКД-ЕРІ, холестерин 4,85 ммоль/л;

общий билирубин 9,8 мкМ/л, щелочная фосфатаза 173 Е/л; аспаратаминотрансфераза 58,2 Е/л; аланинаминотрансфераза 43,2 Е/л; глюкоза 5,02 ммоль/л; калий 3,99 ммоль/л; натрий 143,5 ммоль/л; креатинфосфокиназа 35 Е/л. Тиреоидная функция в норме: тиреотропный гормон 2,05 мМЕ/л; тироксин свободный 12,7 пмоль/л; антитела к тиреоидной пероксидазе 18,02 МЕ/мл.

На ЭКГ (23.11.2021) ритм синусовый с предсердными экстрасистолами, горизонтальное положение электрической оси сердца (Рисунок 46).

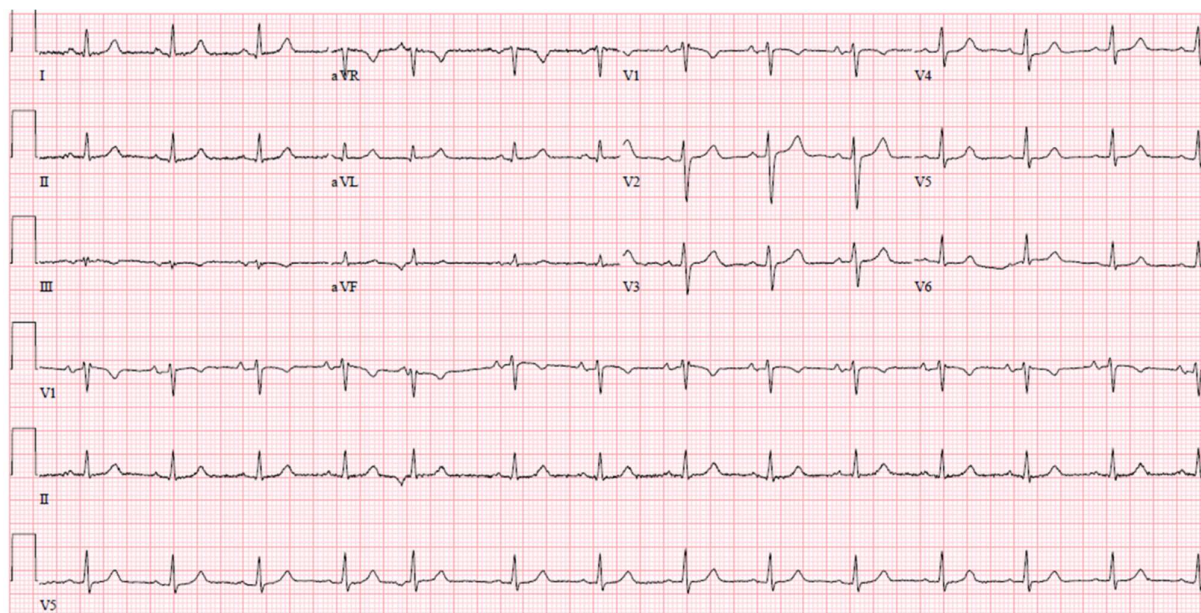


Рисунок 46 – ЭКГ больной У.

При бодиплетизмографии (23.11.21) общая емкость легких сохранена (82,4% от должных значений), небольшое увеличение остаточного объема за счет гиперинфляции (105,5%), легкое нарушение бронхиальной проводимости на уровне мелких бронхов. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) 70%, индекс Генслера 76%, общее бронхиальное сопротивление (R_{tot}) 87,3, измерение бронхиального сопротивления методом перекрытия воздушного потока (Ross) 142%. Сила дыхательной мускулатуры сохранена (окклюзионное давление, создаваемое в течение всего вдоха (PI) 83%, окклюзионное давление, создаваемое в течение всего выдоха (PE) 90%). Значительное снижение диффузионной способности легких (определение диффузионной способности

легких методом одиночного вдоха (TLCO SB) 26,6%, отношение диффузионной способности легких к альвеолярному объему (DLCO SB/VA) 43%).

При ЭХО-КГ (24.11.2021) клапанной патологии, гипертрофии миокарда левого желудочка нет, диастолическая функция сохранена. ФВ ЛЖ 60%. СДЛА 60 мм рт.ст., трикуспидальная регургитация 2-3 ст, расширение полости правого предсердия.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (25.11.2021): на фоне синусовой тахикардии были зарегистрированы единичные полиморфные желудочковые экстрасистолы, умеренное количество суправентрикулярных экстрасистол, временами парных, 16 эпизодов неустойчивой пароксизмальной наджелудочковой тахикардии с максимальной частотой сердечных сокращений 202 удара в минуту.

Таким образом, к этому моменту имелось несколько вероятных объяснений сохраняющейся одышки: дыхательная недостаточность вследствие обширных поствоспалительных изменений в легких после перенесенной коронавирусной пневмонии и ее бактериальных осложнений, пневмоторакса; детренированность на фоне ожирения и длительной болезни. Определенный вклад могла вносить небольшая анемия. Для улучшения качества жизни, адаптации пациентки к этим последствиям, проводились мероприятия физической реабилитации, коррекция анемии. Однако, требовался пересмотр механизмов развития и роли персистирующей легочной гипертензии и трехстворчатой регургитации в контексте выявленной патологии вен нижних конечностей.

С целью исключения посттромбоэмболической легочной гипертензии проведена перфузионная сцинтиграфия легких. Описана картина, характерная для ТЭЛА в S6 правого легкого, признаки умеренного снижения перфузии прикорневых отделов правого легкого и незначительного диффузного снижения перфузии нижних отделов правого и левого легких (Рисунок 47).

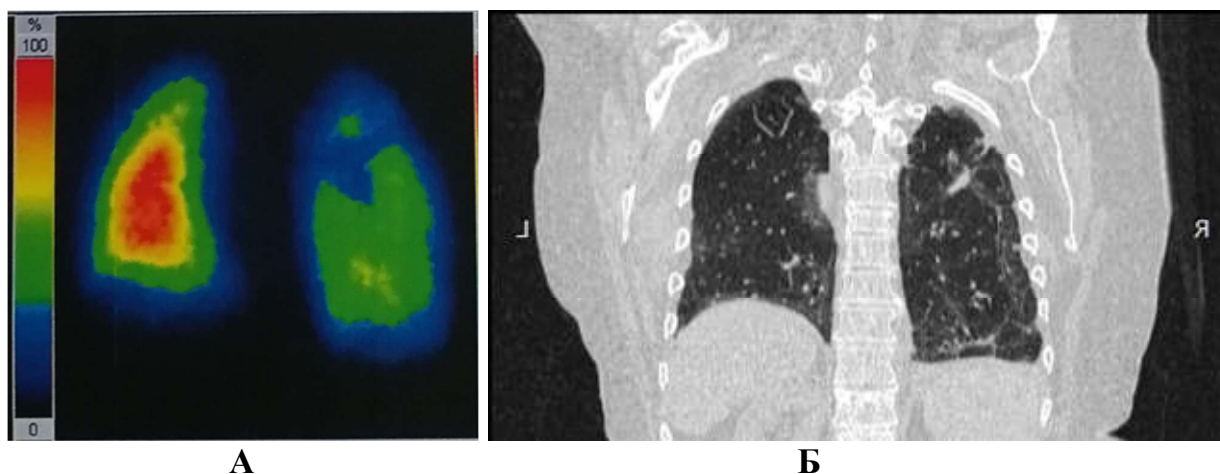


Рисунок 47 – А - перфузионная сцинтиграфия легких (01.12.2021), прямая задняя проекция. Клиновидный дефект контрастирования в S6 правого легкого, вершиной направленный к корню легкого. Б - КТ органов грудной клетки (11.11.2021), фронтальная проекция, зеркальное отражение

Таким образом, гипотеза о посттромбоэмболическом характере легочной гипертензии получила определенную аргументацию. Однако отсутствие возможности проведения вентиляционной сцинтиграфии и повторения КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием оставляют ряд вопросов. Схожая картина перфузионной сцинтиграфии может быть получена при наличии дефекта легочной ткани (который, однако, отсутствовал при нативной КТ), собственно окклюзия ветви легочной артерии не была визуализирована. Для дальнейшего обследования и подбора лечения, направленного на снижение давления в легочной артерии больная была направлена в отделение легочной гипертензии НМИЦ (Национальный медицинский исследовательский центр) кардиологии.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изученная нами выборка по своим демографическим характеристикам, тяжести течения коронавирусной инфекции, частоте коморбидности может считаться репрезентативной для пациентов с COVID-19, госпитализированных в период первой волны пандемии. Определенная специфика нашей выборки обусловлена высокой распространенностью онкологических заболеваний.

Доля положительных ПЦР-тестов закономерно снижалась к третьей неделе болезни. Некоторое повышение этого показателя после 25-го дня может быть объяснено небольшим количеством пациентов, у которых к этому сроку сохранялась потребность в стационарном лечении, и, соответственно, небольшим количеством проведенных в это время тестов. Также нельзя исключать и внутрибольничное инфицирование COVID-19 пациентов, исходно госпитализированных со сходной клинической картиной, вызванной другим агентом.

«Распределение наблюдавшихся нами пациентов по степени тяжести поражения легочной ткани, выявляемого при КТ, представлено в Таблице 15 в сопоставлении с данными других отечественных исследований пациентов с COVID-19. Заметные отличия объясняются различными принципами набора пациентов в исследования (например, в зависимости от результатов ПЦР, наличия симптомов, амбулаторного или стационарного этапа оказания помощи), неодинаковыми сроками заболевания в момент исследования» [2].

