

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РЫЖИХ АЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**«КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ
ПАЦИЕНТОВ В ПЕРИОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19»**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ларина Вера Николаевна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Новая коронавирусная инфекция: историческая справка, определение, критерии диагностики.....	18
1.1.1. Понятие заболевания COVID-19	18
1.1.2. Периоды течения новой коронавирусной инфекции	19
1.1.3. Анамнестические, клинические и лабораторные предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции и постковидного периода	24
1.1.4. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки	25
1.2. Мультисистемность поражений при новой коронавирусной инфекции как основа сохранения симптомов в постковидный период	26
1.3. Качество жизни и приверженность принципам здорового образа жизни пациентов трудоспособного возраста в восстановительный период после перенесенной новой коронавирусной инфекции	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Дизайн и материал исследования	39
2.1.1. Дизайн и процедуры исследования	40
2.2. Материал и методы исследования	45
2.2.1. Клиническая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения.....	45
2.2.2. Клинические методы исследования	47
2.2.3. Оценка приверженности здоровому образу жизни	49
2.2.4. Оценка качества жизни.....	50

2.2.5. Оценка физической активности.....	51
2.2.6. Оценка уровня тревоги и депрессии	51
2.2.7. Лабораторные методы исследования	52
2.2.7.1. Экспериментальная часть диссертационного исследования.....	53
2.3. Статистическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Анамнестические, клинические и лабораторные параметры пациентов молодого и среднего возраста, наблюдаемых в постковидном периоде	57
3.1.1. Анамнестические и клинические параметры пациентов в постковидном периоде.....	57
3.1.2. Лабораторные параметры пациентов молодого и среднего возраста в постковидном периоде.....	62
3.1.3. Факторы, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19 в анамнезе и сохранением симптомов в постковидном периоде у лиц молодого и среднего возраста.....	63
3.1.4. Факторы, ассоциированные с сохранением симптомов в постковидном периоде.....	67
3.2. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки и пуриновые азотистые основания в периферической крови у пациентов в постковидном периоде	87
3.3. Качество жизни, связанное со здоровьем, пациентов в периоде восстановления после перенесенной инфекции COVID-19.....	93
3.4. Приверженность здоровому образу жизни пациентов после перенесенной инфекции COVID-19	96

3.5. Алгоритм тактики ведения пациентов в постковидном периоде на амбулаторном этапе, основанный на выявленных факторах риска длительного восстановления после перенесенной инфекции COVID-19	106
ОБСУЖДЕНИЕ	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	145
Приложение 1.....	145
Приложение 2.....	146
Приложение 3.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция, вызванная штаммом коронавируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) и получившая название COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), стала серьезным глобальным кризисом общественного здравоохранения [1].

Многие исследования [2, 3] подтвердили, что коронавирусная инфекция может проявляться в виде легкого течения острой респираторной инфекции и тяжелого острого респираторного синдрома, а также провоцировать развитие многих заболеваний. По мере получения новой информации в научных публикациях описаны такие проявления COVID-19, как диарея, миалгия, миокардит, почечная и сердечная недостаточность, повреждение печени, сепсис, полиорганная недостаточность и другие [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Greenhalgh Trisha и соавторы [10] впервые в 2020 г. предложили рассматривать COVID-19 в качестве мультисистемного заболевания, нередко возникающего после относительно легкого течения острого периода инфекции.

Нарастание числа пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID 19) создает глобальные проблемы, связанные с выбором не только тактики лечения в острый период, но и последующего восстановления [1, 11].

Скорость выздоровления и исчезновения клинических проявлений COVID-19 зависит от возраста, пола, исходного состояния здоровья человека, наличия сопутствующей патологии и особенностей лечения, поскольку инфекционный процесс приводит к последствиям разной продолжительности и интенсивности. Многие пациенты отмечают сохранение симптомов и признаков новой коронавирусной инфекции на протяжении достаточно длительного периода времени [12, 13, 14, 15].

Реабилитационные мероприятия обычно проводятся в специализированных ЛПУ, санаториях, центрах здоровья, возможности которых ограничены для всех

категорий пациентов. В связи с этим большую значимость приобретает выявление факторов, ассоциируемых с сохранением жалоб и клинических проявлений, что может помочь врачу-терапевту или врачу общей практики (ВОП) первичного звена здравоохранения с дальнейшей тактикой ведения пациентов в постковидный период и уменьшить частоту возможных осложнений [16, 17, 18, 19, 20].

Анализ встречаемости и особенностей симптомов у пациентов свидетельствует о разнообразии клинических проявлений постковидного периода, а мультисистемность поражения подтверждает необходимость комплексного и индивидуального подхода к каждому пациенту, независимо от тяжести заболевания и места лечения в остром периоде [21, 22, 23].

В настоящее время продолжается активное и многостороннее изучение истинной природы и встречаемости симптомов после перенесенного COVID-19, в сочетании или без сочетания с сопутствующими хроническими заболеваниями, а также факторов, влияющих на их сохранение и прогрессирование. Практически все авторы акцентируют внимание на необходимость детального наблюдения и изучения особенностей клинического состояния пациентов в постковидный период [24, 25, 26], из-за разных последствий, обусловленных возрастом, вирусным заболеванием и сопутствующими заболеваниями. Кроме того, понимание факторов, влияющих на клиническое состояние и качество жизни пациентов после перенесенной инфекции в зависимости от уровня следования принципам здорового образа жизни (ЗОЖ), также может внести дополнительный вклад в улучшение подходов к прогнозированию течения восстановительного периода на амбулаторном этапе.

В развитии генерализованной реакции организма при вирусном инфицировании тканей большое значение имеют факторы иммунной системы [27]. В последние годы интенсивно анализируется вклад нейтрофилов и формируемых ими экстраклеточных ловушек (НЭЛ, Neutrophil Extracellular Traps) в развитие мультиорганных проявлений в постковидном периоде. Поражение внутренних органов может быть обусловлено токсическим действием продуктов

ферментативной деградации волокон с ДНК, возникающих при распаде НЭЛ [28, 29].

Необходимо детальное изучение взаимоотношений клинических особенностей пациентов с лабораторными показателями, в частности, образованием НЭЛ, что может быть одной из причин затяжного течения постковидного периода.

Таким образом, выявление факторов, ассоциированных с сохранением жалоб и клинических проявлений у пациентов молодого и среднего возраста в постинфекционном периоде, может внести дополнительный вклад в усовершенствование комплексного плана наблюдения, в котором основное внимание уделяется функциональной активности и улучшению качества жизни (КЖ), что и послужило основанием для проведения данного исследования.

Степень разработанности темы

Основные усилия врачей и мирового научного медицинского сообщества в начале пандемии COVID-19 были направлены на поиск оптимального лечения пациентов в острый период болезни [30, 31]. В настоящее время актуальность приобретает разработка подходов к оптимизации тактики ведения пациентов в восстановительный период с целью улучшения качества жизни, профилактики осложнений, связанных с COVID-19, и снижения нагрузки на амбулаторное звено [32]. В связи с этим активно изучаются отдаленные последствия COVID-19, свидетельствующими о сохранении симптомов заболевания после острого периода у определённого количества пациентов [2]. Согласно регистру «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) с участием более 9000 тысяч пациентов, каждый второй человек в течение года после перенесенной инфекции предъявляет жалобы на остаточные явления заболевания [33]. Практически ежедневно врач-невролог амбулаторного звена обследует в среднем 5 пациентов после перенесенного COVID-19, что

составляет одну треть всех пациентов, которые обращаются за медицинской помощью к этому специалисту [34].

В существующих работах в единичных случаях представлена информация о периоде времени, в течение которого регрессировали симптомы, и пациенты полноценно возвращались к прежнему образу жизни, что не позволяет прогнозировать истинную длительность восстановительного периода после COVID-19 [35, 36].

На сегодняшний день также возникла необходимость в интегральном подходе к амбулаторному наблюдению за клиническим статусом пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, с учетом их качества жизни и уровня приверженности к здоровому образу жизни. В ограниченном количестве исследований предложены алгоритмы наблюдения амбулаторных пациентов в периоде восстановления, особенно в первые 3 месяца с момента заболевания. Так, в 2020 г. Klok F. и соавторами был разработан опросник для оценки функционального состояния и динамики выздоровления пациента на разных этапах постковидного периода [37]. Опросник включает в себя 4 вопроса, отражающих способность пациента к самообслуживанию и повседневной активности. На основании 5-балльной оценки у пациента может быть выявлена та или иная степень функциональной недостаточности, что позволяет врачу своевременно рекомендовать соответствующее лечение.

Tran V.T. и др. [38] предложили использовать комбинацию опросников для оценки состояния здоровья пациентов, перенесших COVID-19. Авторы объединили данные результатов анкетирования около 500 пациентов с симптомами постковидного синдрома при оценке качества жизни по шкале EQ-5D-5L, функционального состояния по шкале PCFS и самооценки здоровья (по шкале Measure Yourself Medical Outcome Profile 2 – MYMOP2). Данный подход позволил с высокой чувствительностью и специфичностью выделить основные симптомы постковидного состояния, предложить валидированный инструмент для их мониторинга. Были отмечены значительные ограничения исследования, обусловленные демографическими характеристиками группы обследованных

пациентов, преимущественно с амбулаторным лечением COVID-19, и отсутствием четких критериев включения в исследование по времени появления симптомов постковидного состояния.

В Российской Федерации междисциплинарным советом экспертов [39] предложен унифицированный вопросник для самостоятельного заполнения пациентом при подготовке к углубленной диспансеризации после перенесенного COVID-19: единая двухступенчатая анкета, включающая общие вопросы, позволяющие выделить наиболее распространенные расстройства постинфекционного периода, и профильные (уточняющие) вопросы для более точной диагностики.

Поскольку отдалённые последствия COVID-19 встречаются у многих пациентов, в связи с этим изучение их патофизиологических особенностей является одним из значимых направлений исследований. В последние годы активно изучается роль нейтрофилов и формируемых ими экстраклеточных ловушек, что значительно расширяет возможности изучения значимости этих клеток в организме человека и патогенеза инфекционных заболеваний [40].

НЭЛ представляют собой специфическую реакцию предварительно активированных нейтрофилов на контактные взаимодействия с клетками, находящимися в состоянии апоптоза [41]. Этот механизм может рассматриваться как один из возможных звеньев патогенеза, определяющего особенности клинического течения коронавирусной инфекции [42]. Гипотеза обосновывается тем, что роль ключевых компонентов врожденного иммунитета нейтрофилов в развитии мультиорганных проявлений при постковидном синдроме не изучена. Не исследованы также продукты деградации волокон ДНК (пуриновые азотистые основания), образующиеся при распаде нейтрофильных экстраклеточных ловушек, и их возможная роль как факторов вторичной альтерации клеток.

Цель исследования

Изучить клиническое состояние, качество жизни и приверженность здоровому образу жизни пациентов молодого и среднего возраста в периоде восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с целью оптимизации тактики ведения.

Задачи исследования

- 1) Проанализировать анамнестические, клинические и лабораторные параметры пациентов в периоде восстановления после перенесенной инфекции COVID-19 разной степени тяжести, обращающихся за медицинской помощью к врачу-терапевту амбулаторного звена, и выявить факторы, ассоциированные с сохранением клинических симптомов.
- 2) Проанализировать вклад НЭЛ и пуриновых азотистых оснований, определяемых в периферической крови, в сохранение симптомов в постковидном периоде.
- 3) Оценить качество жизни пациентов в периоде восстановления после перенесенной инфекции COVID-19.
- 4) Изучить приверженность здоровому образу жизни у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19.
- 5) Разработать алгоритм ведения амбулаторных пациентов в постковидном периоде, основанный на выявленных факторах риска длительного восстановления после перенесенной инфекции COVID-19.

Научная новизна

Показано, что ко 2-му месяцу после начала болезни симптомы сохраняются у большинства пациентов (94,3%), к 5-му месяцу – у 69,7% пациентов, с превалированием жалоб у женщин, по сравнению с мужчинами. К врачу амбулаторного звена после перенесенной инфекции обращаются, преимущественно, лица женского пола и среднего возраста, со среднетяжёлым течением COVID-19 в остром периоде инфекции, с избыточной массой тела, сопутствующей АГ. Сохранение повышения уровня ряда лабораторных параметров (тромбоцитов, СОЭ, СРБ, Д-димера, ферритина), образование НЭЛ и высокая концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований (ПАО) в периферической крови косвенно свидетельствует о сохранении воспалительного процесса, отягощающего период выздоровления.

Установлена статистически значимая ассоциация женского пола, более старшего возраста и низкого показателя качества жизни, характеризующего состояние здоровья, с сохранением симптомов в постковидный период.

Впервые показано, что низкий индекс приверженности здоровому образу жизни (ИПЗОЖ), возможно рассматривать в качестве индикатора более длительного восстановления, особенно у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость проведенного исследования заключается в получении новых данных, позволяющих в результате проведения комплексного обследования пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции оценить встречаемость жалоб и их структуру, характер изменений лабораторных параметров, свидетельствующих о сохранении воспалительного процесса, что выражается повышением уровня НЭЛ и ПАО в периферической крови, который

отягощает период выздоровления. Оценка клинического состояния, сопутствующей патологии, лабораторных показателей, качества жизни и приверженности ЗОЖ позволили определить клинические особенности пациентов, обращающихся за медицинской помощью в постковидный период, и выделить факторы, ассоциированные с сохранением клинических симптомов в постковидный период.

Обоснована целесообразность использования интегрального индекса приверженности ЗОЖ в центрах здоровья при проведении углубленной диспансеризации пациентов в постковидном периоде, поскольку низкая приверженность может быть индикатором более длительного восстановления пациентов после перенесенной инфекции.

Внедрение в практическую деятельность комплексного подхода к ведению пациентов с учетом полученных факторов риска длительного восстановления после новой коронавирусной инфекции улучшит профилактику осложнений, ассоциированных с COVID-19, и внесет определенный вклад в последующее фенотипирование пациентов с постковидным синдромом.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины (ранее - лечебный факультет) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ДКЦ №1 ДЗМ) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр № 1 филиал 4 Департамента Здравоохранения города Москвы» (ДКЦ №1 Филиал 4 ДЗМ). Главный врач: к.м.н., Сидорова Вера Петровна.

Проведение диссертационного исследования, дизайн исследования, форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

На основании анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), изучена степень разработанности проблемы, новизна, теоретическая и практическая значимость ожидаемых результатов, определены цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Для достижения поставленной цели было проведено открытое проспективное наблюдательное исследование в соответствии с принципами доказательной медицины и этическими положениями Хельсинской декларации. В рамках исследования проведено обследование 122 амбулаторных пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести и 61 пациент без COVID-19 в анамнезе. Обследование включало общепринятый физикальный осмотр, сбор жалоб, анамнеза, клинического состояния с использованием шкалы ВАШ, оценку ИПЗОЖ, качества жизни, уровня физической активности, тревоги и депрессии (шкалы HADS и BECK), интерпретацию результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, включая определение нейтрофильных экстраклеточных ловушек (НЭЛ) и концентрацию внеклеточных пуриновых азотистых оснований (ПАО). На окончательном этапе проведена комплексная статистическая обработка сформированной базы данных с использованием программы STATISTICA 12.0 фирмы StatSoft, а также с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) и языка Python 3.11.6, сформулированы выводы и практические рекомендации для врачей амбулаторного звена.

Положения, выносимые на защиту

1. У большинства пациентов молодого и среднего возраста сохраняются симптомы в течение 5 месяцев после перенесенного COVID-19. Длительное сохранение жалоб характерно для лиц женского пола и среднего возраста, со среднетяжёлым

течением COVID-19 в остром периоде инфекции, с избыточной массой тела, сопутствующей АГ.

2. Образование НЭЛ и высокая концентрация внеклеточных ПАО вносят вклад в сохранение клинической симптоматики в постковидном периоде.
3. Низкий уровень КЖ является одним из факторов, ассоциированных с сохранением жалоб в постковидный период, особенно у лиц женского пола.
4. Низкий индекс приверженности ЗОЖ возможно рассматривать в качестве индикатора более длительного восстановления, особенно в случае госпитализации пациента в острый период COVID-19.
5. Алгоритм с учетом факторов риска, ассоциированных с сохранением симптомов после перенесенной инфекции, уровня КЖ и ИПЗОЖ позволит оптимизировать тактику ведения пациентов молодого и среднего возраста на амбулаторном этапе.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечивают тщательный подход к выбору изучаемой темы, её актуальности и методов исследования на основе анализа современных отечественных и зарубежных источников литературы. Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется репрезентативностью выборки, включением в исследование пациентов основной группы и группы сравнения, соблюдением разработанного дизайна исследования, достаточным объемом проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, использованием данных доказательной медицины. Полученные данные обработаны с применением современных статистических программ. Первичная документация пациентов подтверждает высокую степень достоверности материала, включенного в диссертационную работу.

Основные положения и материалы диссертации представлены на Междисциплинарной научно-практической конференции молодых учёных «Новая

коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2021г.); IV Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной». IV Всероссийская конференция молодых терапевтов (Санкт-Петербург, 2021г.); XVI Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2021г.); I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодой учёный: вызовы и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2024г.); XIX Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2024г.).

Публикация результатов исследования

Является автором 14 печатных работ, в том числе из которых - 4 в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для опубликования материалов диссертационных работ на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук по специальности «Внутренние болезни».