Таблица 15– Распределение объема поражения легочной ткани у пациентов с COVID-19, включенных в различные отечественные исследования

Источник		КТ0, 0% n (%)	КТ1, <25% n (%)	КТ2, 25-50% n (%)	КТ3, 50-75% n (%)	КТ4, 75-100% n (%)	Положи- тельная ПЦР n (%)
Собствен- ные данные	При поступлении	10 (2,9)	111 (32,0)	151 (43,5)	62 (17,9)	13 (3,8)	246 (71)
	На пике	8 (2,3)	84 (24,1)	119 (34,2)	100 (28,7)	37 (10,6)	
[5]		29 (7,2)	66 (16,5)	127 (31,7)	139 (34,7)	40 (10,0)	258 (64,2)
[6]			142 (75,9)	37 (19,8)	7 (3,7)	1 (0,6)	
[7]		34 (3,5)	180 (18,9)	341 (35,9)	261 (27,4)	136 (14,3)	
[9]			48 (74)	13 (20)	5 (6)		65 (100)
[12]		5075 (39)	4004 (30,8)	2852 (21,9)	986 (7,6)	86 (0,7)	
[13]			23 (12,17)	61 (32,27)	78 (41,26)	27 (14,3)	31 (49,2)
[14]		7 (11,7)	36 (60)	12 (20)	5 (8,3)		60 (100)
[16]			164 (25,7)	261 (41)	164 (25,7)	48 (7,6)	

«Поскольку наше исследование представляет собой ретроспективное наблюдение за ситуацией в реальной клинической практике, мы не отбирали пациентов на основании сроков, верификации этиологии заболевания, выраженности симптомов или объема поражения легочной ткани по данным КТ.

Несмотря на то, что доля пациентов с верифицированной с помощью ПЦР коронавирусной этиологией заболевания в нашей выборке была выше, чем в других наблюдениях [5,13], чувствительность этого теста была невысока (Таблица 16). Это, в частности, можно объяснить, большим, чем в других работах, сроком заболевания к моменту начала диагностики, возможными ошибками при заборе материала для ПЦР. В нашем исследовании диагноз коронавирусной инфекции был основан на клинических и рентгенологических данных при отсутствии верификации с помощью ПЦР почти в трети случаев. Этим объясняется наблюдавшаяся нами низкая специфичность КТ, рассчитанная с использованием ПЦР как золотого стандарта» [2].

Таблица 16 – Сопоставление чувствительности и специфичности
рентгенологических методик и ПЦР для диагностики COVID-19 по данным
различных исследований

Исследование	n	День болезни на момент исследования	Чувствительность, %		Специфичность, %		Диагностическая точность, %	
			КТ по ПЦР	ПЦР по КТ	КТ по ПЦР	ПЦР по КТ	КТ по ПЦР	ПЦР по КТ
Собственные данные	354	8 (5-11)	98,0	54,6	5,7	70,7	70,7	98%
[9]	140		76,2		92			
[17]	1014		97	65,3	25	83,3	68	96,5
[22]	424	4,9	67-97		7-100		53-97	
[31]	158		97		56		72	
[39]	1204		95,3	81,4	43,8	100	63,3	92,3
[41]	51	3	98	71				
[52]	82		77	79	96	100		
[53]	4824		90	87	91	99	90	97
[65]	36	3	97,2	83,3				
[76]	54		78,6		42,3			
[106] Рентгенография	64		69	91				

«В проведенном недавно мета-анализе усредненные значения чувствительности и специфичности КТ в различных исследованиях составили 91% и 31%, а ПЦР – 84% и 100% соответственно, что подчеркивает необходимость совместного применения этих диагностических методов [72].

Вышеописанные причины не позволили продемонстрировать на нашей выборке статистически значимой связи результатов ПЦР и оценки вероятности COVID-19 по системе CO-RADS, однако в работах с другим дизайном была показана высокая диагностическая точность этой системы [44, 96].

Наши данные подтверждают результаты исследований, показавших самостоятельную прогностическую значимость КТ-симптомов, характерных для коронавирусной пневмонии [112], и их выраженности [5, 12, 43, 114].

При этом интегральный клинический показатель тяжести пациента, сумма баллов по шкале NEWS, оцениваемая в момент поступления, оказалась статистически значимо связана с выраженностью поражения легких по данным КТ, проведенной как в момент поступления, так и на пике заболевания. Сходные корреляции продемонстрированы и другими авторами [58].

У большинства пациентов, мы наблюдали улучшение клинических и лабораторных показателей, позволявшее им выписываться для продолжения лечения в амбулаторных условиях. Выраженность изменений, выявляемых при КТ в момент выписки, могла оставаться существенной, однако их качество значительно изменялось: несмотря на то, что консолидация в большинстве случаев поддавалась «рассасыванию», участки «матового стекла» сохранялись, в частности в субплевральных регионах, а также были выражены субплевральные полосы высокой плотности, в частности среди пациентов, прошедших через такие изменения легочной ткани, как консолидация и «булыжная мостовая». Эти изменения могут являться начальными этапами пневмофиброза, развитие которого отмечено при пневмониях, вызванным вирусом гриппа и SARS-CoV-2 (2002-2003 г) [15, 60, 84]. Таким образом, длительно сохраняющиеся при КТ изменения не всегда отражают тяжесть течения COVID-19 и нуждаются в интерпретации в контексте клинических признаков.

Мужской пол является самостоятельным неблагоприятным прогностическим фактором при COVID-19, а также ассоциирован с большей выраженностью поражения легочной ткани по данным КТ [49, 111], что подтверждается и нашими данными. Однако, в одной из работ было показано, что менее благоприятный прогноз у мужчин не сопровождается более тяжелым поражением легких по данным КТ [86].

Хорошо известно о негативном влиянии возраста, избыточной массы тела и коморбидности на прогноз [5, 11, 91, 109]. На нашей выборке удалось проследить взаимосвязь внутрибольничной смертности с наличием ХСН, однако она не была связана с тяжестью поражения легочной ткани по данным КТ. При этом СД и ожирение, не сказываясь на выживаемости, были ассоциированы с большим объемом поражения легочной ткани» [2]. На меньшей выборке такие закономерности не прослеживались [99].

В нашем исследовании подтверждена прогностическая роль таких факторов, как возраст, выраженность дыхательной недостаточности при оценке с помощью сатурации, наличие сердечной недостаточности, в отношении

внутрибольничной выживаемости. Важно, что традиционные клинические, инструментальные и лабораторные маркеры тяжести состояния пациента (сумма баллов по шкале NEWS, уровень СРБ, ЛДГ, лимфоцитов, тромбоцитов, грация объема легочного поражения по данным КТ), обладали прогностической ценностью при оценке уже на этапе госпитализации пациента. Эти результаты согласуются с другими опубликованными исследованиями [28, 33, 34, 111, 113]. Подтверждено неблагоприятное прогностическое значение лейкоцитоза, лимфопении, тромбопении, повышение креатинина, что также согласуется с результатами других исследований [33, 113]. Подтверждено отсутствие значимого влияния лекарственной терапии, применявшейся во время “первой волны” коронавирусной инфекции, на выживаемость.

«Выявлено статистически значимое и клинически заметное снижение субъективной оценки состояния своего здоровья по 100-балльной шкале, сохранявшееся в течение года после перенесенного COVID-19. Такая методика оценки на схожей выборке дала аналогичные результаты: пациенты, получавшие лечение от верифицированной коронавирусной инфекции в амбулаторных условиях и в стационаре (возраст 48 (37-57) лет, 44% женщин) оценивали свое здоровье исходно в 85 (75-90) баллов, на 16-й неделе наблюдения (n=117) - в 80 (70-90) баллов, на 32-й неделе (n=66) - в 80 (75-90) баллов» [1, 85]. В исследовании *Goërtz Y. et al* также самооценка состояния здоровья через 79±17 дней была значительно хуже по сравнению с тем, что было до заражения ($p<0,001$) [48].

При сравнении собственных результатов с данными зарубежных наблюдательных исследований и регистра АКТИВ [3, 18, 25, 30, 32, 37, 38, 46- 48, 51, 54, 56, 61, 67, 68, 77, 89, 93, 97, 101, 104, 110] отмечен достаточно большой диапазон колебаний встречаемости выявляемых жалоб (Рисунок 48), однако лидирующие симптомы и их частота на разных временных отрезках оказались сопоставимы. «Это объясняется существенными различиями дизайна этих исследований (количество, возраст пациентов, доля женщин, доля пациентов с верифицированным диагнозом, доля пациентов, нуждавшихся в госпитализации в

остром периоде COVID-19, методология выявления симптоматики, коморбидность участников). Тем не менее, очевидно, что у значительной части пациентов разнообразные симптомы, ухудшающие самочувствие могут наблюдаться как минимум в течение 12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции» [1].