Личный вклад автора

Автором, совместно с научным руководителем определены цель и задачи исследования, разработан общий дизайн исследования, проанализированы современные источники отечественной и зарубежной литературы, посвящённые особенностям течения новой коронавирусной инфекции, постковидного периода, принципам реабилитационных возможностей, медикаментозного лечения, изучена степень разработанности проблемы, новизна, теоретическая и практическая значимость ожидаемых результатов. В рамках исследования автор лично проводил отбор пациентов, соответствующих критериям включения и исключения. При обследовании пациентов оценивались жалобы, особенности анамнеза, проводился физикальный осмотр с определением антропометрических параметров, гемодинамических показателей, изучение медицинской документации. В

дальнейшем автор принимал непосредственное участие в динамическом наблюдении пациентов и коррекции медикаментозной терапии хронических неинфекционных заболеваний посредством контрольных визитов или телефонных звонков с регистрацией факта жалоб, обострения хронического заболевания или госпитализации. Автором сформирована электронная база данных пациентов, на основании которой самостоятельно проведена статистическая обработка данных и интерпретация полученных результатов. Полученные данные были описаны и опубликованы автором в виде статей и тезисов, представлены в виде устных и постерных докладов на конференциях и конгрессах. Автор лично провел работу по внедрению результатов исследования в клиническую практику и педагогический процесс кафедры поликлинической терапии Института клинической медицины (ранее - лечебный факультет) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Поликлиника г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы" ГБУЗ "Поликлиника г. Московский ДЗМ", девятого терапевтического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр № 1 филиал 4 Департамента Здравоохранения города Москвы» (ДКЦ №1 Филиал 4 ДЗМ) врачей первичного звена здравоохранения.

Основные положения исследования используются в научно-педагогическом процессе со студентами, ординаторами и аспирантами кафедры поликлинической терапии Институт клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соответствие диссертационного исследования паспорту научной Специальности

Научные положения диссертационного исследования соответствуют научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни, области науки «Медицинские науки». Полученные результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 3 и 5 направлений исследований паспорта научной специальности «Внутренние болезни».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав - обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, а также обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, ограничений исследования, трех приложений и списка литературы. Список литературы состоит из 134 источников, в том числе 67 отечественных и 67 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новая коронавирусная инфекция: историческая справка, определение, критерии диагностики

1.1.1. Понятие заболевания COVID-19

В декабре 2019 г. в городе Ухань, провинция Хубэй (Китай), была зафиксирована серия острых респираторных заболеваний, которые характеризовались быстрым прогрессированием выраженности клинических симптомов, развитием пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и, в ряде случаев, заканчивались летальным исходом. Была необходимость в определении понятия нового заболевания [43, 44].

Определение заболевания новой коронавирусной инфекцией с момента выявления в Китае нового типа вируса менялось несколько раз [45].

Новый коронавирус 12 января 2020 г. получил временное название «2019-nCoV» (Всемирная организация здравоохранения), а 11 февраля 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов присвоил собственное название вирусу «SARS-CoV-2» (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2), вызывающего заболевание COVID-19 (COronaVirus Disease 2019).

COVID-19 — это острое респираторное заболевание с первичным поражением верхних и нижних дыхательных путей разной степени выраженности от бессимптомного носительства до клинически тяжелой формы вирусного пневмонита с развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), ОРДС, а на поздней стадии болезни — сепсиса и септического (инфекционно-токсического) шока [46].

Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 обновлялись с достаточной периодичностью. Экспертами рабочей группы 24 апреля 2020 года было рекомендовано рассматривать Coronavirus disease 2019 (COVID-19) в следующих вариантах, в зависимости от предложенных критериев – подозрительный, вероятный, подтвержденный случай [47].

В этом контексте следует акцентировать внимание на том, что данный подход направлен именно на популяционное выявление и учет случаев для оценки заболеваемости и встречаемости COVID-19, что не всегда соответствует тактике подтверждения диагноза у отдельного пациента. Что касается врача-терапевта участкового первичного звена здравоохранения, то его целью работы является своевременное выявление пациентов с клиническими проявлениями, подозрительными на симптомы новой коронавирусной инфекции, оценка тяжести и дифференциальная диагностика с другими инфекциями, разработка верной дальнейшей тактики ведения пациентов, поскольку COVID-19 характеризуется клиническим разнообразием и зависит от возраста пациента, статуса иммунитета, коморбидного фона и степени вовлеченности в патологический процесс внутренних органов, что обусловлено многообразием морфологических изменений [48, 49].

Таким образом, в рамках первичного обращения пациента с характерными симптомами заболевания необходимо проводить лабораторное исследование с целью уточнения факта инфицирования SARS-Cov-2, для дальнейшей маршрутизации пациента.

1.1.2. Периоды течения новой коронавирусной инфекции

Периоды течения, выздоровления и исчезновения клинических проявлений COVID-19 лабильны в зависимости от пола, возраста, состояния здоровья человека до начала заболевания, наличия хронических заболеваний и специфики лечения, что закономерно, так как инфекционный процесс, как правило, приводит к

последствиям разной продолжительности и интенсивности. Многие пациенты отмечают сохранение симптомов и признаков новой коронавирусной инфекции на протяжении достаточно длительного периода времени, что отражает мультисистемность поражения [32, 50].

В настоящее время с учетом анализа данных мировой литературы в течении новой коронавирусной инфекции авторы выделяют бессимптомный, острый, затянувшийся и постковидный периоды.

В конце 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) выпустил краткое руководство по COVID-19 совместно с Шотландской межколлегияльной организацией по разработке клинических рекомендаций (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (The Royal College of General Practitioners, RCGP). Согласно руководству острая стадия коронавирусной инфекции (Acute COVID-19 Symptoms, ACS) рассматривается в случае, если симптомы длятся до 4 недель от начала заболевания; продолжающаяся симптомная стадия (ongoing symptomatic COVID-19) – в случае, если симптомы сохраняются от 4 до 12 недель от начала; ПКС (post-COVID-19 syndrome) — в случае наличия признаков и симптомов, которые появляются во время или после инфекции, характерной для COVID-19, и сохраняются на протяжении более 12 недель, при этом их существование не объясняется иными причинами.

Понятие «долгий ковид» (long COVID) впервые стал использоваться пациентами, перенесшими COVID-19, в социальных сетях, с целью описания длительно сохраняющихся симптомов. Позднее этот термин получил распространение как в средствах массовой информации, так и в медицинском сообществе. В медицинских научных публикациях под термином long COVID не редко авторы используют термин пост-ковидный синдром (ПКС), в то время как другие исследователи, считают ПКС осложнением излеченной инфекции.

Таким образом, *острый период COVID 19 (acute COVID-19)* подразумевает наличие симптомов и признаков коронавирусной инфекции в течение до 4-х недель

от момента появления первых проявлений заболевания. *Длительный симптоматический ковид (ongoing symptomatic COVID-19)* рассматривается при сохранении комплекса симптомов и признаков в течение от четырех недель с момента появления первых проявлений заболевания до 12 недель и включает в себя также понятие “*пост-COVID-19 синдром*” (*post COVID-19 syndrome*). *Постковидный синдром (post COVID-19 syndrome)* регистрируется в случае наличия клинических симптомов и признаков, которые развиваются во время или после перенесенной инфекции, и сохраняются на протяжении более 12 недель, при этом их возникновение невозможно объяснить другими причинами или заболеваниями [51]. Как правило, это совокупность разнообразных симптомов, отражающих поражение многих систем организма. Обращает на себя внимание факт развития постковидного синдрома в срок и до 12 недель, в случае если симптомы не являются проявлением иного заболевания.

Согласно методическим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов, национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022г.) «лонг-ковид» необходимо рассматривать как клинические проявления заболевания, которые имеют длительность более 4, но менее 12 недель от начала инфекции COVID-19, а термины «хронический ковид» или «пост-ковидный синдром» — применять при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания [52].

Периоды течения инфекционного процесса при COVID-19 представлены в таблице 1.

Безусловно, процесс регресса клинических симптомов после COVID-19 и время восстановления у всех пациентов разные в зависимости от клинического течения и осложнений коронавирусной инфекции, а также от исходного состояния здоровья [2, 53].

Клинические изменения после инфекции могут появляться и у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию в легкой форме, существенно снижая качество жизни [54]. Это подтверждает важность вовлечения всех пациентов (независимо от тяжести течения COVID-19 и госпитализации в анамнезе по поводу

COVID-19) в мультидисциплинарные программы реабилитации и контроля их состояния после окончания острой фазы заболевания.

Таблица 1 – Течение инфекционного процесса COVID-19

Инкубационный период	Острый период COVID-19	Пост-острый COVID-19	
		Длительный симптоматический COVID-19 или подострый COVID-19	Хронический COVID-19 или пост-COVID-19 синдром
ПЦР –	ПЦР +	ПЦР –	
		Усталость/снижение качества жизни/ мышечная слабость/боль в суставах одышка/кашель/постоянная потребность в кислороде Тревога/депрессия/ нарушение сна/ посттравматическое стрессовое расстройство / когнитивные нарушения/ головная боль Тахикардия/боль в груди Выпадение волос Повреждение почек Тромбоэмболии	
Неделя: 1–2	Неделя:1–4	Неделя: 12 и >12 недель	



В 2023 году опубликованы результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФЗ, выполненного на случайных выборках населения 15 регионов нашей страны, которые были обследованы в 2020-2022 годах [55]. Согласно полученным результатам, доля лиц, переболевших COVID-19 к весне 2022г., составила 26,0%.

Максимальная встречаемость болезни отмечена в возрастной группе от 45 до 54 лет (28%), минимальная – в группе от 65 до 74 лет (22,3%), промежуточная - в группе лиц молодого возраста – от 35 до 44 лет (26,6%). Доля переболевших женщин составила 27,9%, мужчин – 23,9%, $p < 0,001$). Среди опрошенного населения к врачу за медицинской помощью в связи с заболеванием COVID-19 обратились 83,2% лиц. Важно отметить достаточно высокую встречаемость переболевших трудоспособного возраста, что диктует необходимость их пристального наблюдения именно в постковидный период, когда высока вероятность сохранения симптомов, снижения качества жизни и трудоспособности, что обуславливает высокую актуальность изучения этой проблемы.

Таким образом, учитывая разнообразие клинических проявлений COVID-19 (респираторные, неврологические, сердечно-сосудистые, метаболические, гастроэнтерологические и др.), а также разное время возникновения симптомов – впервые после выздоровления или по окончании острой фазы, а также возможность изменения характера жалоб или их рецидивов, закономерно выделение более широкого понятия этого состояния.

Стоит отметить, что на сегодняшний день нет четких стандартизированных общепринятых определений и номенклатуры состояний после COVID-19. Так в масштабном систематическом литературном обзоре [56] авторы закономерно используют термин «постковидное состояние» (Post-COVID-19 conditions). Постковидное состояние — это общий термин, используемый Центрами по контролю и профилактике заболеваний США, который охватывает ряд признаков, симптомов и состояний, которые присутствуют спустя 4 недели после заражения. Термин может включать состояния, которые впервые появляются во время острой фазы инфекции и сохраняются после ожидаемого периода выздоровления, а также состояния, которые впервые появляются после острой фазы, некоторые из которых могут рецидивировать или регрессировать.

Для русскоязычных источников более привычным определением после перенесенного инфекционного заболевания является – постинфекционный период, поэтому в данной работе мы придерживались термина «постковидный период».

1.1.3. Анамнестические, клинические и лабораторные предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции и постковидного периода

Согласно ряду исследований [2, 3] показано, что коронавирусная инфекция может вызывать целый ряд состояний и синдромов – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома. Кроме этого, определен вклад ряда факторов в развитие тяжелого течения заболевания и риска неблагоприятного исхода. В частности, Zhou и соавт., [57] анализируя когорту госпитализированных пациентов (средний возраст 56 лет), отмечают, что у большинства из них имелось тяжелое и крайне тяжёлое течение инфекции (63%), у 30% - сопутствующая АГ и почти у 20% – сахарный диабет 2 типа.

Подтверждено влияние инфекции COVID-19 и ее последствий на желудочно-кишечный тракт, печень, почки и миокард. Результаты свидетельствуют о вариабельности клинической картины данной инфекции, определяемой индивидуальными особенностями организма, уровнем иммунного статуса и другими факторами. При генерализации инфекционного процесса регистрируется высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием «цитокинового шторма». Тяжелое течение острой фазы инфекции COVID-19 сопровождается повышением уровня интерлейкинов (interleukin, IL) 6, 8, 18, 13 и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF α) в сыворотке крови, что повышает риск смертности. Гиперергическая иммунная реакция является основой в развитии ОРДС и полиорганной недостаточности при COVID-19 [58, 59].

Относительно высокая частота тяжелых форм болезни (около 10–20% случаев), выраженность системной воспалительной реакции, повреждение сосудов микроциркуляторного русла не только увеличивают вероятность развития комплекса осложнений, но и повышают риск прогрессирования имеющейся сопутствующей патологии [60, 61].

Не вызывает сомнений факт не специфичности течения COVID-19 и, в то же время, наличие общего в клинических проявлениях с рядом острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), что требует более детального изучения.

Исходя из мультисистемного характера поражения новой коронавирусной инфекции, закономерно длительное сохранение симптомов и ухудшение качества жизни в пост-остром периоде, что требует понимания механизмов их развития для предупреждения осложнений.

1.1.4. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки

Поскольку отдалённые последствия COVID-19 встречаются у многих пациентов, одним из направлений исследований является изучение их патофизиологических особенностей.

В развитии генерализованной реакции организма при вирусном инфицировании тканей несомненное значение имеют факторы иммунной системы. В последние годы активно изучается роль нейтрофилов и формируемых ими экстраклеточных ловушек (НЭЛ, Neutrophil Extracellular Traps) в развитии мультиорганных проявлений в постковидном периоде, что значительно расширяет возможности изучения значимости этих клеток в организме человека и патогенеза инфекционных заболеваний [28]. НЭЛ — являются формой реагирования предварительно активированных нейтрофилов на контактные взаимодействия с клетками, которые находятся в состоянии апоптоза. Описанный процесс может служить дополнительным звеном, определяющим клиническую картину заболевания [12]. При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции у пациентов вирус-индуцированный апоптоз развивается только в части инфицированных клеток. Данные клетки экспрессируют фосфатидилсерин на поверхности и индуцируют раскрытие НЭЛ, которые захватывают апоптозирующие клетки и их остатки. Другая часть инфицированных клеток не входит в апоптоз из-за функциональной недостаточности митохондриальных антивирусных сенсоров. Такие клетки принимают участие в вирусной репликации

и поддерживают распространение вируса по органам и системам. Распространение вируса по организму увеличивает число апоптозирующихся клеток и количество раскрывающихся НЭЛ. Нейтрофилы при формировании экстраклеточных ловушек секретируют воспалительные цитокины, ферменты, активные формы кислорода (АФК), пептиды с порообразующей активностью. Часть секретируемых продуктов — АФК, пептиды с порообразующей активностью (такие как LL-37), TNF α предназначены для повреждения и уничтожения микроорганизмов. Но в отсутствии бактериальной инфекции повреждению подвергаются собственные ткани и клетки крови. Эндотелиоциты капилляров малого круга становятся пористыми, что ведет к интерстициальному отеку в легких, развитию вирусной пневмонии, а увеличение проницаемости мембран эритроцитов и тромбоцитов вызывает потерю гемоглобина и гемокоагуляцию [29].

Вероятно, воспалительная реакция, может быть связана с симптоматически выраженным течением COVID-19, ассоциирована с длительным периодом выздоровления и сохранения симптомов. Ряд авторов [62] не исключают и наличие посттравматического стрессового расстройства после перенесенного COVID-19, что способствует более длительному сохранению проявлений астенического синдрома.

1.2. Мультисистемность поражений при новой коронавирусной инфекции как основа сохранения симптомов в постковидный период

Одной из актуальнейших проблем современной медицины является изучение причин и предрасполагающих факторов, способствующих длительному персистированию остаточных симптомов многофакторного генеза после острой фазы COVID-19 в результате повреждения многих органов.

По усредненным данным у 20-45% пациентов в постинфекционном периоде сохраняются как единичные, так и множественные симптомы, в основном, в виде усталости, одышки, астении, сердцебиения, меняющиеся по характеру с течением

времени, встречаемость которых выше у госпитализированных лиц с более тяжелым течением COVID-19 [63, 64, 65].

Вероятно, мультисистемность поражения органов в период острой фазы вносит определенный вклад в сохранение симптомов и снижения качества жизни в постковидный период, поскольку вирус SARS-CoV-2 повреждает разные органы и системы организма человека, вызывая сердечно-сосудистые, нейрокогнитивные, почечные, гастроинтестинальные, печеночные, метаболические и психические расстройства [66].

Trisha G. и соавт. в 2020 г. описали мультисистемность поражения при COVID-19, отметив особенность существования данного феномена и на фоне относительно легкого течения острой фазы болезни, что в будущем привлекло внимание многих исследователей к изучению этой проблемы [10].

Одним из объяснений мультисистемного характера повреждений и высокой встречаемости тяжелых форм COVID-19 является действие ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ2). АПФ2 необходим вирусу SARS-CoV для проникновения в клетку хозяина.

АПФ2 - интегральный протеин плазматической мембраны эндотелиальных, специализированных эпителиальных, нейроэпителиальных клеток, клеток нервных окончаний и репродуктивной системы, а также иммунных клеток [67, 68].

Симптомы со стороны респираторного тракта, такие как, одышка и кашель в постковидный период рассматриваются в качестве наиболее часто регистрируемых последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции, что вполне закономерно [69]. В когортном проспективном исследовании Лещенко И.В. и соавт. с участием 10 456 пациентов ($48,1 \pm 7,6$ лет) с поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, характерным для COVID-19, выявлено, что бронхообструктивный синдром (БОС) регистрировался у 72% пациентов, а его встречаемость была выше у лиц с более тяжелым течением инфекции в анамнезе. Факторами риска развития БОС оказались уровень эозинофилов ≥ 150 кл/мкл, атопия, частые ОРВИ в анамнезе, статус курения и тяжелое течение COVID-19 в острый период [70].