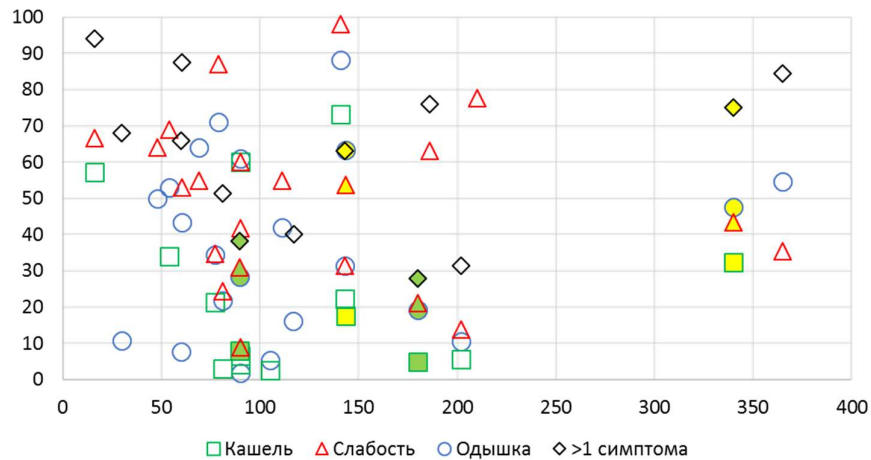


Рисунок 48— Частота выявления и длительность сохранения постковидных симптомов. Сравнение собственных данных (желтые маркеры) с результатами зарубежных работ и данными регистра АКТИВ (зеленые маркеры) [3, 18, 25, 30, 32, 37, 38, 46- 48, 51, 54, 56, 61, 67, 68, 77, 89, 93, 97, 101, 104, 110]

В нашем исследовании наиболее частыми жалобами у пациентов, опрошенных в отдаленном периоде после COVID-19, были слабость/утомляемость, боли в суставах и одышка/чувство нехватки воздуха, кашель/выделение мокроты, боли в мышцах, тревога, депрессия.

Патогенез этих симптомов остается дискуссионным. Некоторые авторы отмечают, что одной из основных причин одышки являются фиброзоподобные и фиброзные изменения легких, которые приводят к нарушению перфузии при осуществлении газообмена в легких, что отражается в снижении диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Мышечная слабость дыхательной мускулатуры также может являться причиной одышки. У пациентов с отсутствием отклонений в уровнях газов крови или иных параметрах,

позволяющих оценить работу сердечно-сосудистой и дыхательной систем, развитие одышки может быть связано с гипервентиляционным синдромом. Последствия микротромбоза и макротромбоза легочных сосудов, эндотелиальная дисфункция и тромботическая микроангиопатия приводят к повышенному тромбообразованию, что значительно увеличивает риски возникновения таких осложнений, как тромбозы и тромбоэмболии легочной артерии, что создает условия для развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [88]

Кашель, выделение мокроты в постковидном периоде могут быть связаны с курением, однако некоторые авторы утверждают, что причиной постоянно кашля после перенесенного COVID-19 является повышенная чувствительность кашлевого рефлекса, вызванная нейровоспалением и нейроиммунотензией через блуждающие сенсорные нервы [98].

Респираторные симптомы и слабость могут отражать сохраняющуюся дыхательную недостаточность и астенизацию. Однако, как уже отмечено, при невозможности объективного обследования пациентов и надежного изучения сопутствующих заболеваний делать такие выводы затруднительно, особенно учитывая достаточно высокую распространенность жалоб на депрессию/тревогу. Интересно, что в зарубежных исследованиях у пациентов в постковидном периоде, также наблюдались более выраженные признаки депрессии при самостоятельной оценке [89].

Закономерной выглядит связь вероятности одышки и слабости с объемом поражения легочной ткани и ИМТ. Ассоциация боли в суставах с полом, возрастом и ИМТ подвергает сомнению связь этого симптома с перенесенной коронавирусной инфекцией. По всей вероятности это неспецифическая жалоба, характерная для дегенеративного поражения суставов во второй половине жизни, при наличии избыточного веса, может приобретать большее значение для качества жизни пациентов в контексте перенесенного тяжелого заболевания. Однако некоторые авторы отмечают, что существует неспецифическое системное воздействие коронавируса на структуры соединительной ткани. Современные

данные свидетельствуют не только о том, что различные аутоантитела могут быть обнаружены в сыворотках крови людей, выздоровевших от инфекции SARS-CoV-2, но и о том, что длительное присутствие аутоантител может быть связано с сохраняющимися болями и остаточным воспалением в суставах [36].

Хроническая усталость, утомляемость, сохраняющиеся в постковидном периоде, могут быть связаны с тем, что интерлейкин-6 и интерлейкин-10 запускают воспалительные реакции в организме, являющиеся предикторами развития хронической усталости. Сохраняющаяся миалгия может быть связана с прямым инфицированием вирусом SARS-CoV-2 скелетной мускулатуры, которое вызывает ее повреждение, слабость, воспаление мышечных волокон и нервно-мышечных контактов [90].

Тревогу и депрессию в постковидном периоде можно объяснить поддерживаемым изоляцией и напряженным медийным освещением ситуации во время пандемии.

Предсказательное значение изученных показателей в отношении вероятности сохранения симптомов в отсроченном периоде оказалось невелико. Наиболее значимым предсказательным фактором сохранения симптомов в отдаленном периоде являлся женский пол, в то время, как внутрибольничная смертность женщин в остром периоде COVID-19 была статистически значимо меньшей, чем у мужчин. Эти результаты согласуются с другими опубликованными исследованиями, в которых также отмечается, что женский пол ассоциирован с большей вероятностью сохранения постковидных симптомов [3, 32, 40, 48, 56, 59, 79, 100, 102, 108, 110]. Также значимыми факторами в отношении вероятности сохранения симптомов в отсроченном периоде оказались наличие ИБС и факт пребывания в ОРИТ во время госпитализации с COVID-19. В других исследованиях тоже отмечается, что пациенты, проходившие лечение в ОРИТ в остром периоде COVID-19, чаще отмечают жалобы на одышку [20], усталость [51], кашель и депрессию [93], миалгию и артралгию [47], мышечную слабость [105]. По данным регистра АКТИВ пациенты, у которых обострились

имеющиеся и/или возникали новые симптомы в постковидном периоде, имели в анамнезе сопутствующие заболевания, включая ИБС [3].

Goërtz Y. et al показали, что среди постковидных симптомов лидируют усталость (87 %) и одышка (71 %), что аналогично нашим данным. Также исследование интересно тем, что авторы исследуют предикторы количества симптомов в постковидном периоде. Они описывают модель множественной регрессии, включающую возраст, самооценку состояния здоровья до появления симптомов, самооценку ранее существовавших сопутствующих заболеваний и количество симптомов во время инфекции, которая статистически значимо предсказывает именно количество симптомов при последующем наблюдении ($p < 0,001$) [48]. Дизайн работы несколько отличается от нашего, в исследовании преобладают пациенты женского пола, поэтому авторы отмечают, что надо с осторожностью относиться к полученным результатам.

Работа других зарубежных исследователей *Townsend L. et al.* также представляет интерес, так как, напротив, ни один из показателей стойкого респираторного заболевания не был связан с начальной тяжестью заболевания. Возможные причины полученных результатов следующие: количество пациентов меньше, чем в нашей работе (153 и 348 пациентов соответственно); часть пациентов амбулаторные – 52 % (в нашей работе не было амбулаторных пациентов). Количество женщин было схожим с нашим исследованием (57,5 % и 57% соответственно) [102].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Сниженная самооценка состояния здоровья, обусловленная разнообразными симптомами, сохраняется в течение длительного времени после перенесенной коронавирусной инфекции у значительной доли пациентов, однако выраженность лидирующих симптомов к 12 месяцу наблюдения была достаточно низкой. Полученные нами данные о характере, распространенности и длительности сохранения постковидных симптомов в целом соответствуют результатам ранее проведенных работ» [1].

В рамках ретроспективного анализа мы оценили чувствительность, специфичность и диагностическую точность КТ и ПЦР в условиях клинической практики, сопоставив результаты с данными отечественных и зарубежных исследований. На выборке с разнообразной тяжестью течения COVID-19 продемонстрирована прогностическая роль объема поражения легочной ткани по данным КТ, связь этого показателя с клиническими данными и сопутствующими заболеваниями.

Очевидно, что уход за пациентами с COVID-19 не завершается во время выписки из больницы, и для комплексного ухода за этими пациентами в амбулаторных условиях необходимо междисциплинарное сотрудничество. Для систем здравоохранения и больниц крайне важно признать необходимость создания специализированных клиник по борьбе с COVID-19, где специалисты из разных областей могут оказывать комплексную помощь. Приоритет последующего ухода может быть рассмотрен для лиц с высоким риском сохранения постковидных симптомов, включая тех, кто перенес тяжелое заболевание во время острого COVID-19 и/или нуждался в лечении в отделении интенсивной терапии, тех, кто наиболее восприимчив к осложнениям (например, пожилых людей, лиц с полиорганными сопутствующими заболеваниями, лица, перенесшие трансплантацию, и лица с активным онкологическим анамнезом) и лица с наибольшим бременем стойких симптомов [81].

Состояние здоровья людей, перенесших COVID-19, представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, что делает приоритетным планирование адекватных мощностей системы здравоохранения для оказания помощи пациентам с COVID-19 как в остром, так и постгоспитальном периодах. Отмечено, что у пациентов в постковидном периоде развиваются вновь диагностированные заболевания (ГБ, ИБС, СД 2 типа...). Статистическими значимыми независимыми предикторами возникновения этих заболеваний в течение 1 года после выписки из стационара являлся возраст (прямая связь), ИМТ (прямая связь) и уровень глюкозы при госпитализации (прямая связь). Описывается формирование нового фенотипа больных — пациента, перенесшего тяжелое течение COVID-19, потребовавшее госпитализации. Поэтому стратегия помощи таким пациентам должна включать скрининг сердечно-сосудистой патологии и СД, что может иметь ключевое значение для снижения риска дальнейших неблагоприятных последствий COVID-19 [4].

Большинство пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, обращаются к врачам после выписки, у 1 из 5 пациентов нет посещения в течение 60 дней после выписки [35]. Шестинедельная респираторная реабилитация может улучшить дыхательную функцию, качество жизни и тревожность пожилых пациентов с COVID-19, но она не оказывает существенного влияния на депрессию у пожилых людей [63]. Эффективная и безопасная дистанционная реабилитация, ранняя реабилитация в соответствии с исходным состоянием пациентов также приводит к улучшению самочувствия пациентов [36, 92]. Ведением пациентов с постковидными симптомами должна заниматься междисциплинарная команда [50, 72, 80, 82, 95, 103].

Таким образом, нам удалось проследить некоторые субъективные показатели самочувствия в отсроченном периоде у пациентов, в период первой волны пандемии проходивших стационарное лечение по поводу COVID-19 в ЛРЦ. Сплошная выборка была сбалансирована по полу и включала пациентов различных возрастов с большим разнообразием сроков заболевания и тяжести его течения, а также сопутствующих заболеваний. Достаточно высокой оказалась

доля пациентов с коронавирусной этиологией заболевания, подтвержденной методом ПЦР, что позволяло говорить о репрезентативности полученных результатов.

При изучении внутрибольничной выживаемости мы подтвердили неблагоприятное прогностическое значение мужского пола, возраста, снижения сатурации, градации объема поражения легких по данным КТ, лейкоцитоза, лимфопении, тромбопении, повышения СРБ и ЛДГ, креатинина, наличия ХСН. Влияния изученных групп лекарственных препаратов на внутрибольничную выживаемость выявлено не было.

В отдаленном периоде после COVID-19 у опрошенных пациентов «наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость, боли в суставах и одышка/чувство нехватки воздуха» [1]. Большая вероятность их наличия у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания была ассоциирована с большей частотой тревоги и депрессии. Частично наличие симптомов могло объясняться наличием сопутствующих заболеваний. Однако удалось проследить и наличие связи этих жалоб с показателями тяжести течения коронавирусной инфекции.

Трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших COVID-19, была связана с возрастом, наличием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS, необходимостью проведения ВПО и выраженностью относительного лимфоцитоза в остром периоде. Некоторые из выявленных при телефонных опросах симптомы также оказались связаны с прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

«Наше исследование имеет ряд ограничений, связанных с методологией телефонного опроса, определяющей субъективизм самостоятельной оценки выраженности симптомов пациентами, возможные вариации трактовки их названий. В частности, более легкой коммуникацией можно объяснить меньший возраст опрошенных. Тем не менее, выборка опрошенных оказалась репрезентативной в отношении всех госпитализированных по половому составу, частоте верификации коронавирусной этиологии заболевания, сопутствующих заболеваний и применения различных групп лекарственных препаратов, продолжительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации.

Включенные пациенты получали лечение в остром периоде COVID-19 в одном медицинском учреждении, что может ограничивать экстраполяцию результатов.

Увеличение частоты выявления практически всех симптомов на втором опросе можно объяснить изменением методики опроса с переходом от бинарной к более чувствительной, десятибалльной шкале. Низкая выраженность выявленных при втором опросе симптомов определяет критическое отношение к их клинической значимости.

Невозможно утверждать, что выявленные при опросах симптомы являются прямым следствием перенесенной коронавирусной инфекции, и не связаны с наличием сопутствующих заболеваний, поскольку сравнения с сопоставимой по полу, возрасту и коморбидности выборкой пациентов, не переносивших COVID-19 не проводилось. Кроме того, неизвестно, имели ли опрошенные пациенты какие-либо жалобы до перенесенного COVID-19 и какова была их выраженность. Частично преодолеть это ограничение в нашей работе мы смогли благодаря ретроспективной самооценке самочувствия пациентов до коронавирусной инфекции по 100-балльной шкале. Устранение этих ограничений возможно только в рамках крупного проспективного сравнительного исследования с включением пациентов, не переносивших COVID-19, сопоставимых по полу,

возрасту и коморбидности. В складывающихся обстоятельствах ожидать появления такого исследования не приходится» [1].

«Распространение новых штаммов, более легкое течение заболевания у вакцинированных могут заметно сказаться на частоте, выраженности и особенностях постковидных симптомов» [1, 27]. Этот вопрос также требует дальнейшего изучения. Особый интерес представляет изучение влияния различных вакцин на тяжесть течения коронавирусной инфекции, прогноз и особенности сохранения симптоматики в отсроченном периоде.

ВЫВОДЫ

1. Лучшая внутрибольничная выживаемость пациентов, госпитализированных с COVID-19, была ассоциирована с женским полом, возрастом <59 лет, суммой баллов по шкале NEWS<3, рядом лабораторных показателей при поступлении (СРБ <26 мг/л, ЛДГ <510 Ед/л, лимфоцитов $>1,35 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, тромбоцитов $>190 \cdot 10^3/\text{мм}^3$), отсутствием ХСН и меньшим объемом поражения легочной ткани по данным КТ. Влияния изученных групп лекарственных препаратов на выживаемость выявлено не было.

2. «Разнообразные жалобы выявлены у 63% опрошенных на пилотном этапе через 143 (131-154) дня после дебюта COVID-19, а через 340 (325-351) дней, при использовании более чувствительной методики опроса - у 75%. Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5% опрошенных), боли в суставах (31,3 и 47,5%) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2%)» [1]. Выраженность лидирующих симптомов на втором опросе при оценке по десятибалльной шкале была низкой.

3. Частота выявления в постковидном периоде симптомов была выше у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты. Менее выраженная связь количества и частоты жалоб прослеживалась с клинической тяжестью по шкале NEWS при госпитализации, объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания, максимальным уровнем СРБ и коморбидностью. Взаимосвязь между выраженностью остаточных симптомов и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения также не выявлена.

4. Лучшая трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших COVID-19, была ассоциирована с возрастом ≤ 59 лет, отсутствием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS 0-7, отсутствием проведения ВПО, максимальным лимфоцитозом $> 28 \%$ в остром периоде. Наличие некоторых симптомов оказалось связано с худшим прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На госпитальном этапе ведения пациентов с коронавирусной инфекцией рекомендовано прицельное внимание к пациентам мужского пола, в возрасте >58,9 лет, суммой баллов по шкале NEWS>3, с ХСН, большим объемом поражения легочной ткани по данным КТ, имеющим менее благоприятный прогноз. Пороговые значения некоторых лабораторных показателей при госпитализации, связанные с плохим прогнозом: СРБ > 26 мг/л, ЛДГ >510 Ед/л, лимфоциты $<1,35 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, тромбоциты $<190 \cdot 10^3/\text{мм}^3$.

2. Предсказательное значение клинических, лабораторных и инструментальных показателей острого периода COVID-19 в отношении самочувствия в отсроченном периоде невелико, однако можно ожидать большей частоты и выраженности симптомов у женщин, пациентов с сопутствующей ИБС, с большей тяжестью поражения легких по данным КТ и пациентов, нуждавшихся в лечении в ОРИТ во время госпитализации с COVID-19.

3. Большая частота жалоб у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания была ассоциирована с большей распространенностью у них тревоги и депрессии (по самооценке), что определяет необходимость их психологической поддержки в постковидном периоде.

4. Наличие разнообразных симптомов спустя «5-12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, в т.ч. у пациентов с небольшой тяжестью течения острого периода COVID-19» [1] требует тщательного обследования пациентов для определения причин жалоб и их связи с коморбидностью, прежде всего, ИБС и ХСН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТИВ – Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесшИх инфицироВание

АГ – артериальная гипертензия

БА – бронхиальная астма

БП – биологические препараты

БПВ – большая подкожная вена

ВПО – высокопоточная назальная оксигенация

ГБ – гипертоническая болезнь

ГИБП– генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ГХХ – гидроксихлорохин

ДИ – доверительный интервал

ЕМИАС –Единая медицинская информационно-аналитическая система

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛРЦ – «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

НФГ – нефракционированный гепарин

НМГ– низкомолекулярный гепарин

ОБВ – общая бедренная вена

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ОРИТ – Отделение Реанимации и Интенсивной Терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

ОШ – отношение шансов

ПОП –палаты общего профиля

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СДЛА – среднее давление в легочной артерии

ССЗ –сердечно-сосудистые заболевания

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ТАРГЕТ-ВИП – проспективный госпитальный Регистр пациентов с предполагаемой либо подтвержденной коронаВИрусной инфекцией (COVID-19) и внебольничной Пневмонией

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗДАС – ультразвуковое доплеровское ангиосканирование

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий.