Ещё одним из последствий COVID-19 рассматривается фиброз легких, обычно развивающийся на 3–4-й неделе от начала инфекции и представляющий собой патологический процесс разрастания фиброзно-рубцовой ткани в паренхиме легких с последующим её ремоделированием. В результате фиброза нарушается газообменная функция альвеолокапиллярной мембраны и развивается гипоксемия. Как правило, это пациенты с одышкой, с тяжелым течением COVID-19 в анамнезе, которым потребовалась искусственная вентиляция легких в реанимационном отделении. Более старший возраст также ассоциирован с вероятностью развития и прогрессирования фиброза легких. Обратное развитие фиброза в постковидный период вариабельно, существуют лишь единичные наблюдения его неполного регресса, что требует дальнейшего изучения [71].

Более позднее исследование 2024 г., целью которого было изучение клинического и гистологического профиля ткани легких у лиц с персистирующим поражением легких и стойкими респираторными симптомами после перенесенного COVID-19, показало, что выявленные изменения легочной ткани соответствуют текущей и/или разрешающейся инфекции и воспалению [72].

В последние 2 года опубликованы результаты многих исследований, которые подтверждают влияние SARS-CoV-19 на сердечно-сосудистую систему с развитием воспалительных и дистрофических изменений. Кроме того, обсуждается роль COVID-19 в формировании сердечно-сосудистой патологии *de novo*, включая острое повреждение миокарда, миокардит, кардиомиопатию, сердечную недостаточность, выпотной перикардит, нарушения ритма сердца и др. [73].

Описание случаев впервые возникшей боли в грудной клетке, острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, повышения маркеров некроза миокарда, обнаруживаемых при лабораторной диагностике, указывают на дестабилизацию состояния сердечно-сосудистой системы на фоне инфекции и увеличения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [74]. К примеру, случаи повреждения миокарда зарегистрированы у 13-41% госпитализированных пациентов с COVID-19, что обуславливает высокую сердечно-сосудистую летальность [75].

Доказательством вовлеченности в патологический процесс сердечно-сосудистой системы и негативного влияния COVID-19 являются данные, свидетельствующие о снижении уровня первичной заболеваемости, росте уровня общей заболеваемости ССЗ и кратности обращений за медицинской помощью пациентов трудоспособного возраста в связи с более тяжёлым течением имеющихся у них ССЗ в 2020-2021 годы [76].

Появление новых случаев ССЗ, в списке которых находятся ИБС, инсульт, фибрилляция предсердий, отмечено у 5,9% пациентов через полгода после перенесенной новой коронавирусной инфекции [77].

Дополнительный вклад в развитие осложнений при COVID-19 вносят и тромботические нарушения, в основе которых рассматриваются диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких, вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия и эндотелиит [78, 79, 80]. Возможно, гиперкоагуляция обусловлена выраженной дисфункцией эндотелия на фоне экспрессии рецепторов АПФ-2 и индукции агрегации тромбоцитов [81], однако эти транзиторные изменения могут носить неспецифический характер, поскольку часто выявляются при выраженной воспалительной реакции [82, 83].

Результаты проспективного когортного исследования с участием 125 пациентов в возрасте $59,2 \pm 13,4$ лет, целью которого была оценка сердечно-сосудистых предикторов развития постковидного синдрома, показали его наличие у 32,8% пациентов, выписанных из инфекционного стационара после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Пациенты с сохранением симптомов в постинфекционный период были старше, чаще в анамнезе имели более высокие значения артериального давления и сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Авторы исследования пришли к заключению, что сохранение симптомов в постковидном периоде обусловлено многофакторным характером инфекции и включает в себя изменения структуры и функции сосудистой стенки, поражение почек и изменения метаболического статуса организма [84].

Чистякова М.В. и соавт. свидетельствуют о нарушении функции сердечно-сосудистой системы у 71% пациентов с легкой степенью, у 93% - со средней и у 95% - с тяжелой степенью перенесенного COVID-19 через 3 месяца. Характерными проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы были снижение скорости регионарной деформации миокарда в базальных сегментах ЛЖ, признаки перенесенного перикардита, нарушения ритма сердца [85].

При COVID-19 тромбоз микроциркуляторного русла приводит к поражению многих органов. Тромбоз сосудов почек может способствовать развитию почечной недостаточности, микроциркуляторного русла легких - усугублению дыхательной недостаточности. У пациентов с COVID-19 тяжелого течения нередко развивается тромбоцитопения, однако геморрагические осложнения редки [86].

Российские ученые проанализировали морфологические изменения миокарда, используя 77 аутопсийных исследований лиц, которые умерли от COVID-19, и соотнесли в тот же период полученные результаты с прижизненной концентрацией биомаркеров сердца, используя 420 историй болезней пациентов с COVID-19. Умершие пациенты были старше ($71,1 \pm 1,2$ лет), чем выжившие пациенты ($66,7 \pm 1,1$ лет), чаще имели сопутствующую патологию в виде АГ, ИБС, сахарного диабета и статистически значимо более выраженные отклонения от нормы следующих показателей: СРБ, D-димер, ферритин, прокальцитонин, объем поражения лёгочной ткани ($p < 0,05$). Наиболее частыми находками в миокарде оказались активированный, пролиферирующий, гипертрофированный эндотелий сосудов и кровоизлияния в миокард. Лимфоцитарный миокардит подтвержден у 10% лиц, у которых в 88% случаев имелись нарушения ритма сердца и повышение концентрации тропонина. Таким образом, авторы предлагают рассматривать дисплазию эндотелиальных клеток, обусловленную персистенцией в них вирусных частиц, в качестве морфологического признака COVID-19. В силу отсутствия доказательств непосредственного участия вируса в провокации миокардита, подтверждается иммунная теория патогенеза тяжёлого течения коронавирусной инфекции, с вовлечением в процесс эндотелия и формирования микротромбозов [87].

Поражение органов ЖКТ нередко наблюдается в остром периоде COVID-19 с развитием тошноты, рвоты, диареи, боли в животе, иногда возникающих без респираторных проявлений [88]. Предположительно, SARS-CoV-2 способен персистировать в ЖКТ, о чем свидетельствует обнаружение его РНК в кале пациентов с желудочно-кишечными симптомами. Другие исследователи связывают возникновение диареи, рвоты и боли в животе с проникновением вируса в организм через рецепторы АПФ-2, экспрессия которых отмечается в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [89]. Формируемый в результате этих процессов дисбиоз, хроническая постинфекционная желудочно-кишечная дисфункция, нарушение регуляции вегетативной нервной системы провоцируют боль в животе и нарушение опорожнения кишечника при отсутствии явной органической причины на протяжении длительного периода времени после перенесенной инфекции [90, 91]. Результаты ретроспективного анализа медицинской документации 785 госпитализированных пациентов в возрасте 59 (49; 67) лет с COVID-19 среднего и тяжелого течения показали, что нарушение стула и боль в области в животе были отмечены у 11% и 8% пациентов на протяжении 4 (3; 4) и 2 (1; 2) недель, соответственно, после перенесенного COVID-19. В группе пациентов с жалобами со стороны органов пищеварения также отмечены следующие симптомы: изжога – у 24%, боль и дискомфорт в верхней части живота – у 20%, запор – у 14%, отрыжка и метеоризм у 9% [92].

Экспрессия рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах (до 60% клеток) и в гепатоцитах (до 3% клеток) объясняет прямое влияние вируса SARS-CoV-2 на функцию печени за счет цитотоксичности, повышения активности звездчатых клеток печени и клеток Купфера - источников синтеза ряда провоспалительных маркеров (ФНО- α , ИЛ-6 и хемокины) и провоцирования процесса апоптоза на фоне постоянной репликации вируса. К примеру, у 54% пациентов с COVID-19 регистрируется повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы, у 1,8% – щелочной фосфатазы. С другой стороны, прогрессирующее заболевание печени,

связанное с иммунной дисрегуляцией и коагулопатией, провоцирует более тяжелое течение коронавирусной инфекции [93, 94].

Помимо вышеперечисленного, выделяют основные группы неврологических осложнений, ассоциированных с COVID-19: симптомы со стороны центральной и периферической нервной системы, вовлечение в патологический процесс скелетных мышц. При поражении ЦНС развиваются такие неспецифичные симптомы как головная боль и головокружение, возможно развитие острого нарушения мозгового кровообращения ишемического и геморрагического характера, разных типов энцефалопатии, энцефалита, острого миелита. При поражении периферической нервной системы развиваются синдром Гийена-Барре, anosmia [95, 96].

Плотное расположение АПФ-2 на нейроэпителии слизистой носа объясняет снижение или потерю обоняния, отражая нейровоспалительный процесс в области *nervus olfactorius*. Изменение ощущения вкуса в острый период инфекции обусловлено воспалением в области вкусовых лукович *nervus vagus*, *nervus glossopharyngeus*.

SARS-CoV-2 активирует иммунный ответ по Th1/Th17-клеточному типу с высвобождением провоспалительных цитокинов, при этом высокие уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО могут ассоциироваться со снижением содержания 3,3', 5-трийод-L-тиронина (Т3), L-тироксина (Т4) и тиреотропного гормона (ТТГ). Щитовидная железа и вирусная инфекция вовлечены в сложное взаимодействие через гормоны и иммуномодулирующие сигнальные молекулы, которое обнаруживается как в нормальных физиологических, так и в патологических условиях [97, 98].

Таким образом, COVID-19 – сложное мультисистемное заболевание. На сегодняшний день, существует необходимость в продолжении изучения патофизиологии симптомов и механизмов поражения органов и систем, с целью выделения группы риска более тяжелого течения инфекции и решения вопросов этиотропной терапии для курирования заболевания и его осложнений.

1.3. Качество жизни и приверженность принципам здорового образа жизни пациентов трудоспособного возраста в восстановительный период после перенесенной новой коронавирусной инфекции

Основной задачей в начале пандемии было оказание своевременной медицинской помощи пациентам в острый период болезни. В наши дни накоплен достаточный опыт работы с пациентами в острый период COVID-19 как на госпитальном, так и на амбулаторном этапе. Однако, особенности ведения пациентов, которые восстанавливаются после перенесенного COVID-19 продолжают изучаться и направлены на выявление факторов, ассоциируемых с сохранением жалоб и клинических проявлений. К тому же, в связи с загруженностью врачей терапевтов участковых, врачей общей практики первичного звена здравоохранения необходимо использовать более индивидуализированный подход к ведению и наблюдению за пациентами в возрасте от 18 до 59 лет в период выздоровления, а учет особенностей качества жизни и приверженности ЗОЖ видится одной из рациональных методик оценки клинического состояния.

В ходе работы с пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию, прочно вошел в клиническую практику системный подход к учету последствий COVID-19 и выделению ведущих кластеров патологий, включающих сердечно-сосудистые, бронхо-легочные и другие заболевания, ухудшающие качество жизни, выявляемые практически у более чем 50% переболевших, особенно в течение первых 6 месяцев после острого периода болезни [99].

Состояние здоровья индивидуума определяется качеством жизни - весомым социально-экономическим ресурсом и одним из базисов жизнедеятельности человека. В связи с этим, профилактический подход и мероприятия, направленные на укрепление здоровья, приобретают существенное значение в постковидный период.

Stavem K. и соавт. рассматривают утомляемость, одышку и психологические расстройства в качестве ведущих симптомов в первые 1,5-2 месяца после выписки из стационара, независимо от тяжести течения инфекции, негативно влияющих на уровень качества жизни пациентов [100].

В исследовании с участием 100 выздоравливающих пациентов после госпитализации, которым проводилось анкетирование по телефону через 4-8 недель после выписки из стационара, было выявлено статистически значимое ухудшение качества жизни по доменам физического и психологического благополучия (анкета EQ-5D) у 68,8% пациентов, которые получали интенсивное лечение, и у 45,5% – обычную терапию. Максимально низкое качество жизни наблюдалось у пациентов с жалобами на одышку и утомляемость [65].

Российское сравнительное исследование с участием 1120 человек показало, что у 39,1% лиц сохранялся минимум один симптом после перенесенного COVID-19, ухудшающий состояние качества жизни и/или работоспособность. В основном жалобы беспокоили лиц женского пола, а у пациентов более старшего возраста ($p=0,042$), с остаточными явлениями инфекции ($p=0,001$) их более высокой тяжестью ($p=0,004$) приверженность рекомендациям врача в отношении профилактического осмотра ассоциировалась с длительностью восстановительного периода ($p=0,021$) [101].

Эпоха COVID-19 убедительно продемонстрировала вклад здорового поведения и медицинской грамотности в предупреждение развития инфекции или снижения ее степени тяжести. Здоровый образ жизни — совокупность принятых индивидуумом поведенческих установок, стратегий и ценностных норм, на который влияет социальная среда, уровень образования, культуры, в том числе и медицинской [102].

Длительное низкоинтенсивное неинфекционное воспаление тесно связано с клиническими проявлениями в постковидном периоде, а иммунные факторы могут влиять на развитие синдрома хронической усталости, ассоциированного с перенесенным COVID-19 [103].

Составляющие ЗОЖ, в том числе отсутствие избыточной массы тела и ожирения, малоподвижного образа жизни, отказ от вредных привычек, правильное питание и режим доказали своё участие в защите организма от пагубного воздействия хронического воспаления. Показано, что при соблюдении всех правил ЗОЖ, течение инфекции было более легкое и менее длительное, а риск развития осложнений и летальности в результате хронических и острых заболеваний, включая COVID-19, был значительно ниже, чем у людей с иным образом жизни [104, 105].

Кроме того, вероятность заболевания COVID-19 у пациентов (n=387 109) трудоспособного возраста (в среднем 56,4 лет) выше более чем в четыре раза (относительный риск, ОР 4,41; 95% ДИ 2,52-7,71) у лиц, не соблюдавших, по сравнению с соблюдавшими, основы ЗОЖ [106].

Поэтому, работа с населением по формированию ЗОЖ остается важнейшим компонентом работы врачей первичного звена здравоохранения, поскольку, вне зависимости от возраста пациента, оказывает значимый положительный эффект на здоровье человека из-за доказанного снижения риска развития жизнеопасных сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета, онкологических заболеваний, психических и когнитивных расстройств [102]. Вышеперечисленные заболевания рассматриваются как независимые предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, в том числе и у лиц более молодого возраста. В свою очередь, при COVID-19 нередко наблюдается обострение и прогрессирование хронических заболеваний. Исходя из этого, ЗОЖ и его последствия могут повлиять на уменьшение риска инфицирования, облегчить течение болезни и снизить долю осложнений.

В настоящее время не отмечается положительной динамики в отношении количества людей, соблюдающих ЗОЖ, как в мире, так и в Российской Федерации. Крупнейший анализ, который был проведен в рамках мультицентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 в четырёх субъектах нашей страны (n=5897) показал, что высокая приверженность ЗОЖ отмечена у 21,9% участников. Чрезмерное употребление соли (50,5%), недостаточное потребление

клетчатки и растительной пищи (37,5%), приверженность вредным привычкам (22,7%) и снижение физической активности (19,6%) наиболее часто выявлялись в группе неприверженных ЗОЖ [107].

Анализ факторов, влияющих на гиподинамию у лиц в возрасте в среднем 37,6 лет, представлен в статье Муканеева Д.А. и соавт. [108]. В результате ограничений в повседневной активности в период пандемии COVID-19 снизился объем физической нагрузки. Например, время выполнения умеренной и высокоинтенсивной физической деятельности уменьшилось на 12 минут в сутки ($p < 0,001$), а количество минут для ходьбы в спокойном темпе сократилось на ~20 минут ($p < 0,001$). Полученные неутешительные данные концентрируют внимание на существующие пробелы, что следует учитывать при работе с пациентом.

В настоящее время предложены разные варианты индикаторов, определяющих уровень следования принципам ЗОЖ (индекс здорового питания, оценка продуктового набора принципам средиземноморской диеты, индекс ЗОЖ и др.), в которые входят разные составляющие, но роль высокого качественного питания, повседневной физической нагрузки и отказа от вредных поведенческих привычек в снижении уровня заболеваемости и смертности не вызывает сомнений. Профессором Шальной С. А. и соавт. в 2018 году был разработан интегральный опросник «Индекс приверженности ЗОЖ» на основании рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Европейского общества по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. Обобщенный показатель включает оценку состояния курения и приема алкоголя, регулярного употребления овощей и фруктов, привычки досаливания пищи, ежедневного выполнения физической нагрузки [109] и помогает определить пациентов, входящих в группу риска низкой приверженности основным правилам ЗОЖ. Все это позволит своевременно внести коррекцию в образ жизни человека. Кроме того, значение индекса приверженности ЗОЖ усилит контроль эффективности превентивных мер на индивидуальном и популяционном уровне.