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

AUC – Area Under Curve – площадь под кривой

BNT – BioNTech

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

CO-RADS – стандартизированная система классификации пациентов с подозрением на инфицирование коронавирусом COVID-19

DLSO – диффузионная способность легких

Et al. – и другие

NEWS – протокол оценки тяжести состояния пациента

PCFS – Post-COVID-19 Functional Status - Функциональный статус в постковидном периоде

P_{aO_2} – парциальное давление кислорода

P_{aCO_2} – парциальное давление углекислого газа

P_{aO_2}/F_{iO_2} – (индекс оксигенации)

PI – окклюзионное давление, создаваемое в течение всего вдоха

PE – окклюзионное давление, создаваемое в течение всего выдоха

PGehan – критерий Гехана

PLR – логранговый критерий

pMW – метод Манна-Уитни

pX^2 – метод χ^2

pW – метод Уилкоксона

R^2N – коэффициент Найджелкерка, метрики качества

Ross – измерение бронхиального сопротивления методом перекрытия воздушного потока

ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) – это метрика оценки для задач бинарной классификации

R_{tot} – общее бронхиальное сопротивление

SB – одиночный вдох

SpO_2 – Уровень насыщения крови кислородом

TLCO SB – Определение диффузионной способности легких методом одиночного вдоха

VA – альвеолярный объем

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаева А.И. Симптоматика в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции: результаты длительного наблюдения/Мелехов А.В., Агаева А.И., Никитин И.Г.// Архивъ внутренней медицины. – 2022. –Т. 12. –№ 4 (66). – С. 302-309. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-302-309
2. Агаева А.И. Сопоставление данных компьютерной томографии с исходами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с Covid-19/Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Агаева А.И. и др.// Архивъ внутренней медицины. –2021. – Т. 11. – № 6 (62) – С. 447-456. doi: 10.20514/2226-6704-2021-11-6-447-456
3. Арутюнов, Г. П. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2) (12 месяцев наблюдения) / Г. П Арутюнов, Е.И. Тарловская Е.И., А.Г. Арутюнов [и др.] //Российский кардиологический журнал. –2023. –Том 28. – № 1. –С. 9-27. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270
4. Арутюнов, Г. П. Вновь диагностированные заболевания и частота их возникновения у пациентов посленовой коронавирусной инфекции. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2) (12 месяцев наблюдения) / Г. П Арутюнов, Е.И. Тарловская Е.И., А.Г. Арутюнов [и др.] //Российский кардиологический журнал. –2023. –Том 28. –№ 4. –С. 102-126. doi:10.15829/1560-4071-2023-5424
5. Бойцов, С.А. 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. –Том 61. –№2. –С. 4-14. doi: 10.18087/cardio.2021.2.n1532

6. Зельтер, П.М. Компьютерная томография с применением автоматического количественного анализа у больных с пневмонией, вызванной COVID-19/ П. М. Зельтер, А.В. Колсанов, С.С. Чаплыгин [и др.]// Norwegian Journal of Development of the International Science. –2020. –№ 51. doi: 10.24412/3453-9875-2020-51-2-30-35

7. Кармазановский, Г.Г. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе “Госпиталя COVID-19” на базе Федерального специализированного медицинского научного центра/ Г.Г. Кармазановский, К.А. Замятина, В.И. Сташкив [и др.]// Медицинская визуализация. – 2020. –Том 24. –№2. –С. 11-36. doi: 10.24835/1607-0763-2020-2-11-36

8. Конради, А.О. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Конради А.О., Виллеваальде С.В., Дупляков Д.В [и др.] // Российский кардиологический журнал. –2021. – Том 26. –№1. –С.99-104 doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.

9. Корб, Т.А. Специфичность компьютерной томографии органов грудной клетки при пневмонии, ассоциированной с COVID-19: ретроспективное исследование/ Т.А. Корб, П.В. Гаврилов, В.Ю. Чернина [и др.]//Альманах клинической медицины. –2021. –Том 49. –№1. –С.1-10. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-001

10. Лукьянов, М. М. Отдаленные исходы у больных, перенесших COVID-19 (данные регистра ТАРГЕТ-ВИП)/ М. М. Лукьянов, Н. П. Кутишенко, С. Ю. Марцевич Чернина [и др.] // Российский кардиологический журнал. –2022. –Том 17. –№2. –С.60-66. doi:10.15829/1560-4071-2022-4912

11. Молочков, А.В. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области/ А.В. Молочков,

Д.Е.Каратеев, Е.Ю. Огнева [и др.]//Альманах клинической медицины. –2020. – Том. 48. –С.1-10. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-040

12. Морозов, С.П. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки/ С.П. Морозов, В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина [и др.]// Туберкулез и болезни легких. –2020. –Том 98. –№6. –С.7-14. doi:10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.

13. Паршин, В.В. Компьютерно-томографическая семиотика, объем поражения легких и морфологические сопоставления у больных пневмонией (COVID-19) тяжелой и крайне тяжелой степени/ В.В. Паршин, Э.Э. Бережная, М.В. Кецкало [и др.]// Радиология-практика. –2021. –№2. –С. 34-51. doi: 10.52560/2713-0118-2022-5-39-48

14. Петриков, С.С. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения/ С.С. Петриков, И.Е. Попова, Р.Ш. Муслимов [и др.]// Российский электронный журнал лучевой диагностики. –2020. – Том 10. –№ 2. –С. 14–26. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26

15. Сперанская, А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19/ А.А. Сперанская// Лучевая диагностика и терапия. –2020. Том. 11. – №1. –С. 18-25. doi: 10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25

16. Устюжанин, Д.В. КТ-картина коронавирусной болезни: результаты по итогам работы Covid-центра на базе НМИЦ кардиологии/ Д.В. Устюжанин, М.Б. Белькинд, С.А. [и др.]// Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2020. –Том 10. –№2. –С. 27–38. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-2-27-38

17. Ai, T. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases/ T. Ai, Z. Yang, H. Hou H [et al.]//Radiology. –2020. –Vol. 296. –№ 2. – P.32-40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

18. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19/ Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe // Nature. –2021. –Vol. 594. –№ 7862. –P. 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.

19. Amenta, E. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification/ E. Amenta, A. Spallone, M. Rodriguez-Barradas [et al.]// Open Forum Infectious Diseases. – 2020. –Vol. 7. –№12 doi: 10.1093/ofid/ofaa509
20. Antoniou, K. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up/ K. Antoniou, E. Vasarmidi, A. Russe // European Respiratory Journal – 2022. – Vol. 60 doi: 10.1183/13993003.02174-2021
21. Arnold, D. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort/ D. Arnold, F. Hamilton, A. Milne [et al.] // Thorax. –2020. –Vol. 76. –№4.–P.399-401 doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
22. Bai, H. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT/ H. Bai, B. Hsieh, Z. Xiong [et al.]//Radiology. –2020. –Vol. 296. –№ 2. – P. 46-54. doi: 10.1148/radiol.2020200823.
23. Baig, A. Chronic COVID Syndrome: Need for an appropriate medical terminology for Long-COVID and COVID Long-Haulers/ A. Baig// J. Med. Virol – 2020. –Vol. 93. –№5. –P. 2555–2556 doi: 10.1002/jmv.26624
24. Barker-Davies, R. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation/ R. Barker-Davies, O. O’Sullivan, K. Senaratne [et al.] // Br J Sports Med. – 2020. – Vol. 54.–№ 16.–P. 949-959 doi: 10.1136/bjsports-2020-102596
25. Bellan, M. Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge/ M. Bellan, D. Soddu, P. Balbo [et al.]// JAMA Netw Open. –2021.–Vol.4.–№1.–P. 2036142. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
26. Belli, S. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation/ S. Belli, B. Balbi, I. Prince [et al.] // Eur Respir J.– 2020. – Vol. 56.–№ 4 10.1183/13993003.02096-2020
27. Bergwerk, M. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers/ M. Bergwerk, T. Gonen, Y. Lustig [et al.]// N Engl J Med. – 2021 –Vol. 385. – №16. –P. 1474-1484. doi: 10.1056/NEJMoa2109072.
28. Bousquet, G. ADL-dependency, D-Dimers, LDH and absence of anticoagulation are independently associated with one-month mortality in older

inpatients with COVID-19/ G. Bousquet, G. Falgarone, D. Deutsch [et al.] //Sedentary Life and Nutrition.–2020.–Vol. 12. –№12.– P. 11306-11313 doi: 10.18632/aging.103583

29. Callard, F. How and why patients made Long Covid/ F. Callard, E. Perego E// Soc. Sci. Med. –2021.–Vol. 268 doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.

30. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19/ A. Carfi , R. Bernabei, F. Landi// JAMA. – 2020– Vol. 324. – № 6. – P. 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603

31. Caruso, D. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy/ D. Caruso, M. Zerunian, M. Polici [et al.]// Radiology. –2020. –Vol. 296. – №2. – P. 79-85. doi: 10.1148/radiol.2020201237.

32. Carvalho-Schneider, C. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset/ C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A . Lemaigen [et al.]// Clin Microbiol Infect. –2021. – Vol. 27 . – № 2. – P. 258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.

33. Cecconi, M. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy/ M. Cecconi, D. Piovani, E. Brunetta [et al.] // J Clin Med. –2020. Vol. 9. –№5.– P. 1548 doi: 10.3390/jcm9051548.

34. Chaomin, W. Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China/ W. Chaomin, C. Xiaoyan, C. Yanping [et al.] // JAMA Intern Med. –2020. –Vol. 180. – №7.– P. 934-943 doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.