В статье «Приверженность здоровому образу жизни в России по данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли "ковидный след"?» [110] представлены данные о

снижении приверженности ЗОЖ населения страны в период с 2017 года по 2020-2022гг за счет уменьшения доли людей с высокой приверженностью принципам правильного поведения. Низкая приверженность ЗОЖ выявлена практически у каждого второго человека (47,2%), а отдельные неблагоприятные показатели ЗОЖ были представлены следующим образом: гиподинамия – у 27,4%, недостаточное употребление растительной пищи — у 63,6%, пересаливание продуктов питания – у 33,9% участников исследования. Прослеживался и гендерный аспект: женщины (19,6%) были более привержены принципам ЗОЖ, чем лица мужского пола (11,1%), $p < 0,001$. Авторы статьи полагают, что данная ситуация объясняется последствиями изоляционного периода пандемии COVID-19, подтверждая тем самым зависимость поведения каждого индивидуума от социально-демографических особенностей. Несмотря на эти выводы, вполне возможно оздоровление образа жизни, в процессе которого немаловажная роль принадлежит и персональной мотивации пациента и врача амбулаторного звена.

Таким образом, детальное изучение актуальной отечественной и зарубежной научной литературы доказывает высокую медико-социальную значимость обсуждаемой проблемы, а именно – структурированного наблюдения за пациентами после перенесенной новой инфекции COVID-19 и необходимость более пристального внимания к лицам молодого и среднего возраста, обращающихся за медицинской помощью к амбулаторному врачу. Мультисистемный характер вовлеченности органов, многоликость клинических жалоб и симптомов в постковидный период негативно влияют на процесс выздоровления и снижают качество жизни, что требует прояснения патогенетических механизмов, лежащих в основе длительного сохранения симптомов и снижения качества жизни пациентов.

Понимание факторов, влияющих на клиническое состояние пациентов после перенесенной инфекции в зависимости от уровня следования принципам ЗОЖ может внести дополнительный вклад в улучшение подходов к тактике ведения пациентов на амбулаторном этапе. В связи с этим важна оценка взаимосвязи

здорового образа жизни и более быстрого восстановления пациентов после перенесенной инфекции COVID-19. Данный вопрос находится в области ответственности врачей терапевтов первичного звена здравоохранения, в обязанности которых входит проведение диспансерного наблюдения, включая углубленное диспансерное наблюдение, рекомендации по коррекции образа жизни и своевременные терапевтические вмешательства. Данные меры могут способствовать снижению количества пациентов, обращающихся за медицинской помощью на амбулаторном этапе, и ускорить процесс восстановления, что и послужило основанием для проведения исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и материал исследования

Диссертационное исследование проводилось на кафедре поликлинической терапии Института клинической медицины (ранее - лечебный факультет) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения города Москвы» (ДКЦ №1 ДЗМ) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Диагностический клинический центр № 1 филиал 4 Департамента Здравоохранения города Москвы» (ДКЦ №1 Ф4 ДЗМ). Главный врач: к.м.н., Сидорова Вера Петровна.

Проведение диссертационного исследования, дизайн исследования, форма информированного согласия для пациента были одобрены 21 декабря 2020 г. Этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол №203).

Тип исследования: открытое проспективное наблюдательное исследование.

Критерии включения: основная группа – амбулаторные пациенты в возрасте 18 – 59 лет, лица мужского и женского пола, имеющие в анамнезе COVID-19 и подтвержденный отрицательный тест ПЦР к концу болезни; выздоровевшие, согласно критериям приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 мая 2020 г. № 459н "О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 марта 2020 г. № 198н "О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по

профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19" ($SpO_2 > 96$, температура тела $< 37,2^{\circ}C$, два отрицательных результата лабораторных исследований биологического материала на наличие новой коронавирусной инфекции COVID-19 с промежутком не менее 1 суток); перенесшие острую фазу COVID-19 в тяжёлой, среднетяжелой и лёгкой форме; период времени не ранее 1 месяца, но не более 12 недель (3 месяца), с момента появления первых симптомов COVID-19; подписанное добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование: возраст 60 лет и старше; наличие хронических заболеваний, несовместимых с жизнью или ожидаемая продолжительность жизни менее года; бессимптомные носители инфекции SARS-CoV-2; беременность и период лактации для лиц женского пола; невозможность понять процедуры исследования и подписать информированное согласие.

В группу сравнения вошли амбулаторные пациенты в возрасте от 18 до 59 лет без ранее перенесенной коронавирусной инфекции (отрицательный результат на антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2), обратившиеся к врачу-терапевту участковому поликлиники для прохождения диспансеризации.

2.1.1. Дизайн и процедуры исследования

Исследование включало проведение 4-х этапов для каждого участника основной группы.

Первый этап. *Скрининг, ознакомление и подписание информированного согласия для участия в исследовании.*

Визит 1, день 0 (скрининг).

Принятие решения о включении участника в исследование согласно критериям включения/невключения. Подтверждение наличия новой коронавирусной инфекции. Для женщин детородного возраста – экспресс-тест на наличие беременности. Подписание информированного согласия.

Второй этап. *Оценка жалоб, анамнеза, клинических, функциональных и лабораторных показателей. Проведение образовательной беседы с пациентом.*

Визит 2, день 1-7.

Оценка анамнеза жизни, заболевания, вакцинирования и эпидемиологического анамнеза, сбор демографических данных (образование, профессия, семейное положение), наличия вредных привычек.

Клиническое обследование: проведение общепринятого физикального осмотра.

Анкетирование участников исследования с целью оценки качества жизни, приверженности ЗОЖ, оценки уровня физической активности, уровня тревожности и депрессии.

Лабораторное обследование с проведением клинического (гемоглобин, лейкоцитарная формула, СОЭ) и биохимического (липидный профиль, АЛТ, АСТ, глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, мочевиная кислота, расчёт скорости клубочковой фильтрации (СКФ), СРБ, калий, натрий, сывороточное железо, ферритин, гемостаз – D-димер, гормональный статус – ТТГ) анализов крови. Оценка медикаментозной терапии.

Проведение образовательной беседы с пациентом о важности реабилитационных мероприятий для восстановления после болезни и выдача пациенту разработанной автором памятки (Приложение 1).

Третий этап. *Контроль клинического состояния, нежелательных явлений.*
Визит 3, день 28-32.

Клиническое обследование, оценка медикаментозной терапии, сбор информации о нежелательных явлениях (госпитализации, ОРВИ, травмы, обострения ХНИЗ при их наличии).

Четвертый этап. *Заключительный: оценка клинических, функциональных и лабораторных показателей.*

Визит 4, день 88-92.

Клиническое обследование, анкетирование, оценка медикаментозной терапии, информации о нежелательных явлениях. Лабораторное обследование: клинический и биохимический анализ крови.

Динамическое наблюдение за состоянием пациентов осуществлялся на повторных визитах после включения в исследование, а также посредством телефонного звонка при невозможности очного посещения пациентом врача вследствие неблагоприятной эпидемиологической обстановки, обусловленной COVID–19.

Схема дизайна исследования представлена на (Рисунок 1), этапы и процедуры обследования пациентов на визитах представлены в Таблице 2.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 2 – Этапы и процедуры обследования пациентов основной группы

Процедуры	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
	День 1	День 2	Через 1 месяц	Через 2 месяца
Подписание информированного согласия	✓			
Оценка жалоб	✓	✓	✓	✓
Сбор анамнеза	✓			
Физикальный осмотр	✓	✓	✓	✓
Масса тела, рост, расчёт ИМТ, окружность талии и бедер	✓			
Измерение САД, ДАД, ЧСС, ЧДД, насыщение крови кислородом	✓	✓	✓	✓
Лабораторные исследования		✓		✓
КТ ОГК		✓		✓
Оценка качества жизни (опросник EQ-5D)		✓		✓
Оценка индекса приверженности ЗОЖ		✓		✓
Оценка уровня физической активности (опросник IPAQ)		✓		✓
Оценка уровня тревожности и депрессии (шкалы Beck, HADS)		✓		✓
Образовательная беседа с пациентом	✓	✓	✓	✓
Рекомендации по следованию принципам ЗОЖ	✓	✓	✓	✓
Медикаментозная терапия (коррекция, при необходимости)	✓	✓	✓	✓

Для участников группы сравнения обследование проводилось в рамках одного этапа, включившего:

- оценку анамнеза жизни, заболевания, эпидемиологического анамнеза, сбор демографических данных (образование, профессия, семейное положение), наличия вредных привычек.
- клиническое обследование: проведение общепринятого физикального осмотра.
- анкетирование с целью оценки качества жизни, приверженности ЗОЖ, оценки уровня физической активности, уровня тревожности и депрессии.
- лабораторное обследование с проведением клинического и биохимического анализов крови (гемоглобин, лейкоцитарная формула, СОЭ); липидный профиль, АЛТ, АСТ, глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, мочевая кислота, расчёт СКФ, СРБ, калий, натрий, сывороточное железо, ферритин, гемостаз – D-димер, гормональный статус – ТТГ.

2.2. Материал и методы исследования

2.2.1. Клиническая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

В рамках проспективного исследования в период с декабря 2020 года по декабрь 2021 года на амбулаторном приеме в ДКЦ №1 ДЗМ и ДКЦ №1 филиал №4 ДЗМ было осмотрено 270 пациентов.

В соответствии с критериями включения в исследование было включено 122 амбулаторных пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести и подписавших форму информированного добровольного согласия, которые составили основную группу.

В группу сравнения вошли 61 пациент без COVID-19 в анамнезе.

Клинико-демографические показатели пациентов основной группы и группы сравнения представлены в Таблице 3, сопутствующая патология пациентов основной группы и группы сравнения – в Таблице 4.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Группа	M±SD/Me	95%ДИ/Q ₁ – Q ₃	n	min	max	p
Возраст, Me	Основная	46,00	36,25–52,00	122	20,00	59,00	0,403
	Сравнения	44,00	33,00–52,00	61	20,00	59,00	
Рост, см, Me	Основная	172,00	166,25–179,75	122	150,00	197,00	0,111
	Сравнения	170,00	165,00–177,00	61	150,00	184,00	
Вес, кг, M±SD	Основная	85,50±20,19	81,88–89,12	122	50,00	140,00	0,754
	Сравнения	84,49±21,17	79,0 –89,91	61	50,00	140,00	
Индекс массы тела, M±SD	Основная	28,43±5,95	27,3 –29,50	122	17,10	51,40	0,814
	Сравнения	28,65±6,31	27,04–30,27	61	18,00	51,40	
Обхват талии, M±SD	Основная	92,34±17,80	89,15–95,53	122	59,00	133,00	0,456
	Сравнения	90,26±17,47	85,79–94,74	61	59,00	124,00	

Таблица 4 – Сопутствующие состояния и заболевания у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели		Группа				p
		Сравнения		Основная		
		Абс.(%)	95%ДИ	Абс.(%)	95%ДИ	
Пол	Женский	34 (55,7)	42,4–68,5	67 (54,9)	45,7–63,9	0,916
	Мужской	27 (44,3)	31,5–57,6	55 (45,1)	36,1–54,3	
Ожирение		24 (39,3)	27,1–52,7	43 (35,2)	26,8–44,4	0,587
Курение		10 (16,4)	8,2–28,1	20 (16,4)	10,3–24,2	0,772
Бросил(а) курить		3 (4,9)	1,0–13,7	11 (9,0)	4,6–15,6	0,392
Базисная терапия		8 (13,1)	5,8–24,2	55 (45,1)	36,1–54,3	<0,001
Сахарный диабет 2 типа		0 (0,0)	–	6 (4,9)	1,8–10,4	0,181
Ишемическая болезнь сердца		7 (11,5)	4,7–22,2	12 (9,8)	5,2–16,6	0,732
Гипертоническая болезнь		25 (41,0)	28,6–54,3	52 (42,6)	33,7–51,9	0,832

Медикаментозная терапия по поводу сопутствующих хронических заболеваний у пациентов основной группы и группы сравнения представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Медикаментозная терапия по поводу сопутствующих хронических заболеваний у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Категории	Группа				p
		Сравнения		Основная		
		Абс.(%)	95%ДИ	Абс.(%)	95%ДИ	
Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента		3 (4,9)	1,0–13,7	21 (17,2)	11,0–25,1	0,020
Блокаторы кальциевых каналов		1 (1,7)	0,0–9,1	12 (9,9)	5,2–16,7	0,063
Бета-адреноблокаторы		4 (6,6)	1,8–15,9	24 (19,7)	13,0–27,8	0,020
Новые оральные антикоагулянты		0 (0,0)	–	7 (5,7)	2,3–11,5	0,097
Ацетилсалициловая кислота		2 (3,3)	0,4–11,3	9 (7,4)	3,4–13,5	0,341
Диуретики		3 (4,9)	1,0–13,7	14 (11,5)	6,4–18,5	0,150
Статины		0 (0,0)	–	9 (7,4)	3,4–13,5	0,030
Сартаны		3 (4,9)	1,0–13,7	20 (16,4)	10,3–24,2	0,027

2.2.2. Клинические методы исследования

У всех пациентов на момент включения в исследование проводился сбор жалоб и оценка анамнеза жизни, наличие хронических неинфекционных заболеваний, статус эпидемиологического анамнеза, сбор демографических данных (образование, профессия, семейное положение), наличие вредных привычек физикальный осмотр с измерением артериального давления, частоты

сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, насыщения крови кислородом, объема талии и бедер, определением массы тела и роста с последующим расчетом индекса массы тела.

Верификация диагноза COVID-19 проводилась на основании критериев установленных Министерством здравоохранения Российской Федерации в методических рекомендациях [47].

Диагноз COVID-19 в анамнезе подтверждался при наличии ранее проведенного положительного результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне зависимости от клинических проявлений или при положительном результате на антитела класса IgA, IgM и/или IgG у пациентов с клинически подтвержденной инфекцией COVID-19.

Критерии факторов риска хронических неинфекционных заболеваний оценивались согласно следующим критериям.

Курение табака – при условии если исследуемый выкуривал хотя бы одну сигарету в день и если стаж отказа от курения был меньше одного года, прекратившими курить считали — лиц, не курящих более 1 года [111].

Потребление алкоголя оценивалось при помощи опросника Alcohol Use Disorder Identification Test – AUDIT (<https://auditscreen.org>) по следующим критериям: не употреблявшие алкоголь в течение последнего года, употребляющие редко, мало, умеренно (не более 168 и 84 г этанола в неделю для мужчин и женщин соответственно) и употребляющие избыточно (не менее 168 и 84 г этанола в неделю соответственно).

Оценка физической активности проводилась посредством опросника International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (www.ipaq.ki.se) [112].

Измерение роста и массы тела производились с помощью ростомера РЭП Аа2.893.001 с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов ВМЭН-150 с точностью до 100 г; обследуемый находился без обуви и верхней одежды.

Ожирение определяли по величине индекса массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², избыточная масса тела соответствовала ИМТ ≥ 25 кг/м², которые рассчитывались по формуле: вес в кг/рост в м. Абдоминальное ожирение регистрировалось – при окружности талии не менее 102 см и 88 см у мужчин и женщин, соответственно. Верификация диагноза АГ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации по артериальной гипертензии у взрослых [113] и определялась как — синдром повышения САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.

Верификация диагноза ИБС определялась как поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям. ИБС возникает в результате органических (необратимых) и функциональных (преходящих) изменений. Главная причина органического поражения — атеросклероз коронарных артерий. К функциональным изменениям относят спазм и внутрисосудистый тромбоз [114].

Верификация диагноза инфаркт миокарда в анамнезе включала острое повреждение (некроз) миокарда вследствие ишемии, подтвержденное характерной динамикой уровня биомаркеров в крови [114].

Диагноз сахарного диабета 2 типа регистрировался при уровне глюкозы на тощак (венозная плазма) $\geq 7,0$ ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Данные о наличии диагноза сахарный диабет 2 типа были получены из амбулаторных карт пациентов [115].

2.2.3. Оценка приверженности здоровому образу жизни

В качестве компонентов ЗОЖ рассматривались отсутствие курения, достаточное потребление овощей, фруктов и соли, физическая активность, невысокий уровень потребления алкоголя. Для оценки следования принципам ЗОЖ применялся интегральный показатель приверженности ЗОЖ – ИПЗОЖ, разработанный в России группой ученых под руководством проф. С.А. Шальной

[107, 109]. Данный индекс является условной характеристикой ЗОЖ и включает следующие компоненты:

- отсутствие курения (курящими считали лиц, выкуривавших хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросивших курить менее 1 года назад);
- потребление овощей и фруктов ежедневно не менее 400 г;
- адекватная физическая активность (не менее 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической нагрузки в неделю);
- нормальное (не выше 5 г в сутки) потребление соли (об избыточном приеме соли свидетельствовало досаливание пищи или ежедневное употребление солений и маринадов);
- употребление алкоголя не более 168 г чистого этанола в неделю для мужчин и не более 84 г для женщин (<https://auditscreen.org>).

По совокупности компонентов выделяли «удовлетворительную» (отсутствие курения, при этом может отсутствовать один любой другой компонент ЗОЖ) и «низкую» – (наличие курения, либо отсутствие ≥ 2 других компонентов ЗОЖ) приверженность ЗОЖ.

2.2.4. Оценка качества жизни

Качество жизни оценивалось с помощью опросника EQ-5D-3L (Приложение 2) [<http://scem.spb.hse.ru/chemp/healthoutcomes/EQ5D-3L>]. Опрос проводился при первом и третьем визите исследуемого с соблюдением международных регламентов и инструкций. Пациент оценивал собственное состояние здоровья по русскоязычной версии опросника. Для проведения обследования анкета была адаптирована для проведения опроса на русском языке. Опросник EQ-5D — представляет собой комплексную систему измерений, данная анкета состоит из двух разделов, которые содержат (1) описательную систему по пяти компонентам качества жизни, связанного со здоровьем и (2) визуальную аналоговую шкалу EQ-VAS (ВАШ). В данной работе использовался второй раздел (2) опросника, который представляет собой ВАШ, на которой пациент самостоятельно отмечал свое

состояние здоровья на момент исследования от 0 до 100, где 100 — наилучшее из возможных в его представлении состояний здоровья. Оценка с помощью шкалы, помимо ценности количественного выражения состояния здоровья, позволяет дополнительно учесть проблемы со здоровьем, которые не попадают под пять стандартных категорий EQ–5D.

Заполненная пациентом анкета отражает численную характеристику самооценки здоровья от 1 до 100 EQ–VAS.

2.2.5. Оценка физической активности

Оценка физической активности проводилась с помощью опросника International Questionnaire on Physical Activity — IPAQ (www.ipaq.ki.se) (Приложение 3). Пациенту предлагалось вспомнить свою физическую нагрузку за последнюю неделю и ответить на 7 вопросов. Критериями гиподинамии являлись результаты менее 21 балла у пациентов от 18 до 39 лет и менее 14 баллов – у больных от 40 до 65 лет [112].

2.2.6. Оценка уровня тревоги и депрессии

Уровни тревожности и депрессивного состояния определялись по шкале HADS, предложенной в 1983 году учеными А. Zigmond и R. Snaithe, методом подсчета суммы баллов. Если ответ пациента при суммировании баллов соответствовал от 0 баллов до 7 баллов, то результат расценивался как достоверное отсутствие выраженных проявлений, от 8 баллов до 10 баллов – как субклинически выраженная симптоматика, 11 и более баллов – как выраженные клинические проявления тревожности и депрессии. Также наличие депрессии оценивалось согласно опроснику Бека (Beck's Depression Inventory). Данный опросник включает 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория включает 4–5 утверждений,

которые соответствуют специфическим проявлениям депрессии. Утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В зависимости от степени выраженности симптома каждому пункту присвоены значения от 0 до 3 баллов. Каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Оценка результатов - от 0 до 9 – отсутствие депрессивных симптомов; от 10 до 15 – легкая депрессия (субдепрессия); от 16 до 19 – умеренная депрессия; от 20 до 29 – выраженная депрессия (средней тяжести) от 30 до 63 – тяжелая депрессия.

2.2.7. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам было проведено комплексное лабораторное обследование на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ г. Москвы «ДКЦ № 1 Департамента Здравоохранения г. Москвы». Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови (гемоглобин, лейкоцитарная формула, СОЭ); биохимический анализ крови: липидный профиль, АЛТ, АСТ, глюкоза, гликированный гемоглобин, мочевая кислота, креатинин, мочевины, расчёт СКФ, СРБ, калий, натрий, сывороточное железо, ферритин, гемостаз – D-димер, гормональный статус – ТТГ.

Биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Olympus 5800 (JP, Olympus Corporation, США) по стандартным методикам с использованием реагентов производителя. В сыворотке крови определяли содержание электролитов (калия, натрия), мочевой кислоты, креатинина, мочевой кислоты, глюкозы, показатели липидного спектра: общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, АЛТ, АСТ, СРБ, сывороточное железо, ферритин. Для исключения повышения уровня глюкозы в крови в течение последних трех месяцев оценивался уровень гликозилированного гемоглобина.

2.2.7.1. Экспериментальная часть диссертационного исследования

На базе кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ИБПЧ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (заведующий кафедрой д.м.н., профессор Салмаси Жан Мустафаевич) было произведено определение количества нейтрофильных экстраклеточных ловушек и уровня пуриновых азотистых оснований (в плазме крови).

Методика определения содержания нейтрофильных экстраклеточных ловушек

Получение клеточных фракций.

В исследовании использовали клеточные фракции нейтрофилов. Венозную кровь (10 мл) участников исследования помещали в силиконизированную пробирку с ЭДТА для предотвращения свертывания. Для выделения нейтрофилов из венозной крови, обработанной ЭДТА, кровь разводили в 2 раза натрий-фосфатным буферным раствором, рН 7,4, и наслаивали на двойной градиент плотности стерильных растворов фиколла-верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляла 1,077, нижнего – 1,190.

После центрифугирования (1600 об/мин, 30 минут) на границе между градиентами появлялось кольцо гранулоцитов с чистотой 98–100%, эритроциты при этом осаждались на дно пробирки. Кольцо нейтрофильных гранулоцитов отбирали, переносили в пробирки для центрифугирования, дважды отмывали от примесей фиколла буферным раствором, используя центрифугирование для осаждения клеток (1200 об/мин, 15 минут). Стерильно выделенные нейтрофилы переносили в среду RPMI-1640 и использовали в экспериментах по культивированию. Жизнеспособность выделенных нейтрофилов составляла не менее 95%, которую определяли в тесте с 0,1%-м раствором трипанового синего. Иммунофлуоресцентное окрашивание нейтрофильных экстраклеточных ловушек. Для обнаружения и подсчета НЭЛ использовали флуоресцентную микроскопию.

Методика является авторской, и подробно представлена в заявке на Патент РФ No 2021104936. Результаты выражали в процентах как отношение количества НЭЛ к общему количеству нейтрофилов. Для выявления НЭЛ использовали флуоресцентный краситель Syber Green (Евроген, Россия) специфически связывающийся с двухцепочечной ДНК.

Определение пуриновых азотистых оснований.

Метод основан на реакции взаимодействия ПАО с азотнокислым серебром с образованием окрашенного соединения. Плазму крови больных и пациентов из группы сравнения подвергали высокооборотному центрифугированию 20 000g в течение 30 мин и хранили при – 26°C. Экстракцию пуриновых азотистых оснований из плазмы крови проводили с помощью хлороформа. Для этого к 0,5 мл плазмы крови добавляли 2 мл хлороформа и подвергали обработке на виброплатформе в течение 1 ч при комнатной температуре. Хлороформ (1 мл) с растворенными в нем ПАО отбирали, и пробы высушивали в вакуумном испарителе. Сухой осадок, содержащий пуриновые азотистые основания, растворяли в 3 мл 10%-го раствора NaOH и добавляли 500 мкл 5%-го раствора AgNO₃, приготовленного на 10%-м водном растворе аммиака. В результате реакции развивалось светло-коричневое окрашивание. Пробы фотометрировали при длине волны 610 нм. Для построения калибровочной кривой использовали аденин (Sigma, США). Калибровочный график был линеен в диапазоне 0–10 мг/мл.

2.3. Статистическая обработка данных

В ходе исследования был проведен статистический анализ и визуализация полученных данных с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия), а также языка Python 3.11.6. Статистическая обработка данных также выполнялась с применением пакетов программ STATISTICA 12.0 фирмы StatSoft.

Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютной и относительной частот, а для количественных переменных – в виде среднего значения (M) с стандартным отклонением (SD) или медианы (Me) с 1-м и 3-м квартилями, в зависимости от распределения данных. Нормальное распределение оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка, и считалось нормальным, если р-значение превышало 0,05. Для количественных данных с нормальным распределением использовались средние значения и стандартные отклонения, а для данных с ненормальным распределением – медианы и межквартильные размахи (Q1–Q3).

Для сравнения групп по категориальным переменным применялись критерии χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера, если минимальное ожидаемое число наблюдений в ячейках таблицы сопряженности было менее 5. В качестве меры силы ассоциации использовались отношение шансов (для анамнестических показателей) и относительный риск (для предъявляемых жалоб) с соответствующими 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Для количественных показателей, имеющих нормальное распределение, сравнение выполнялось с помощью t-теста Уэлча, а для данных, распределение которых отличалось от нормального, – с помощью U-критерия Манна-Уитни. При сравнении трех и более групп по количественным показателям с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими сравнениями по критериям Тьюки или Геймса-Хауэлла в зависимости от равенства дисперсий. Для количественных данных с ненормальным

распределением применялся критерий Краскела-Уоллиса с апостериорными сравнениями по критерию Данна с поправкой Холма.

Корреляционная связь между количественными показателями оценивалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

При этом направление и сила корреляции определялись для переменных с ненормальным распределением.

Прогностическая модель, описывающая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с использованием метода линейной регрессии. Для построения модели вероятности определенного исхода применялась логистическая регрессия. Мерой объясненной дисперсии служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода использовался метод анализа ROC-кривых, а разделяющее значение в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

В результате проведенного анализа полученные данные были статистически обработаны, и были применены различные методы для оценки и сравнения как категориальных, так и количественных переменных. Статистическая значимость различий определялась при уровне значимости $p < 0,05$, что обеспечивало надежность полученных результатов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анамнестические, клинические и лабораторные параметры пациентов молодого и среднего возраста, наблюдаемых в постковидном периоде

3.1.1. Анамнестические и клинические параметры пациентов в постковидном периоде

В соответствии с критериями включения в исследование было включено 122 амбулаторных пациентов, перенесших COVID-19 разной степени тяжести и подписавших форму информированного добровольного согласия, которые составили основную группу.

Среди пациентов основной группы было 55 (45,1%) мужчин и 67 (54,9%) женщин в возрасте от 18 до 59 лет. Распределение пациентов по возрастным группам в зависимости от пола представлено в Таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов по возрастным группам в зависимости от пола

Пол	Возраст				P
	18–44 лет		45–59 лет		
	Абс.(%)	95%ДИ	Абс.(%)	95%ДИ	
Женский	32 (47,8)	35,4–60,3	35 (52,2)	39,7–64,6	0,799
Мужской	25 (45,5)	32,0–59,4	30 (54,5)	40,6–68,0	

На момент включения в исследование уровень САД составил 125,00 [115,00; 140,00] мм рт. ст., ДАД – 80,00 [75,00; 89,75] мм рт. ст., ЧСС – 75,00 [66,00; 84,75] уд/мин, сатурация кислорода на открытом воздухе – 97,00 [96,00; 97,00] %.

Клинико-демографические показатели пациентов основной группы на момент включения в исследование представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Возраст и антропометрические показатели пациентов основной группы

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, Me	46,00	36,25–52,00	122	20,00	59,00
Рост, см, Me	172,00	166,25–179,75	122	150,00	197,00
Вес, кг, M±SD	85,50±20,19	81,88–89,12	122	50,00	140,00
Индекс массы тела, M±SD	28,43±5,95	27,36–29,50	122	17,10	51,40
Обхват талии, M±SD	92,34±17,80	89,15–95,53	122	59,00	133,00

Лёгкое течение COVID-19 в анамнезе имелось у 39 (32%), среднетяжёлое – у 49 (40,2%), тяжёлое – у 34 (27,9%) пациентов. Распределение пациентов по тяжести течения COVID-19 в анамнезе в зависимости от возраста и пола представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов по степени тяжести острой фазы COVID-19 в анамнезе в зависимости от возраста и пола

Показатель	Степень тяжести COVID-19						p
	Легкое		Средней тяжести		Тяжелое		
	Абс.(%)	95%ДИ	Абс.(%)	95%ДИ	Абс.(%)	95%ДИ	
Женский пол	29 (43,3)	31,2–56,0	27 (40,3)	28,5–53,0	11 (16,4)	8,5–27,5	0,002
Мужской пол	10 (18,2)	9,1–30,9	22 (40,0)	27,0–54,1	23 (41,8)	28,7–55,9	
Возраст 18–44	24 (42,1)	29,1–55,9	22 (38,6)	26,0–52,4	11 (19,3)	10,0–31,9	0,042
Возраст 45–59	15 (23,1)	13,5–35,2	27 (41,5)	29,4–54,4	23 (35,4)	23,9–48,2	

В группе пациентов, перенесших COVID-19 курили 20 (16,4%), отказались от курения – 102 (83,6%) человек.

При анализе сопутствующих заболеваний было выявлено превалирование кардиальной патологии, а именно гипертонической болезни, реже – ИБС. На втором месте по встречаемости находилось ожирение, на третьем – сахарный диабет (Таблица 9).

Таблица 9 – Сопутствующие заболевания у пациентов основной группы

Показатели	Абс.	%	95%ДИ
Ожирение	43	35,2	26,8–44,4
СД	6	4,9	1,8–10,4
ИБС	12	9,8	5,2–16,6
ГБ	52	42,6	33,7–51,9

После перенесенного COVID-19 на визите 1 ($66,6 \pm 15,2$ день после 1-го дня болезни) хотя бы одну жалобу предъявляли 115 (94,3%) пациентов – 49 (89,1%) мужчин и 66 (98,5%) женщин, на визите 2 – 102 (83,6%) пациента: 39 (70,9%) мужчин и 63 (94%) женщин, на визите 3 – 85 (69,7%) пациентов: 28 (50,9%) мужчин и 57 (85,1%) женщин (Рисунок 2).

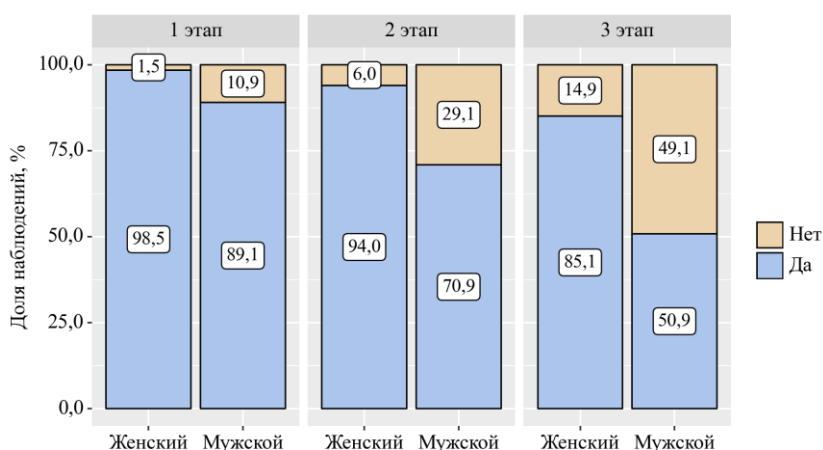


Рисунок 2 – Анализ динамики жалоб, связанных с COVID-19 в зависимости от пола

Предъявляемые жалобы в постковидном периоде представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Жалобы пациентов основной группы в постковидном периоде

Пол	Жалобы, связанные с COVID-19						p
	1 визит		2 визит		3 визит		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Женский	66	98,5	63	94,0	57	85,1	<0,001 p1 этап–3 этап = 0,008 p2 этап–3 этап = 0,029
Мужской	49	89,1	39	70,9	28	50,9	<0,001 p1 этап–2 этап = 0,004 p1 этап–3 этап <0,001 p2 этап–3 этап = 0,002
p	0,045		<0,001		<0,001		–

Результаты физикального и инструментального осмотра пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты физикального осмотра пациентов, перенесших COVID-19

Показатели	1 этап	2 этап	3 этап
SpO2%	97,00 [96,00; 97,00]	97,00 [97,00; 98,00]	98,00 [97,00; 98,00]
ДАД, мм.рт.ст.	80,00 [75,00; 89,75]	80,00 [75,00; 85,00]	80,00 [75,00; 87,75]
САД, мм.рт.ст.	125,00 [115,00;140,00]	125,00[115,00;140,00]	125,00[115,00;138,00]
ЧДД в мин.	16,00 [16,00; 17,00]	16,00 [16,00; 16,00]	16,00 [16,00; 16,00]
ЧСС, уд/мин	75,00 [66,00; 84,75]	75,00 [70,00; 84,75]	78,50 [69,00; 84,00]

Примечание: Результаты представлены в виде Me [Q1; Q3]

Структура и встречаемость симптомов у пациентов основной группы в постковидном периоде представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Симптомы пациентов в постковидном периоде, n (%)

Показатели	1 визит	2 визит	3 визит
Жалобы, связанные с COVID-19	115 (94,3)	102 (83,6)	85 (69,7)
Аносмия	29 (23,8)	21 (17,2)	17 (13,9)
Боли в суставах	18 (14,8)	12 (9,8)	8 (6,6)
Боль в горле	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)
Боль в груди	21 (17,2)	15 (12,3)	5 (4,1)
Выпадение волос	26 (21,3)	32 (26,2)	31 (25,4)
Головная боль/ «головной туман»	45 (36,9)	35 (28,7)	17 (13,9)
Головокружение	20 (16,4)	13 (10,7)	7 (5,7)
Диарея	15 (12,3)	5 (4,1)	3 (2,5)
Дизурия	-	3 (2,5)	3 (2,5)
Дисгевзия	21 (17,2)	16 (13,1)	8 (6,6)
Кашель	35 (28,7)	26 (21,3)	17 (13,9)
Миалгия	14 (11,5)	8 (6,6)	3 (2,5)
Мокрота	12 (9,8)	5 (4,1)	-
Насморк	5 (4,1)	3 (2,5)	1 (0,8)
Одышка	32 (26,2)	25 (20,5)	18 (14,8)
Отсутствие аппетита	17 (13,9)	7 (5,7)	5 (4,1)
Сыпь	6 (3,3)	3 (2,5)	2 (1,6)
Усталость/повышенная утомляемость	89 (73,0)	75 (61,5)	58 (47,5)

3.1.2. Лабораторные параметры пациентов молодого и среднего возраста в постковидном периоде

Данные лабораторных исследований пациентов, перенесших COVID-19 представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты лабораторных исследований пациентов, перенесших COVID-19, n (%)

Показатели	1 визит	3 визит
АЛТ повышение	56 (50,0)	25 (21,0)
Анемия	16 (13,2)	17 (14,2)
АСТ повышение	31 (27,7)	18 (15,3)
Гиперкалиемиа	3 (3,3)	-
Гипернатриемиа	1 (1,2)	-
Гиперурикемиа	17 (23,0)	25 (23,1)
Гипокалиемиа	3 (3,3)	-
Гипонатриемиа	1 (1,2)	-
Дефицит сывороточного железа	18 (26,9)	11 (10,1)
Креатинин повышение	6 (5,9)	2 (1,8)
Лейкопения	8 (6,6)	26 (21,7)
Лейкоцитоз	35 (28,9)	6 (5,0)
Лимфопения	32 (26,9)	9 (7,5)
Лимфоцитоз	6 (5,0)	4 (3,3)
Нейтропения	15 (12,6)	13 (10,8)
Нейтрофилез	23 (19,3)	2 (1,7)
СОЭ Повышение	25 (21,2)	5 (4,2)
СРБ Повышение	34 (32,4)	12 (10,7)
ЛПНП Повышение	30 (40,0)	31 (28,4)
Тромбоцитопения	8 (6,7)	7 (5,8)
Тромбоцитоз	22 (18,3)	6 (5,0)
ТТГ Повышение	2 (3,6)	2 (1,9)

Таким образом, за медицинской помощью в постковидном периоде, в основном, обращаются лица женского пола и среднего возраста, со среднетяжёлым течением COVID-19 в остром периоде инфекции, с избыточной массой тела, сопутствующей артериальной гипертензией, реже – с сахарным диабетом и ожирением. Ко 2-му месяцу после начала заболевания жалобы сохраняются у 94,3%, к 3-му месяцу – у 83,6%, к 5-му месяцу – у 69,7% пациентов с превалированием жалоб у женщин, по сравнению с мужчинами. Усталость и повышенная утомляемость, головная боль и «мозговой туман» являются ведущими клиническими проявлениями в постковидном периоде. Среди лабораторных изменений обращает на себя внимание сохранение лейкоцитоза у 28,9% пациентов, повышение СОЭ (у 21,2% обследованных лиц) и СРБ (у 32,4% обследованных лиц) ко 2-му месяцу после начала заболевания, что косвенно свидетельствует о сохранении воспалительного процесса, отягощающего период выздоровления.