35. Chopra, V. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19/ V. Chopra, S. Flanders, M. O'Malley [et al.] //Ann Intern Med. –2020.–Vol. 174. – №4.– P. 576-578 doi:10.7326/M20-5661

36. Ciaffi, J. Post-AcuteCOVID-19 Joint Pain and New Onsetof Rheumatic Musculoskeletal Diseases: A Systematic Review/ J. Ciaffi, E. Vanni, L . Mancarella [et al.]// Diagnostics. – 2023. –Vol.13. –P.1850. doi: 10.3390/diagnostics13111850

37. Davis, H. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact/ H. Davis, G. Assaf, L. McCorkell [et al.] // *EClinicalMedicine*. –2021. –Vol.38. –P. 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
38. Dennis, A. COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study/ A. Dennis, M. Wamil, J. Alberts [et al.]// *BMJ Open*. –2021. –Vol. 11. –№3. –P . 048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
39. Duarte, M. Reverse-transcriptase polymerase chain reaction versus chest computed tomography for detecting early symptoms of COVID-19/ A diagnostic accuracy systematic review and meta-analysis. M. Duarte, L. Santos, A. Contencas [et al.]// *Sao Paulo Med J*. –2020. –Vol. 138. –№5. – P. 422-432. doi: 10.1590/1516-3180.2020.034306072020.
40. Estiri, H. Evolving Phenotypes of non-hospitalized Patients that Indicate Long Covid/ H. Estiri, Z. Strasser, G. Brat [et al.] // [Preprint] *medRxiv*. –2021 doi: 10.1101/2021.04.25.21255923
41. Fang, Y. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR/Y. Fang, H. Zhang, J. Xie [et al.]//*Radiology*. –2020. –Vol. 296. –№2. – P. 115-E117. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
42. Fernández-de-Las-Peñas, C. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification/ C. Fernández-de-Las-Peña, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2021. – Vol.18. –№5 doi: 10.3390/ijerph18052621
43. Francone, M. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis/ M. Francone, F. Iafrate, G. Masci [et al.]// *Eur Radiol*. –2020. –Vol. 30. –№12. – P. 6808-6817. doi: 10.1007/s00330-020-07033-y.
44. Fujioka, T. Evaluation of the Usefulness of CO-RADS for Chest CT in Patients Suspected of Having COVID-19/ T. Fujioka, M. Takahashi, M. Mori [et al.]// *Diagnostics (Basel)*. – 2020. –Vol. 10. – №. 9. – P. 608. doi: 10.3390/diagnostics10090608

45. Garcia-Pachon, E. Low prevalence of post-COVID-19 syndrome in patients with asthma/ E. Garcia-Pachon, J. Grau-Delgado, M. Soler-Sempere [et al.] // J Infect. –2021. –Vol. 82.–№ 6.–P.276-313 doi:10.1016/j.jinf.2021.03.023
46. Garrigues, E. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19/ E. Garrigues, P. Janvier , Y. Kherabi [et al.]// J Infect. –2020. –Vol.81. –№6. –P. 4-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
47. Gautam, N. Medium-term outcome of severe to critically ill patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection/ N. Gautam, S. Madathil, N. Tahani [et al.]// Clin Infect Dis. –2022. –Vol. 74. –№2. –P. 301-308 doi: 10.1093/cid/ciab341.
48. Goërtz, Y. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? / Y. Goërtz, M. Van Herck, J. Delbressine // ERJ Open Res. –2020.– Vol.6.– №4.– P.00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
49. Guan, W. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis/ W. Guan, W. Liang, Y. Zhao Y [et al.]// Eur Respir J. – 2020. –Vol. 55. –№5 doi:10.1183/13993003.00547-2020
50. Greenhalgh, T. Management of post-acute covid- 19 in primary care/ T. Greenhalgh, M. Knight, M. Buxton, L. Husain// BMJ. –2020. –Vol. 370. doi: 10.1136/bmj.m3026.
51. Halpin, S. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / Halpin S., McIvor C., Whyatt G. [et al.]// J Med Virol. – 2021 Feb; – Vol. 93. – № 2. – P. 1013-1022 doi: 10.1002/jmv.26368.
52. He, J. Diagnostic performance between CT and initial real-time RT-PCR for clinically suspected 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients outside Wuhan, China/ J. He, L. Luo, Z. Luo [et al.]//Respir Med. –2020. –Vol. 168 doi: 10.1016/j.rmed.2020.105980.
53. Herpe, G. Efficacy of Chest CT for COVID-19 Pneumonia Diagnosis in France/ G. Herpe, M. Lederlin, M. Naudin [et al.]// Radiology. –2021. –Vol. 298. –№2. – P. 81-87. doi: 10.1148/radiol.2020202568.

54. Huang, C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study/ C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.]// *Lancet*. –2021 –Vol. 397. –№ 10270. –P. 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
55. Iwu, C. The occurrence of long COVID: a rapid review/ C. Iwu, C.D. Iwu, C. Wiysonge// *Pan Afr Med J*. – 2021. –№ 38. –P. 65 doi: 10.11604/pamj.2021.38.65.27366
56. Kashif, A. Follow-up of COVID-19 recovered patients with mild disease/ A. Kashif, M. Chaudhry, T. Fayyaz [et al.]// *Sci Rep*. –2021.– Vol. 11. – №1.– P. 13414. doi: 10.1038/s41598-021-92717-8.
57. Klok, F. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19/ F. Klok, G. Boon, S. Barco [et al.] // *Eur Respir J*. – 2020.– Vol.56. –№1 doi: 10.1183/13993003.01494-2020
58. Leger, T. Low-dose chest CT for diagnosing and assessing the extent of lung involvement of SARS-CoV-2 pneumonia using a semi quantitative score/ T. Leger, A. Jacquier, P. Barral [et al.]//*PLoS One*. –2020. –Vol. 15. –№ 11 doi: 10.1371/journal.pone.0241407
59. Lehmann, A. Comparison of pulmonary function test, diffusion capacity, blood gas analysis and CT scan in patients with and without persistent respiratory symptoms following COVID-19/ A. Lehmann, G. Maximilian, D. Bernitzky [et al.] // *BMC Pulm Med*. – 2022. –Vol. 22.–№ 1.–P. 196 doi: 10.1186/s12890-022-01987-z
60. Li, M. Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease/ M. Li, P. Lei, B. Zeng [et al.]//*Acad Radiol*. – 2020. –Vol. 27. –№5. –P. 603-608. doi: 10.1016/j.acra.2020.03.003
61. Liang, L. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge/ L. Liang , B. Yang , N. Jiang [et al.]// *J Korean Med Sci*. –2020.– Vol. 35. – №47. – P. 418. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e418.
62. Lichter, Y. Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients/ Y. Lichter, Y. Topilsky, P. Taieb [et al.] // *Intensive Care Med*. –2020. – Vol. 46. –№10.– P 1873-1883 doi10: 1007/ s00134- 020- 06212-1

63. Liu K. 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.–Vol. 39. –№3. DOI 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
64. Logue, J. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection/ J. Logue, N. Franko, D. McCulloch [et al.] //JAMA Netw Open. –2021. –Vol. 4.–№ 2. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
65. Long, C. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? /C. Long, H. Xu, Q. Shen Q [et al.]//Eur J Radiol. –2020. –№126 doi: 10.1016/j.ejrad.2020.108961.
66. Lopez-Leon, S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis/ S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C . Perelman [et al.] // [Preprint] medRxiv. –2021 doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
67. Maestre-Muñiz, M. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge/ M. Maestre-Muñiz, Á. Arias, E. Mata-Vázquez [et al.]// J Clin Med. –2021. –Vol 10. –№13. –P. 2945. doi:10.3390/jcm10132945
68. Mandal, S. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19/ S. Mandal, J. Barnett, S. Brill [et al.]// – Thorax. – 2021. Vol. 6. – № 4. – P. 96-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
69. Mafort, T. One-month outcomes of patients with SARS-CoV-2 infection and their relationships with lung ultrasound signs / T. Mafort, R. Rufino , C. da Costa [et al.] // Ultrasound J. –2021. –Vol. 13. –№1.–P.19 doi: 10.1186/s13089-021-00223-9
70. Magnavita, N. Symptoms in health care workers during the COVID-19 epidemic. A cross-sectional survey/ N. Magnavita, G. Tripepi, R. Di Prinzio// Int. J. Environ. Res. Public Health. –2020. –Vol. 17. –№14. –P.5218 doi: 10.3390/ijerph17145218
71. Mahase, E. Long covid could be four different syndromes, review suggests/ E. Mahase // BMJ. British Medical Journal Publishing Group. – 2020 doi: 10.1136/bmj.m3981

72. Mair, M. A systematic review and meta-analysis comparing the diagnostic accuracy of initial RT-PCR and CT scan in suspected COVID-19 patients/ M. Mair, M. Hussain, S. Siddiqui [et al.]// Br J Radiol. – 2021. –Vol. 94. – №. 1119 doi: 10.1259/bjr.20201039.
73. Marshall, M. The lasting misery of coronavirus long-haulers/ M. Marshall// Nature. –2020.–Vol. 585. –№7825. –P. 339-341 doi: 10.1038/d41586-020-02598-6.
74. Maves, R. Predictive Value of an Age-Based Modification of the National Early Warning System in Hospitalized Patients With COVID-19/ R. Maves, S. Richard, D. Lindholm [et al.]//Notes Open Forum Infectious Diseases. – 2021. –Vol. 8. –№12 doi: 10.1093/ofid/ofab421
75. McCue, C. Long term outcomes of critically ill COVID-19 pneumonia patients: early learning/ C. McCue, R. Cowan, T. Quasim [et al.] //Intensive Care Med. – 2021.– Vol.47. –№2. – P. 240–241 doi: 10.1007/s00134-020-06313-x
76. Mirahmadizadeh, A. Sensitivity and specificity of chest computed tomography scan based on RT-PCR in COVID-19 diagnosis/ A. Mirahmadizadeh, Z. Pourmontaseri, S. Afrashteh [et al.]//Pol J Radiol. –2021. –Vol. 86. – P. 74-77. doi: 10.5114/pjr.2021.103858.
77. Moreno-Pérez, O. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. / O. Moreno-Pérez , E. Merino, J. Leon-Ramirez [et al.]// J Infect. – 2021.– Vol.82.– №3.– P. 378-383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
78. Morin, L. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19/ L. Morin, L. Savale, T. Pham [et al.] //JAMA. – 2021. .– Vol. 325. –№15.– P. 1525-1534 doi: org/10.1001/jama.2021.3331.
79. Musheyev, B. Functional status of mechanically ventilated COVID-19 survivors at ICU and hospital discharge/ B. Musheyev, L. Borg, R. Janowicz Sempere [et al.] // J Intensive Care. –2021. –Vol. 9.–№ 1.–P.31 doi: 10.1186/s40560-021-00542-y
80. Nabavi, N. Long COVID: How to define it and how to manage it/ N. Nabavi// BMJ. –2020.– Vol. 370 doi: 10.1136/bmj.m3489.

81. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome/ A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // Nat Med. –2021.–Vol. 27. –№4.– P. 601-615 doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
82. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19/ National Institute for Health and Care Excellence//NICE Guideline. –2020. –№188 ISBN-13: 978-1-4731-3943-5
83. Nehme, M. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings/ M. Nehme, O. Braillard, G. Alcoba [et al.] // Ann Intern Med. – 2020. –Vol. 174. –№5.–P.723-7225 doi: 10.7326/M20-5926
84. Pan, F. 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. 295. –№3. –P. 715-721. doi: 10.1148/radiol.2020200370.
85. Peluso, M. Rapid implementation of a cohort for the study of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19/ M. Peluso, J. Kelly, S. Lu [et al.]// MedRxiv [Preprint]. –2021. doi: 10.1101/2021.03.11.21252311.
86. Percivale, I. Men and women affected by Sars-CoV-2 pneumonia: same CT features but different outcome/ I. Percivale, P. Danna, Z. Falaschi [et al.]// Clin Radiol. –2021. –Vol. 76. –№3. –P.25-34. doi: 10.1016/j.crad.2020.11.119.
87. Pizarro-Pennarolli, C. Assessment of activities of daily living in patients post COVID-19: a systematic review/ C. Pizarro-Pennarolli, C. Sánchez-Rojas, R. Torres-Castro [et al.] //PeerJ. – 2021.– Vol.9 doi: 10.7717/peerj.11026
88. Pozdnyakova, T. The Genesis of Dyspnea in Patients After COVID-19/T. Pozdnyakova, D. Sukhanov, V. [et al.]//Juvenis scientia. –2023. –Vol. 9. –№4 –P.5-17. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_4_5-17
89. Raman, B. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge / B. Raman, M. Cassar, E. Tunnicliffe [et al.]// EClinicalMedicine. – 2021.– Vol. 7. – № 31. – P. 100683. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.

90. Ranade, M. Systematic Review of Post Covid Myalgia Literature/ M. Ranade, P. Deshmukh, S. Purushotham [et al.]// *Acta Scientific Orthopaedics*. – 2021. –Vol.4.2. –P.73-77
91. Saeed, G. Correlation between Chest CT Severity Scores and the Clinical Parameters of Adult Patients with COVID-19 Pneumonia/ G. Saeed, W. Gaba, A. Shah [et al.]//*Radiol Res Pract*. –2021 doi: 10.1155/2021/6697677.
92. Sakai, T. Remote rehabilitation for patients with COVID-19/ *Journal of Rehabilitation Medicine*/T. Sakai, C. Hoshino, R. Yamaguchi [et al.] // *J Rehabil Med*.– 2020.–Vol. 52. –№9. doi: 10.2340/16501977-2731
93. Sathyamurthy, P. Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults/ P. Sathyamurthy, S. Madhavan, V. Pandurangan// *Cureus*. – 2021.– Vol.13.– №8.– P. 17189. doi: 10.7759/cureus.17189
94. Scott, L. Prognostic value of National Early Warning Scores (NEWS2) and component physiology in hospitalised patients with COVID-19: a multicentre study/ L. Scott, A. Tavaré, M. Hill [et al.] // *Emergency Medicine Journal*. –Vol. 39. –№ 8. – 589-594 doi: 10.1136/emered-2020-210624.
95. Sivan, M. NICE guideline on long covid/ M. Sivan, S. Taylor// *BMJ*. –2020. – Vol. 371 doi: 10.1136/bmj.m4938
96. Smet, K. Diagnostic Performance of Chest CT for SARS-CoV-2 Infection in Individuals with or without COVID-19 Symptoms/ K. Smet, D. Smet, T. Ryckaert [et al.]// *Radiology*. – 2021. –Vol. 298. – № 1. – P. 30-37. doi: 10.1148/radiol.2020202708.
97. Stavem, K. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study/ K. Stavem, W. Ghanima, M. Olsen [et al.]// *Thorax*. –2021. –Vol.76. –№4. –P. 405-407. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
98. Song, W. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses/W. Song , C. Hui, J. Hull [et al.]// *Lancet Respir Med*. – 2021. – Vol.9. – №21.–P. 533-544 doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.

99. Sun, Y. Differences in the Clinical and Hematological Characteristics of COVID-19 Patients with and without Type 2 Diabetes/ Y. Sun, R. Zhao, Z. [et al.]//J Diabetes Res. –2020 doi: 10.1155/2020/1038585
100. Taboada, M. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization/ M. Taboada, A. Cariñena, E. Moreno [et al.] // J Infect. – 2021.– Vol.82. –№ 4.– P. 31–33 doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
101. Tenforde, M. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network/ M. Tenforde, S. Kim, C. Lindsell [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. – Vol. 69. – №30. – P. 993-998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
102. Townsend, L. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity/ L. Townsend, J. Dowds, K. O'Brien [et al.] //Ann Am Thorac Soc. – 2021. – Vol. 18.–№ 6.–P. 997-1103 doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
103. Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID/ P. Venkatesan//Lancet Respir Med. –2021. –Vol.9.–№2–P.129 doi:10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
104. Venturelli, S. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation/ S. Venturelli, S. Benatti, M. Casati [et al.]// Epidemiol Infect. –2021.– Vol.149. – P. 32. doi: 10.1017/S0950268821000145.
105. Weerahandi, H. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19/ H. Weerahandi, K. Hochman, E. Simon [et al.] // MedRxiv Prepr. – 2020 doi: 10.1101/2020.08.11.20172742
106. Wong, H. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19/ H. Wong, H. Lam, A. Fong [et al.]// Radiology. – 2020. –Vol. 296. – №2. – P. 72-78. doi: 10.1148/radiol.2020201160.
107. Xiao, A. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients/A. Xiao, Y. Tong, S. Zhang// Clin Infect Dis. –2020; –Vol. 71. – №16. –P. 2249–2251 doi: 10.1093/cid/ciaa460

108. Xiong, Q. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study/ Q. Xiong, M. Xu, J. Li [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. –2020. –Vol. 27.–№ 1.–P.89-95 doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023

109. Xu, P. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study/ P. Xu, R. Tian, S. Luo [et al.]//Theranostics. –2020. –Vol. 10. –№14. – P. 6372-6383. doi: 10.7150/thno.46833.

110. Yomogida, K. Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection Among Adults Aged ≥ 18 Years/ K. Yomogida, S. Zhu, F. Rubino [et al.]// MMWR. Morbidity and mortality weekly report. –2020. – Vol.70.–№37. –P. 1274–1277. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7037a2>

111. Zerah, L. Clinical characteristics and outcomes of 821 older patients with SARS-Cov-2 infection admitted to acute care geriatric wards/ L. Zerah, E. Baudouin, M. Pepin [et al.] //Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. –2020.–Vol. 76. –№3. – P. 4-12 doi: 10.1093/gerona/glaa210.

112. Zheng, Y. Development and Validation of a Prognostic Nomogram Based on Clinical and CT Features for Adverse Outcome Prediction in Patients with COVID-19/ Y. Zheng, A. Xiao, X. Yu [et al.]// Korean J Radiol. –2020. –Vol. 21. – №8. – P. 1007-1017. doi:10.3348/kjr.2020.0485

113. Zhou, F. 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. [et al.] //Lancet. –2020.–Vol. 395. –№10229.– P. 1054-1062 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

114. Zhou, S. Chest CT imaging features and severity scores as biomarkers for prognostic prediction in patients with COVID-19/ S. Zhou, C. Chen, Y. Hu [et al.]// Ann Transl Med. –2020. –Vol. 8. –№21. –P. 1449. doi: 10.21037/atm-20-3421.

Приложения

Приложение А– Особенности и основные результаты исследований распространенности симптомов после COVID-19

Источник	Дизайн исследования	Срок после COVID-19	n	Возраст, лет	% женщин	Методология	Коморбидность	Симптомы и их частота
[101]	Когортное исследование	14-21 день	292	42,5	52	Телефонный опрос	53% имели ≥ 1 хронических заболеваний	Кашель (43%), усталость (35%) и одышка (29%).
[105]	Проспективное когортное исследование	1 мес	161	62	37	Телефонный опрос	ХБП (8,1 %), онкология (7,5 %), ИБС (9,3 %), СД (36,7 %), ХСН (5,0 %), АГ (60,3 %), астма или ХОБЛ (24,2 %)	Одышка (74%)
[69]	Ретроспективное исследование	1 мес	447	49	68,2	Телефонный опрос	АГ (21,9%), СД (11,6%), астма (7,8 %), ХСН (6,3 %), ХОБЛ (0,7 %).	Общая усталость (27,1%), одышка, (13,9%) кашель (8,7%) и лихорадка (0,7%)
[83]	Проспективное когортное исследование	45 дней	669 (629 – амб.(А), 40-госп. (Б))	А- 42,8 Б – 53,2	А-60 Б-45	Телефонный опрос	Не анализируется	Усталость (14 %), одышка (10 %), потеря вкуса (2 %)
[51]	Перекрестное исследование	48 дней	100 (32 – ОРИТ, 68 – палаты общего профиля (ПОП))	ОРИТ - 58,5 ПОП - 70,5,	ОРИТ – 48,5, ПОП – 40,6	Телефонный опрос	Активная онкология (10,3%), ХСН (7,4%), АГ (39,7%), ИБС (13,2%), Астма (13,2%), ХОБЛ (8,8%), СД 2 типа (27,9%)	Усталость (72 % - ОРИТ, 60,3% - ПОП), одышка (65,6% - ОРИТ, 42,6% - ПОП), Психологический стресс (46,9% - ОРИТ, 23,5% - ПОП).
[68]	Перекрестное исследование	54 дня	384	59,9	38	Очное наблюдение	34% без сопутств.забол. АГ (41,9%), СД (27,2%), БА/ХОБЛ (17,5%), ХБП (11,0%), ИБС (9,7%), ожирение (8%)	Одышка (53%), кашель (34%), усталость (69%), подавленное состояние (15%)
[30]	Одноцентровое исследование	60,3 дня	143	56,5	37,1	Очное наблюдение	ИБС (4,9%), ФП (2,8%), ХСН (2,8%), ОНМК (1,4%), ГБ (35%), СД2 (7%), ХБП (2,1%).	Усталость (53,1%), одышка (43,4%) и артралгии (27,3%).