3.1.3. Факторы, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19 в анамнезе и сохранением симптомов в постковидном периоде у лиц молодого и среднего возраста

Сопутствующие заболевания являются важным фактором, усугубляющим тяжесть течения инфекции COVID-19 в остром периоде. Отдельного внимания заслуживают данные о связи тяжести этого инфекционного заболевания и артериальной гипертензии, ожирения, нарушений углеводного обмена, поскольку эти состояния имеют высокую распространенность и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. В связи с этим в задачи исследования входила оценка встречаемости соматической патологии у наблюдаемых пациентов в зависимости от степени тяжести инфекции в острый период (Таблица 14).

Таблица 14 – Встречаемость хронических заболеваний у пациентов с разной степенью тяжести COVID-19

Показатели	Состояние пациента			p
	Легкое (n=39)	Средней тяжести (n=49)	Тяжелое (n=34)	
СД, n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	5 (14,7)	0,007 p _{Легкое–Тяжелое} = 0,039
ИБС, n (%)	1 (2,6)	5 (10,2)	6 (17,6)	0,097
ГБ, n (%)	6 (15,4)	26 (53,1)	20 (58,8)	<0,001 p _{Легкое – Средней тяжести} <0,001 p _{Легкое – Тяжелое} <0,001

Нами были установлены статистически значимые различия по встречаемости СД у пациентов с легким и тяжёлым течением ($p=0,007$). ГБ оказалась единственной патологией, встречаемость которой у пациентов нарастала по мере утяжеления течения заболевания и наблюдались статистически значимые отличия по её частоте у пациентов с легким и среднетяжёлым течением ($p<0,001$), а также у пациентов с лёгким и тяжёлым течением инфекции ($p<0,001$) (Рисунок 3).

Статистически значимых отличий по встречаемости ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы в зависимости от тяжести состояния пациентов в остром периоде, установлено не было ($p=0,097$, $p=0,154$, $p=0,635$ соответственно).



Рисунок 3 – Частота регистрации гипертонической болезни у пациентов с разной степенью тяжести острого течения COVID-19

Как представлено на Рисунке 4, пациенты более молодого возраста (35,00 [27,00–49,00] лет) чаще переносили инфекцию в более легкой форме в отличие от пациентов более старшего возраста (46,00 [40,00–52,00] лет, $p=0,015$), которые перенесли инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме (49,00 [43,25–53,75] лет, $p=0,002$).

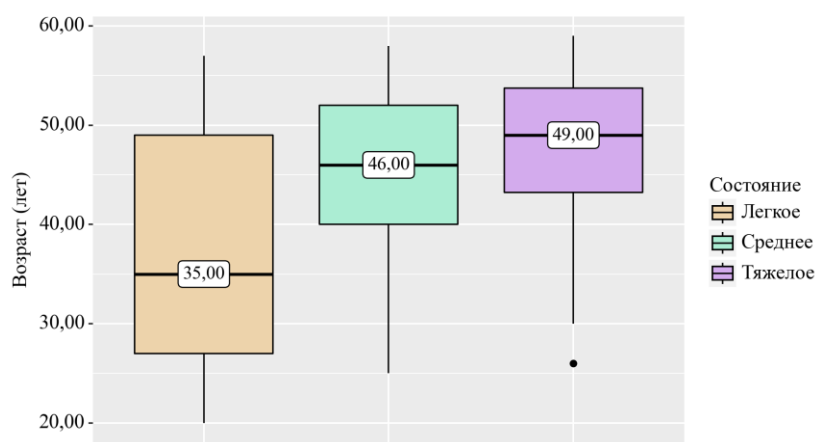


Рисунок 4 – Возраст пациентов в зависимости от тяжести течения инфекции в острый период

У пациентов с легким течением инфекции ИМТ был статистически значимо ниже (23,50 [21,10–27,85] $\text{кг}/\text{м}^2$), чем у пациентов со средней степенью тяжести (29,0 [25,00–32,60] $\text{кг}/\text{м}^2$, $p < 0,001$) и тяжелым течением инфекции в острый период (29,65 [27,55–35,05] $\text{кг}/\text{м}^2$, $p < 0,001$) (Рисунок 5).

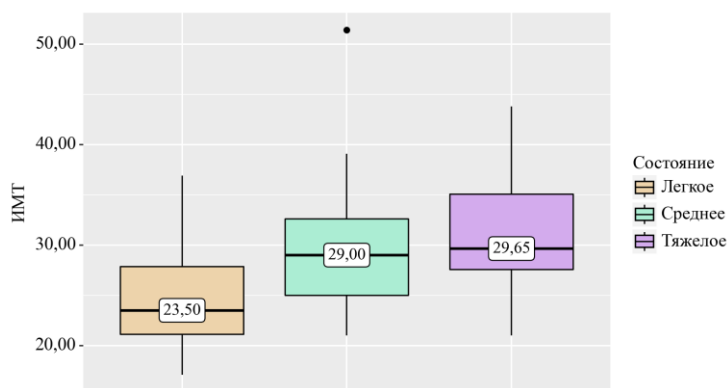


Рисунок 5 – ИМТ в зависимости от тяжести течения острой фазы инфекции

У пациентов с легким течением инфекции обхват талии был статистически значимо ниже ($80,62 \pm 14,56$ см), чем у пациентов со средней степенью тяжести ($94,24 \pm 16,36$, $p < 0,001$) и тяжелым течением инфекции в острый период ($103,03 \pm 15,58$, $p < 0,001$), также пациенты со среднетяжелым течением инфекции имели статистически значимо низкий обхват талии, чем пациенты с тяжелым течением инфекции ($p = 0,034$) (Рисунок 6).

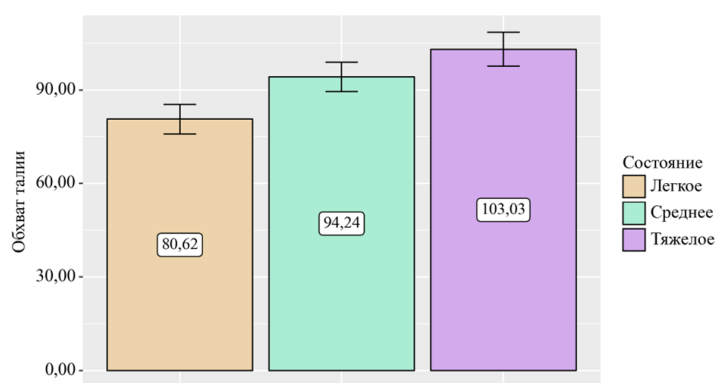


Рисунок 6 – Обхват талии в зависимости от тяжести течения острой фазы инфекции

Таким образом, в остром периоде, имели шанс на более тяжелое течение пациенты более старшего возраста с избыточной массой тела или ожирением, в том числе абдоминальным. Медиана возраста среди исследуемых пациентов трудоспособного возраста с тяжелым течением инфекции достигла 49 лет.

При анализе вклада сопутствующих хронических заболеваний было выявлено, что пациенты, у которых были зарегистрированы такие патологии как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа – чаще острую фазу инфекции COVID-19 переносили в более тяжелой форме, что закономерно приводило к большей частоте госпитализаций в стационар. Гипертоническая болезнь была отмечена у 58,8%, сахарный диабет 2 типа – у 14,7% человек с тяжёлым течением COVID-19.

3.1.4. Факторы, ассоциированные с сохранением симптомов в постковидном периоде

Определение факторов, ассоциированных с сохранением клинических симптомов в постковидный период у пациентов молодого и среднего возраста, может помочь улучшить тактику ведения этих пациентов в условиях амбулаторного звена здравоохранения, поскольку большинство пациентов после перенесенного COVID-19 обращаются к врачу по месту жительства.

В Таблице 15 представлены анамнестические, антропометрические, лабораторные показатели пациентов с наличием и отсутствием жалоб в постковидном периоде.

Таблица 15 – Показатели пациентов основной группы в постковидном периоде, n (%)

Показатели		5 месяцев после инфекции COVID-19		p
		Отсутствие жалоб	Наличие жалоб	
Пол	Женский	10 (27,0)	57 (67,1)	<0,001
	Мужской	27 (73,0)	28 (32,9)	
Ожирение		15 (40,5)	28 (32,9)	0,419
Курение		7 (18,9)	13 (15,3)	0,619
Бросил(а) курить		4 (10,8)	7 (8,2)	0,734
Базисная терапия		16 (43,2)	39 (45,9)	0,788
СД		0 (0,0)	6 (7,1)	0,176
ИБС		4 (10,8)	8 (9,4)	0,754
ГБ		14 (37,8)	38 (44,7)	0,481
HADS, депрессия		3 (8,1)	14 (16,5)	0,220
HADS, тревога		5 (13,5)	23 (27,1)	0,102
АЛТ повышение		6 (16,2)	19 (23,2)	0,389
Анемия		2 (5,4)	15 (18,1)	0,066
АСТ повышение		6 (16,2)	12 (14,8)	0,844

Продолжение таблицы 15

Гиперкалиемиа	1 (3,1)	2 (3,4)	1,000
Гипернатриемия	0 (0,0)	1 (1,9)	1,000
Гиперурикемия	10 (28,6)	15 (20,5)	0,355
Гипергликемия	1 (2,9)	4 (4,9)	1,000
Повышение Д-димера	4 (12,5)	11 (14,9)	0,748
Дефицит железа	3 (12,0)	15 (35,7)	0,034
Креатинин повышение	0 (0,0)	2 (2,7)	1,000
Лейкопения	4 (10,8)	22 (26,5)	0,054
Нейтропения	3 (8,1)	10 (12,0)	0,752
СОЭ Повышение	1 (2,7)	4 (4,8)	1,000
СРБ Повышение	3 (8,3)	9 (11,8)	0,749
Тромбоцитопения	2 (5,4)	5 (6,0)	1,000
Тромбоцитоз	12 (32,4)	10 (12,0)	0,008
Ферритинемия	23 (88,5)	29 (61,7)	0,016

Учитывая, что выпадение волос чаще беспокоило пациентов в более поздние сроки наблюдения, а его наличие негативно влияло на качество жизни пациентов, значимо ухудшая эстетический вид, была разработана прогностическая модель методом бинарной логистической регрессии для определения вероятности выпадения волос после COVID-19 в зависимости от пола. Число наблюдений составило 122. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,331 - 2,521X_{\text{Мужской}}$$

где P – вероятность выпадения волос, $X_{\text{Мужской}}$ – Пол (0 – Женский, 1 – Мужской)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 26,3% наблюдаемой дисперсии выпадения волос. Шансы выпадения волос у лиц мужского пола были в 12,445 раз ниже, чем у лиц женского пола (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления выпадения волос

Предиктор	ОШ; 95% ДИ	p
Пол: Мужской	0,080; 0,023–0,284	<0,001

При оценке зависимости вероятности выпадения волос от значения логистической функции Р с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 7).

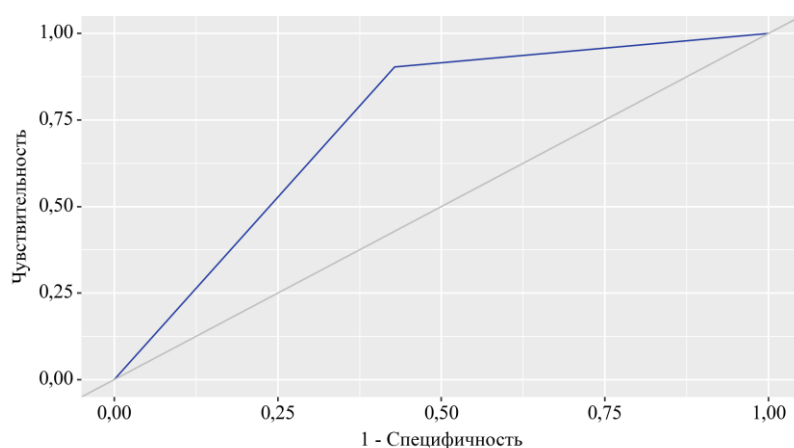


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выпадения волос от значения логистической функции Р

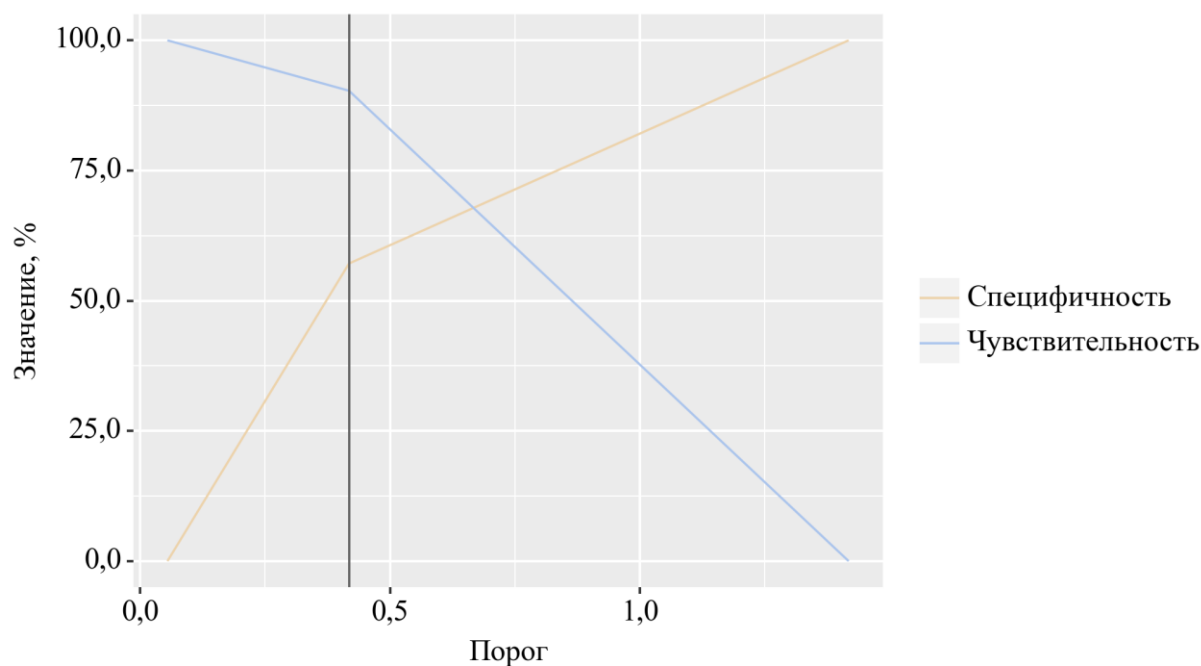


Рисунок 8 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Таблица 17 – Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
0,418	90,3	57,1	67,8	85,5

Примечание: PPV – положительное прогностическое значение, NPV – отрицательное прогностическое значение

Площадь под ROC-кривой составила $0,737 \pm 0,056$ (95% ДИ: 0,628–0,847). Полученная модель статистически значима ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в отрезной (cut-off) точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,418. Выпадение волос прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность – 90,3%, специфичность – 57,1% (Таблица 17) (Рисунок 8).

Таким образом, выпадение волос в 12,445 раз чаще было отмечено лицами женского пола, что может быть связано с более внимательным отношением к своему внешнему виду.

Самой частой жалобой пациентов в постковидном периоде явилась жалоба на усталость, которая беспокоила 89 (73,0%) пациентов (39 мужчин и 50 женщин), при этом сохранение жалоб к 5-му месяцу после перенесенной инфекции были отмечены у половины пациентов (19 мужчин и 39 женщин), поэтому методом бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель для определения вероятности наличия усталости у пациентов в зависимости от пола. Число наблюдений составило 122.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,270 - 0,830X_{\text{Мужской}}$$

где P – вероятность усталости, $X_{\text{Мужской}}$ – Пол (0 – Женский, 1 – Мужской)

Полученная регрессионная модель статистически значима ($p = 0,024$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 5,4% наблюдаемой дисперсии наличия усталости. При оценке пола шансы наличия усталости у мужского пола были в 2,293 раза меньше, чем у женщин (Таблица 18).

Таблица 18 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления усталости

Предиктор	ОШ; 95% ДИ	p
Мужской пол	0,436; 0,210–0,907	0,026

При оценке зависимости вероятности усталости от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 9).

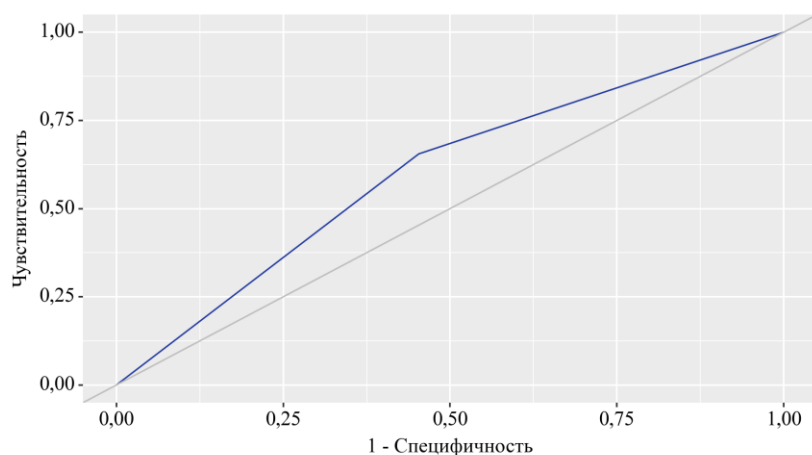


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности усталости от значения логистической функции P

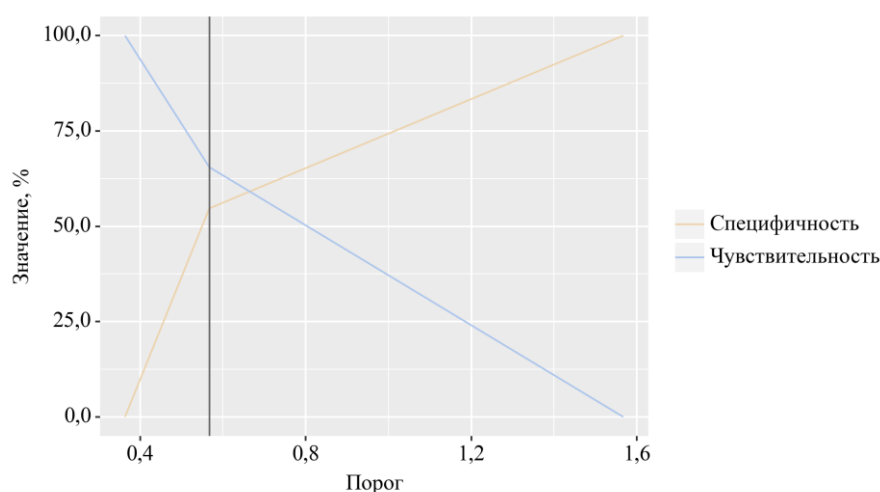


Рисунок 10 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Таблица 19 – Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV	NPV
0,567	65,5	54,7	59,1	61,3

Примечание: PPV – положительное прогностическое значение, NPV – отрицательное прогностическое значение

Площадь под ROC-кривой составила $0,601 \pm 0,051$ (95% ДИ: 0,500–0,702). Полученная модель оказалась статистически значимой ($p=0,026$). Пороговое значение логистической функции P в отрезной (cut-off) точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,567. Наличие усталости прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность – 65,5%, специфичность – 54,7% (Таблица 19) (Рисунок 10).

Полученные результаты позволяют предположить, что женщины имели в 2,293 раза больше риск развития усталости, чем мужчины, что возможно объясняется более внимательным отношением лиц женского пола к своему здоровью.

Ко 2-му месяцу после острой инфекции 32 (26,2%) пациента отмечали жалобы на одышку. При этом одышка расценивалась пациентами как симптом, снижающий функциональные возможности в повседневной жизни, что позволило разработать прогностическую модель методом бинарной логистической регрессии. Прогностическая модель разработана для определения вероятности одышки в зависимости от наличия в анамнезе сахарного диабета. Число наблюдений составило 122. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,907 + 1,907X_{\text{да}}$$

где P – вероятность одышки, $X_{\text{да}}$ – СД (0 – Нет, 1 – Да)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,035$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 6,3% наблюдаемой дисперсии одышки. Шансы на сохранение одышки после перенесенной инфекции COVID-19 увеличивались в 6,734 раза у пациентов с наличием сопутствующего СД (Таблица 20).

Таблица 20 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления одышки

Предиктор	ОШ; 95% ДИ	p
Сахарный диабет 2 типа	6,734; 1,242–36,489	0,027

При оценке зависимости вероятности одышки от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 11).

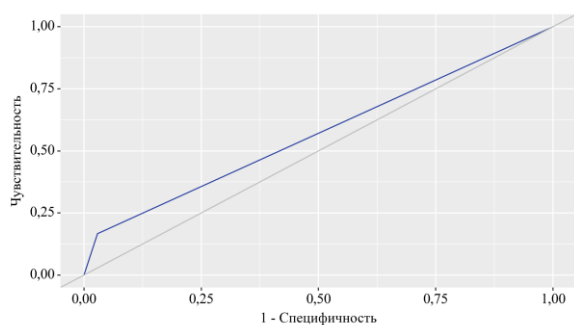


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности одышки от значения логистической функции P

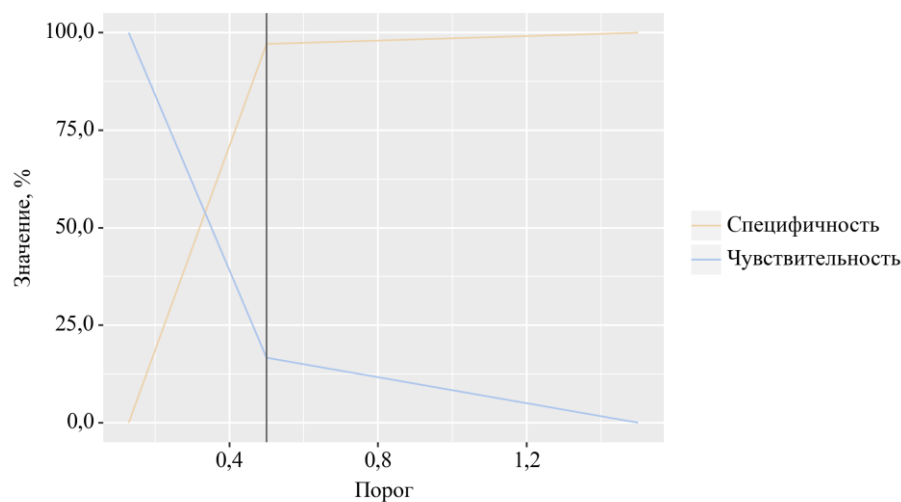


Рисунок 12 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила $0,569 \pm 0,075$ с 95% ДИ: 0,421–0,717. Полученная модель статистически значима ($p=0,013$). Пороговое значение логистической функции P в отрезной (cut-off) точке, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,500. Наличие одышки у пациентов прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность – 16,7%, специфичность – 97,1% (Рисунок 12).

У пациентов с СД 2 типа увеличивались шансы в 6,734 раза на сохранение одышки в постковидном периоде. Учитывая длительное сохранение повышенных значений свертывающей системы, а именно Д димера и тромбоцитов у пациентов в периоде восстановления, это явилось поводом для определения возможных ассоциаций в зависимости от пола и сопутствующих состояний. Оценка зависимости уровня Д-димера от факторов была выполнена с помощью метода линейной регрессии (Таблица 21). Число наблюдений составило 122.

Таблица 21 – Уровень Д-димера в зависимости от предикторов

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	67,071	3,619	18,535	<0,001
Мужской пол	5,962	1,583	3,765	<0,001
Возраст	0,202	0,088	2,279	0,024
Гипертоническая болезнь	7,218	1,868	3,864	<0,001

Наблюдаемая зависимость уровня Д-димера от пола, возраста и наличия в анамнезе гипертонической болезни описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{Д димер}} = 67,071 + 5,962X_{\text{Мужской}} + 0,202X_{\text{Возраст}} + 7,218X_{\text{Да}}$$

где Y – уровень д димера, $X_{\text{Мужской}}$ – Пол (0 – Женский, 1 – Мужской), $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст, $X_{\text{Да}}$ – ГБ (0 – Нет, 1 – Да)

Таким образом, у лиц мужского пола следует ожидать увеличение Д- димера на 5,962 нг/мл. При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение Д- димера на 0,202 нг/мл. Если в анамнезе имеется гипертоническая болезнь, то

следует ожидать увеличение Д-димера на 7,218 нг/мл. Коэффициент корреляции был равен $r_{xy}=0,578$ (заметная теснота связи по шкале Чеддока). Полученная модель статистически значима ($p<0,001$) и объясняет 33,4% наблюдаемой дисперсии Д-димера.

Также проведена оценка зависимости уровня тромбоцитов от различных факторов, с помощью метода линейной регрессии (Таблица 22). Число наблюдений составило 120.

Таблица 22 – Анализ уровня тромбоцитов у пациентов разного пола

	B	Стд. ошибка	t	p
Intercept	277,727	7,646	36,322	<0,001
Мужской пол	-37,802	11,398	-3,316	0,001

Исследуемая зависимость количества тромбоцитов в клиническом анализе крови от пола описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{тромбоциты}} = 277,727 - 37,802X_{\text{Мужской}}$$

где Y – величина числа тромбоцитов, $X_{\text{Мужской}}$ – Пол (0 – Женский, 1 – Мужской)

У пациентов мужского пола отмечено уменьшение уровня тромбоцитов на $37,802 \times 10^9/\text{л}$. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy}=0,292$, что соответствует слабой тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p=0,001$). Полученная модель объясняет 8,5% наблюдаемой дисперсии числа тромбоцитов. Соответственно, чаще на уровень тромбоцитов крови, оказывали влияние и другие факторы.

Было отмечено длительное сохранение повышенных значений уровня ферритина у пациентов, которые обращались за медицинской помощью в период выздоровления после перенесенной коронавирусной инфекции. Методом линейной регрессии произведена оценка зависимости уровня ферритина от различных факторов (Таблица 23). Число наблюдений составило 99.

Таблица 23 – Анализ уровня ферритина в зависимости от пола

	В	Стд. ошибка	t	p
Intercept	96,427	29,221	3,300	0,001*
Мужской пол	151,902	41,965	3,620	<0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Наблюдаемая зависимость уровня ферритина от пола описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{уровень ферритина}} = 96,427 + 151,902X_{\text{Мужской}}$$

где Y – величина уровня ферритина, $X_{\text{Мужской}}$ – Пол (0 – Женский, 1 – Мужской)

У лиц мужского пола, следует ожидать увеличение уровня ферритина на 151,902 мкг/л. Полученная регрессионная модель характеризуется коэффициентом корреляции $r_{xy}=0,345$, что соответствует умеренной тесноте связи по шкале Чеддока. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Полученная модель объясняет 11,9% наблюдаемой дисперсии уровня ферритина.

Таким образом, пациенты женского пола в постковидный период (к 5-му месяцу от начала болезни) предъявляли жалобы чаще, чем пациенты мужского пола. Ожирение наблюдалось более чем у 30% пациентов, которые предъявляли жалобы, но разница между группами была статистически незначима ($p=0,419$).

В лабораторных исследованиях обращает на себя внимание изменение в клиническом анализе крови в виде частого повышения уровня тромбоцитов ($p=0,008$). Так же у пациентов с сохранением жалоб в постковидном периоде отмечено снижение уровня сывороточного железа ($p=0,034$) и сохранение повышенного уровня ферритина сыворотки крови ($p=0,016$).

Было определено, что такие жалобы как выпадение волос и усталость чаще наблюдаются у лиц женского пола (ОШ 12,445; $p < 0,001$) и (ОШ 2,293; $p=0,026$) соответственно. Одышка явилась симптомом, который чаще отмечали лица с наличием сахарного диабета 2 типа в анамнезе (ОШ 6,734; $p=0,027$). Возможными факторами, оказывающими влияние на сохранение повышенного уровня Д-димера явились мужской пол, возраст и наличие в анамнезе гипертонической болезни. Так

у лиц мужского пола следует ожидать увеличение Д-димера на 5,962 нг/мл. При увеличении возраста на 1 год - увеличение Д-димера на 0,202 нг/мл. При наличии гипертонической болезни - увеличение Д-димера на 7,218 нг/мл. Полученная модель объясняет 33,4% наблюдаемой дисперсии показателя Д-димер. Так же было определено, что у пациентов женского пола наблюдается увеличение уровня тромбоцитов на $37,802 \times 10^9$ / л. Полученная модель объясняет 8,5% наблюдаемой дисперсии числа тромбоцитов в клиническом анализе крови женщин. В свою очередь у лиц мужского пола, следует ожидать увеличение уровня ферритина на 151,902 мкг/л. Полученная модель объясняет 11,9% наблюдаемой дисперсии уровня ферритина крови.

С целью выявления факторов риска возникновения жалоб у пациентов в постковидном периоде была разработана прогностическая модель, использующая бинарную логистическую регрессию в зависимости от таких факторов, как пол, возраст и уровень качества жизни (оцененный с помощью EQ5D (EQ-VAS (ВАШ))). Модель была построена на основании выборки из 105 наблюдений, что позволило оценить влияние указанных факторов на вероятность возникновения симптомов.

Анализ зависимости предикторов модели и вероятности наличия симптомов, нескорректированное соотношение шансов (COR) и скорректированное соотношение шансов (AOR) представлены в Таблице 24.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 2,486 - 2,044X_{\text{Мужской}} + 0,055X_{\text{Возраст}} - 0,042X_{\text{EQ5D}}$$

где P – вероятность наличия жалоб, $X_{\text{Мужской}}$ – Пол (0 – Женский, 1 – Мужской), $X_{\text{Возраст}}$ – Возраст (лет), X_{EQ5D} – EQ5D (балл)

Результаты анализа показали, что модель обладает статистически значимой предсказательной способностью ($p < 0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка равен 32,7%, что свидетельствует о том, что модель объясняет около одной трети вариации в наличии жалоб у пациентов. Это указывает на умеренную предсказательную способность модели, в то время как значительная часть

дисперсии остается необъясненной, что может быть связано с другими факторами, которые не были включены в анализ.

Интерпретация коэффициентов модели позволяет оценить влияние каждого фактора на вероятность жалоб:

1. **Пол:** Шансы наличия жалоб среди мужчин были в 7,721 раза ниже по сравнению с женщинами. Это указывает на то, что мужчины реже испытывают жалобы или по-разному воспринимают симптомы по сравнению с женщинами. Возможными причинами могут быть физиологические, социальные или культурные различия.
2. **Возраст:** С увеличением возраста на один год шансы наличия жалоб возрастали в 1,056 раза. Данный результат свидетельствует о том, что старение связано с повышенным риском возникновения сопутствующей патологии и снижением адаптивных функций организма.
3. **EQ5D (EQ-VAS (ВАШ)):** При увеличении показателя по шкале ВАШ на один балл шансы наличия жалоб уменьшались в 1,043 раза. Это указывает на обратную связь между качеством жизни, измеряемым данной шкалой, и вероятностью возникновения жалоб. Более высокие оценки по ВАШ, отражающие лучшее состояние здоровья, ассоциировались с меньшей вероятностью возникновения жалоб.

Таким образом, полученная модель предоставляет ценную информацию о влиянии пола, возраста и уровня качества жизни на вероятность развития жалоб у пациентов в постковидном периоде. Несмотря на умеренную объясняющую способность, модель может использоваться для предварительного прогнозирования и оценки риска, а также для разработки стратегий профилактики и улучшения качества медицинской помощи, направленных на снижение жалоб у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Таблица 24 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления жалоб

Предикторы	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Мужской пол	0,172; 0,069–0,428	<0,001*	0,130; 0,046–0,363	<0,001*
Возраст	1,039; 0,995–1,084	0,086	1,056; 1,003–1,112	0,037*
EQ5D (EQ–VAS (ВАШ))	0,956; 0,924–0,988	0,007*	0,959; 0,926–0,993	0,018*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов, влияющих на возникновение жалоб (Рисунок 13).

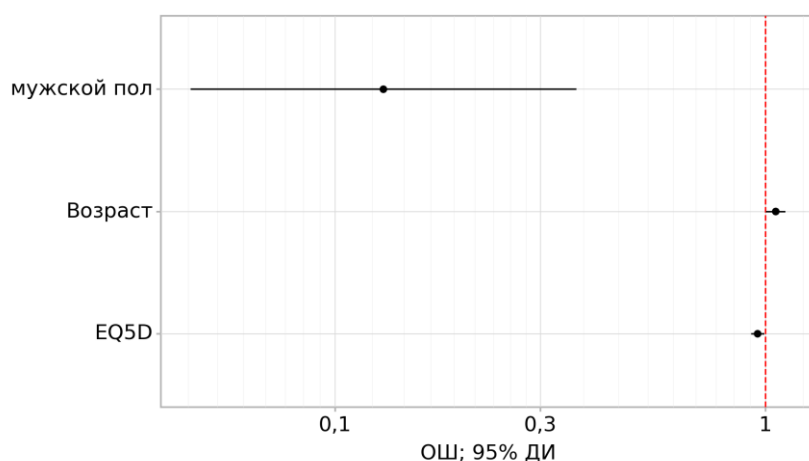


Рисунок 13 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов, влияющих на возникновение жалоб

При оценке зависимости вероятности наличия жалоб у пациентов в постковидном периоде от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 14).