Источник	Дизайн исследования	Срок после COVID-19	n	Возраст, лет	% женщин	Методология	Коморбидность	Симптомы и их частота
							Забол. щитовидной железы (18,2%), ХОБЛ (9,1%), активный рак (3,5%), иммунные нарушения (11,2%)	
[32]	Проспективное наблюдение	7, 30 и 60 дней	150	49	56	Телефонный опрос	Не имели (46%), 1 (34,7%), ≥2 (18,7%)	Аносмия (22,7%), одышка (7,7%), усталость, боль в груди (13,1%), артралгия (16,3%)
[110]	Когортное исследование	2 месяца	400	25-39	57	Телефонный опрос	50 % с хроническими заболеваниями	Усталость (16,9%), одышка (12,8%), паросмия/аносмия (12,6%), миалгия/артралгия (10,9%)
[77]	Проспективное когортное исследование	77 дней	277	56	47,3	Очное наблюдение	АГ (36,5%), СД (11,6%), ожирение (30,6%), ССЗ (6,9%),	Усталость (34,8 %), аносмия-дисгевзия (21,4 %), миалгии-артралгии (19,6 %)
[104]	Когортное исследование	81 день	767	63	32,9	Очное наблюдение	ГБ (21,7%), СД (7,4%), ФП (4,7%), ХОБЛ (4,7%), ХСН (4,4%).	Усталость и одышка при физической нагрузке (51,4%), психологические последствия (30,5%)
[59]	Проспективное исследование	85 дней	135	49	51,2	Очное наблюдение	Не анализировались	Респираторная симптоматика (57,8%), одышка и снижение переносимости нагрузок (50,4%), боли в грудной клетке (15,6%), дисгевзия/дизосмия (14,1%), головокружение и головная боль (10,4%), кашель (9,6%), учащенное сердцебиение (5,9%), боли в суставах (1,5%)
[21]	Одноцентров	83-90 дней	110	60	44	Очное	ССЗ (18%), хронические	Лихорадка (2%), кашель

Источник	Дизайн исследования	Срок после COVID-19	n	Возраст, лет	% женщин	Методология	Коморбидность	Симптомы и их частота
	оо проспективное исследование					наблюдение	заболевания легких (25%), АГ (25%)	(12%), одышка (39%), затруднение дыхания (11%), усталость (39%), миалгия (24%), головная боль (1%), боль в грудной клетке (12%), артралгия (3%), диарея (0,8%), боль в животе (1%), тошнота (0%), инсомния (29%)
[89]	Продольное исследование	2-3 месяца	88	55 ± 13 лет	41	Очное наблюдение	СД2 (13,8%), ГБ (37,9%), ИБС (3,4%), БА (34,5%), ХОБЛ (5,2%)	Одышка (64%), усталость (55%).
[61]	Проспективное наблюдательное	3 месяца	76	41.3 ± 13.8	72	Очное наблюдение	ГБ (7%), ССЗ (1%), СД (4%)	Лихорадка (20%), кашель (60%), выделение мокроты (43%), стеснение в груди и учащенное сердцебиение (62%), усталость (60%), диарея (26%)
[48]	Когортное исследование	3 месяца	2113 (112 – госп., 2001 - амб.)	39-54	85,3	Онлайн-опрос	сопутствующая патология – 25,6%, ≥2 сопутствующих заболеваний – 13,2 %.	Госпитализированные: усталость (95%), одышка (90%). Амбулаторные: усталость (87%), одышка (71%).
[93]	Проспективное когортное исследование	3 месяца	279	71,1	36,2	Телефонный опрос	АГ (58,4%), СД (52,7%), ИБС (20,8%), гипотиреоз (7,5%)	усталость (8,9%), кашель (4,3%), одышка (1,8%), головокружение (1,4%), миалгия (1,1%), потеря обоняния и вкуса (0,8%), дискомфорт в груди (0,7%), тревожность (7,5%), депрессия (12,2%)

Источник	Дизайн исследования	Срок после COVID-19	n	Возраст, лет	% женщин	Методология	Коморбидность	Симптомы и их частота
[46]	Одноцентровое исследование	110 дней	120 (24 – ОРИТ, 96 – ПОП)	64,1 в ПОП, 59,6 в ОРИТ.	41,7 - в ПОП. 20,8 в ОРИТ	Телефонный опрос	СД2 (21,7%), ГБ (46,7%)	Усталость (55%), одышка (42%), потеря памяти (34%), проблемы с концентрацией внимания (28%) и расстройства сна (30,8%)
[25]	Проспективное когортное исследование	4 месяца	238	61 (50-71)	40,3	Очное наблюдение	АГ (41,2%), СД (15,1 %), ХОБЛ (5,8%), ФП (7,1%)	Агевзия (5,0%), аносмия (4,6%), артралгия (5,9%), миалгия (5,9%)
[75]	Проспективное исследование	3-4 мес	43 (очень тяжелые)	57	23	Очное наблюдение	СД (21%), хронические заболевания легких (19 %), ССЗ (30%)	Одышка, боли (67%), экстремально сильные боли (29%)
[38]	Проспективное исследование	4 месяца	201	44	71	Очное наблюдение	БА (19%), ожирение (20%), ГБ (7%), СД (2%)	Усталость (98%), миалгии (87%), одышка (88%), головные боли (83%).
[97]	Популяционное когортное исследование	через 1,5–6 месяцев	451	49,8	56	Очное наблюдение	ГБ (19%), артроз (13%), БА (12%)	Одышка (16%) потери/нарушения обоняния (12 %), потери/нарушения вкуса (10%)
[54]	Двустороннее когортное исследование	6 месяцев	1733	57	48	Очное наблюдение	ГБ (29%), СД (12%), ССЗ (7%)	Усталость/ слабость (63%), нарушения сна (26%), тревога/депрессия (23%)
[47]	Ретроспективное исследование	4-7 месяцев	200	56,5	37,5	Очное наблюдение	Ожирение (47,1%), ГБ (45,3%), СД (38,2%), БА (22,4%)	Одышка (63,2%), усталость (53,5%), снижение подвижности (37,5%), боль (36,8%), кашель (17,4%), тревога/плохое настроение (>20 %), нарушение концентрации внимания и кратковременного запоминания (12,5 %).
[37]	Когортное	7 месяцев	3762	33,7%	78,9	Онлайн-	Не анализировалась	Усталость (80 %),

Источник	Дизайн исследования	Срок после COVID-19	n	Возраст, лет	% женщин	Методология	Коморбидность	Симптомы и их частота
	исследование			40-49, 27,1% 50-59, 26,1% 30-39		опрос		недомогание (73,3%), когнитивная дисфункция (58,4%), сенсомоторные симптомы (55,7%), головные боли (53,6 %) и проблемы с памятью (51 %)
[85]	Проспективное когортное исследование	28-36 недель	179	48 лет	44	Очное наблюдение	Онкологическое заболевание (3,9%), СД (12%), АГ (20%)	Усталость (42 %), одышка (20%), нарушение концентрации и внимания (38 %), головные боли (23 %), нарушение сна (29 %), аносмия и дисгевзия (25 %), депрессия/тревога, стресс (17 %)
[64]	Продольное проспективное исследование	9 месяцев	177	48	57,1	Электронный опрос	АГ (13 %), СД (5.1 %).	Усталость (13,6%), потеря обоняния или вкуса (13,6%), «мозговой туман» (2,3%)
[67]	Поперечное исследование	1 год	766	Старше 65 лет - 54.6%, моложе 65 лет - 45.4%	49,3	Телефонный опрос	АГ (52,3%), СД2 (24,7%), ИБС (8,6%), ХБП (9,1%)	Одышка (41,6%), усталость (35,4%), аносмия (26,3%)
[3]	Многоцентровой регистр с двумя непересекающимися ветвями (амб.и госп.)	3, 6, 12 месяцев	9364	59,0 [48,0;68,0] лет	53	Телефонный опрос	АГ, ожирение, ИБС, СД2, ХСН	Одышка (23,8 %), слабость (16,4 %), сердцебиение (5,3 %), кашель (3,9%), боль в груди (2,6 %), миалгия (2,0 %), аносмия, агевзия (1,2 %), артралгии (13,1%), диарея (0,9 %), отеки ног (0,3 %)