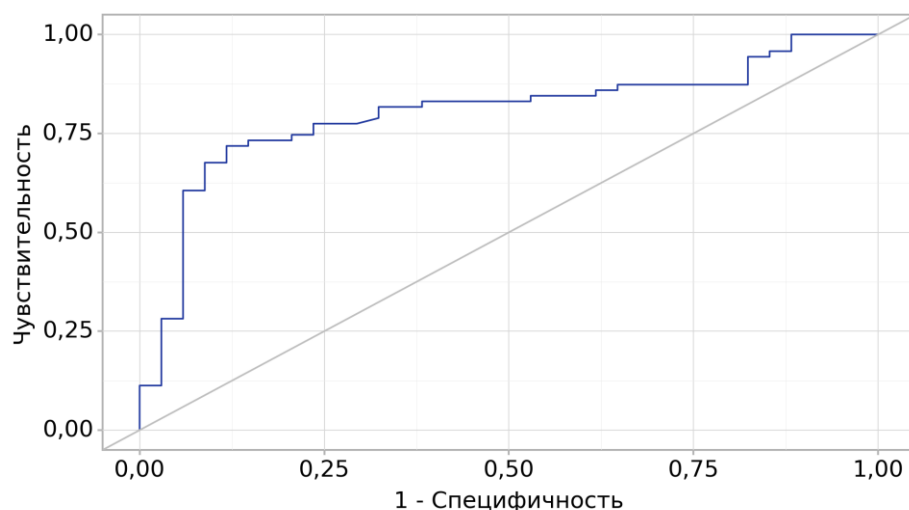


Рисунок 14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия жалоб у пациентов в постковидном периоде от значения логистической функции P

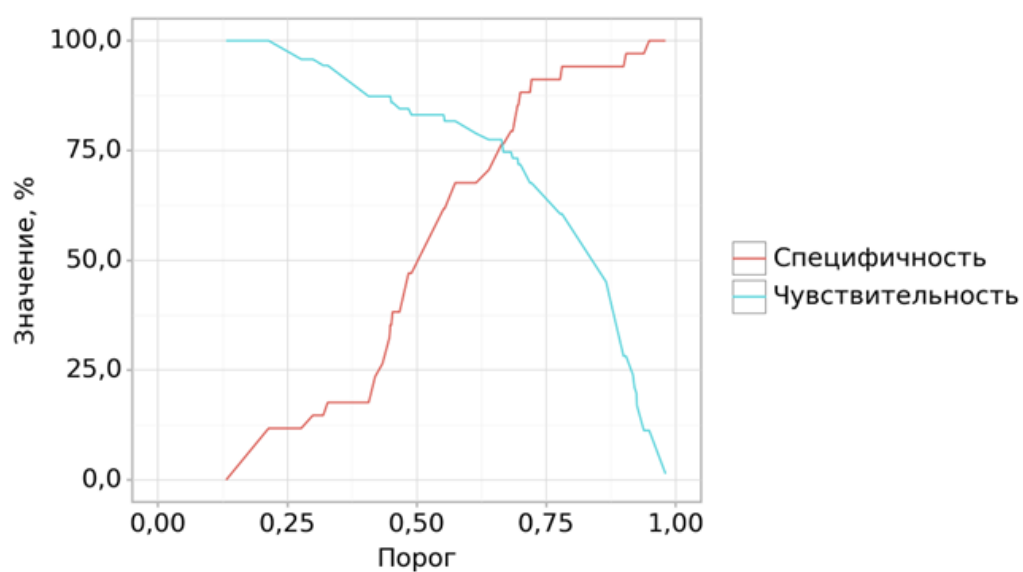


Рисунок 15 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Таблица 25 – Пороговые значения логистической функции P

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,781	60,6	94,1	91,1	70,5
0,777	60,6	91,2	87,3	69,8
0,722	67,6	91,2	88,5	73,8
0,719	67,6	88,2	85,2	73,1
0,700	71,8	88,2	85,9	75,8
0,696	71,8	85,3	83,0	75,2
0,695	73,2	85,3	83,3	76,1
0,685	73,2	79,4	78,1	74,8
0,682	74,6	79,4	78,4	75,8
0,667	74,6	76,5	76,0	75,1
0,664	77,5	76,5	76,7	77,2
0,639	77,5	70,6	72,5	75,8
0,615	78,9	67,6	70,9	76,2
0,574	81,7	67,6	71,6	78,7
0,554	81,7	61,8	68,1	77,1
0,552	83,1	61,8	68,5	78,5

Анализ эффективности модели с использованием ROC-кривой показал, что площадь под кривой (AUC) составила $0,802 \pm 0,042$, что указывает на хорошее качество классификации. Значение AUC, находящееся в пределах 0,719–0,885 при 95% доверительном интервале, демонстрирует способность модели уверенно различать случаи наличия и отсутствия жалоб у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. Высокая статистическая значимость результата ($p < 0,001$) подтверждает, что полученная модель имеет достаточно высокую предсказательную точность.

Определение оптимального порогового значения логистической функции (cut-off) проводилось на основании индекса Юдена, который максимизирует разницу между чувствительностью и ложноположительной вероятностью. Оптимальное значение порога составило 0,700, при котором модель

прогнозировала наличие жалоб у пациентов, если логистическая функция P была больше или равна этому значению (Таблица 25).

Показатели чувствительности и специфичности модели составили 71,8% и 88,2%, соответственно. Это говорит о том, что модель правильно определяла наличие жалоб в 71,8% случаев, что характеризует её умеренную чувствительность. Однако специфичность, равная 88,2%, свидетельствует о высокой точности в исключении случаев отсутствия жалоб, что делает модель более надежной для подтверждения отрицательных результатов (Рисунок 15).

Такие характеристики модели указывают на её практическую применимость в клинических условиях, когда требуется балансировать между выявлением жалоб и минимизацией ложноположительных результатов. Достигнутая комбинация чувствительности и специфичности делает модель актуальной для предварительного скрининга пациентов и принятия решений о дальнейших диагностических и терапевтических вмешательствах.

Ниже представлено краткое **клиническое наблюдение пациента В., 40 лет**, [98] наглядно демонстрирует важность динамического наблюдения за лицами женского пола после перенесенной инфекции COVID-19 в легкой форме. Пациентка обратилась к врачу-терапевту поликлиники (декабрь 2020г.) с жалобами на учащенный пульс до 140 в минуту, повышение АД до 140/90 мм рт. ст., повышение температуры тела до 37,3°C в вечерние часы, снижение массы тела (похудела на 7 кг за последний месяц), тремор пальцев рук, нервозность, раздражительность, плаксивость. Жалобы беспокоят последние 7 дней, возникли на фоне полного здоровья. Из анамнеза известно, что в ноябре 2020 г. перенесла COVID-19-инфекцию в легкой форме (предъявляла жалобы на отсутствие обоняния, першение в горле, слабость). Лечилась амбулаторно (метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия, левофлоксацин).

Пациентка ведет активный образ жизни, вредные привычки отрицает, имеет 1 ребенка, живет в полной семье.

При осмотре: состояние удовлетворительное, температура тела 36,9°C. Кожа чистая, влажная на ощупь, бледноватой окраски. Волосы –тусклые, склонность к

выпадению. Ногти ломкие. Видимые слизистые обычной окраски. Глазные симптомы – отрицательные. Лимфатические узлы, доступные пальпации: не увеличены, подвижные, безболезненные. Частота дыхательных движений 16 в 1 мин. Аускультация легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. SaO₂-97% на атмосферном воздухе. Органы кровообращения: тоны сердца ясные, ритм правильный. АД на правой руке 130/80 мм рт. ст. АД на левой руке 125/80 мм рт. ст. ЧСС 150 уд/мин. Органы пищеварения: аппетит изменен – повышен. Пальпация живота: мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень: не увеличена. Стул – склонность к неоформленному, до 3 раз в день.

На приеме проведена электрокардиография: пароксизм наджелудочковой тахикардии с частотой желудочковых сокращений 146 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Тахизависимое нарушение реполяризации миокарда ЛЖ. На приеме оказана помощь: каптоприл 12,5 мг под язык, бисопролол 2,5 мг внутрь. Через 15 мин ЧСС 120 уд/мин. АД на левой руке 115/75 мм рт ст. Учитывая данные анамнеза, жалоб, физикального осмотра, предварительный диагноз: пароксизмальная тахикардия неуточненная? (после перенесенной новой коронавирусной инфекции?). Необходимо исключить патологию щитовидной железы. Рекомендации: бисопролол 2,5 мг 2 раза в день. Самоконтроль АД и пульса 3 раза в день. Дообследование по списку. Явка на прием с результатами.

Эхокардиография: без клинических изменений.

Результаты лабораторных исследований представлены в Таблице 26. В гормональном профиле – Т3 - 19,18 пмоль/л (0,00-5,61). Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы представлены в Таблице 27.

Таблица 26 – Результаты лабораторных исследований

Показатель	До COVID-19	Результаты в пост-ковидный период						Норма
	25.09.20	16.12	20.12	27.12	05.01	11.03	16.07	
Гемоглобин, г/л	127	101			128	133	136	120-180
СОЭ, мм/ч	2	74			19	3	6	1-20
Т4 свободный, пмоль/л	14,9	54,6	44,68	29,60	17,67	12,27	12,91	9,0-19,05
ТТГ, мкМЕ/мл	0,934	0,003 6			0,036	3,8	1,07	0,3500- 4,94
Железо, мкмоль/л		3,5			9,6	15,6		10,7-32,2
Ферритин, мкг/л		477,0			180			10,0-150,0
СРБ, мг/л		42,8						0,0-5,0
АТ к тиреоглобулину, МЕ/мл				12,37				0,00-4,00

Примечание: АТ – антитела

Таблица 27 – Результаты ультразвукового исследования щитовидной железы

Показатель	До COVID-19	Пост-ковидный период	
	24.09.21	16.12.21	11.03.21
Правая доля, мм	16,5x18,4x62,3	23x29x72	6x1,9x2
Правая доля, объем, см ³	9,6	23,0	11,0
Левая доля, мм	17x16x60,3	22x25x67	5x1,5x1,7
Левая доля, объём, см ³	10,0	17,8	8,8

Продолжение таблицы 27

Дополнительные образования	В правой доле гипоезогенные узловые образования с четкими контурами, однородной структуры 4,0x3,0 и 5,0x3,0 мм	В нижнем полюсе левой доли расширенный фолликул 6x4 мм	В верхней трети правой доли- узел 0,4x0,3x0,6 см, с четким, ровным контуром, неоднородной структуры; В нижней трети - кистозно солидный узел 0,8x0,6x1,0 см с четким, ровным контуром, неоднородной структуры
Заключение	Ультразвуковые признаки гиперплазии щитовидной железы, узловых образований в правой доле щитовидной железы	Диффузное увеличение щитовидной железы до II степени. Расширенный фолликул левой доли щитовидной железы	ультразвуковые признаки диффузных изменений щитовидной железы, узлов правой доли щитовидной железы.

Учитывая данные анамнеза, жалоб, физикального осмотра, лабораторных исследований, у пациентки имеет место железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Тиреотоксикоз. Консультирована эндокринологом: тиреотоксикоз повреждения (тиреоидит, развившийся после перенесенной коронавирусной инфекции)?

Медикаментозная терапия: бисопролол 2,5 мг по 1 таблетке 2 раза в день; железа III гидроксид полимальтозат 1 таблетке 2 раза в день 1 месяц (с дальнейшим контролем уровня клинического анализа крови, показателей обмена железа); преднизолон 20 мг в сутки; пантопразол 20 мг 1 таблетке вечером перед сном.

Дальнейшее наблюдение эндокринологом, терапевтом. На фоне проводимой терапии отмечает значительное улучшение самочувствия, нормализацию

температуры тела, исчезновение дрожи в теле, возбудимости. Рекомендован контроль уровня гормонов щитовидной железы через 6 месяцев. С пациенткой проведена беседа о необходимости соблюдения принципов ЗОЖ и сбалансированном питании.

Клиническое наблюдение пациентки среднего возраста, с COVID-19 в легкой форме в анамнезе демонстрирует многоликость клинических проявлений в постковидном периоде, индивидуальность каждого случая и необходимость динамического наблюдения в восстановительном периоде, независимо от тяжести течения инфекции в остром периоде.

Таким образом факторы риска, ассоциированные с сохранением симптомов в постковидный период требуют дальнейшего изучения, особенно у лиц женского пола, более старшего возраста с низкими показателями качества жизни.

3.2. Нейтрофильные экстраклеточные ловушки и пуриновые азотистые основания в периферической крови у пациентов в постковидном периоде

Один из разделов диссертационного исследования посвящен изучению роли нейтрофилов и формируемых ими экстраклеточных ловушек, а также продуктов деградации волокон ДНК (пуриновые азотистые основания, ПАО), образующиеся при распаде НЭЛ, в развитии мультиорганных проявлений в постковидном периоде.

В одномоментное наблюдательное исследование случайным методом были включены 21 амбулаторных пациентов, лица мужского и женского пола, в возрасте от 18 до 59 лет, после перенесенного COVID-19 в период времени не ранее 1 месяца, с момента появления первых симптомов COVID 19 (*основная группа*).

В *группу сравнения* случайным методом были включены 20 лиц в возрасте от 18 до 59 лет без перенесенной коронавирусной инфекции (отрицательный результат на антитела IgG к вирусу SARS-CoV-2), обратившиеся к врачу-терапевту поликлиники для прохождения диспансеризации.

Первичный осмотр пациентов основной группы проводили в период от 60 до 119 дня от начала болезни, медиана 95 (89-109) дней, 13,6 недель. Медиана возраста пациентов основной группы составила 36,0 [27,0-50,0] лет, группы сравнения - 38,5 [29,0-51,5] лет, $p=0,818$. ИМТ среди пациентов основной группы составил 25,0 [22,0-28,7] кг/м², группы сравнения - 24,6 [23,3-29,5] кг/м² ($p=0,783$). Лёгкое течение заболевания в анамнезе имелось у 11 (52,4%), среднетяжёлое – у 7 (33,3%), тяжёлое – у 3 (14,3%) пациентов. В среднем у одного пациента имелось от 1 до 6 ($2,4 \pm 1,0$) симптомов. У большинства пациентов к 95 (89-109) дню болезни от начала заболевания COVID-19 сохранялись разнообразные симптомы (Рисунок 16).

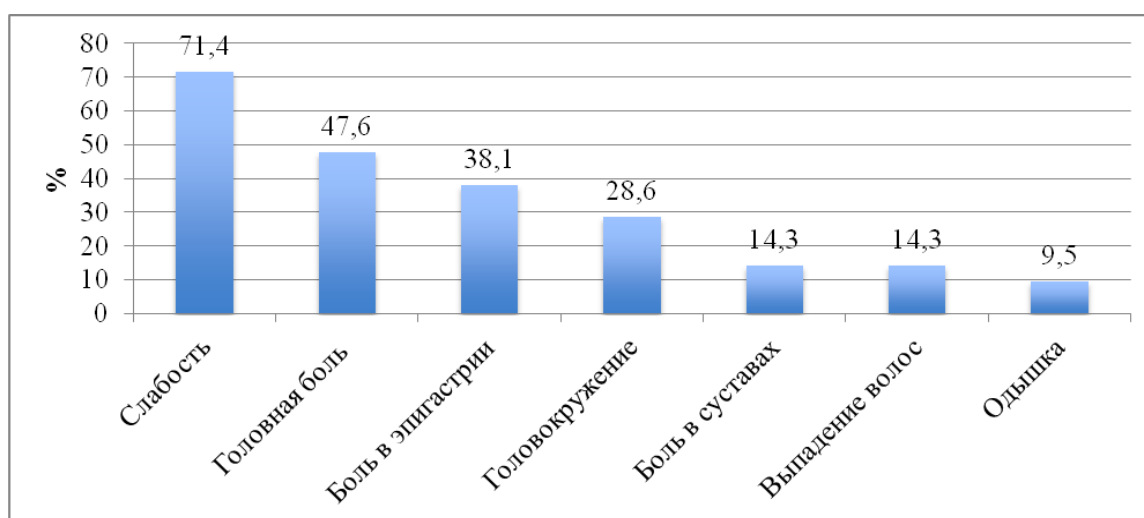


Рисунок 16 – Встречаемость симптомов к 95 (89-109) дню от начала заболевания
 Данные опубликованы в статье «Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин, М. И. Панина, В. Н. Ларина, А.А.Рыжих, Е.А.Стоделова, А.Н.Казимирский (2022). Нейтрофильные и моноцитарные экстраклеточные ловушки в диагностике постковидного синдрома. Вестник Российского государственного медицинского университета, (6), 84-88» [116].

Результаты исследований частоты сопутствующих заболеваний у пациентов основной группы в постковидном периоде и у лиц группы сравнения приведены в Таблице 28.

Таблица 28 – Частота симптомов и сопутствующих заболеваний у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатели	Основная группа n=21	Группа сравнения n=20	p
Артериальная гипертензия	4 (19%)	2 (10)	0,706
Хронический гастрит	8 (38,1)	2 (10)	0,084
Хронический холецистит	4 (19%)	1 (5)	0,370
Железодефицитная анемия	4 (19%)	1 (5)	0,370
Гипофункция щитовидной железы	2 (9,5%)	1 (5)	0,965
Ожирение	2 (9,5%)	5 (25)	0,368

Лабораторные показатели пациентов двух групп представлены в Таблице 29.

У пациентов основной группы по сравнению с группой контроля, обнаружено относительное увеличение количества эритроцитов, лимфоцитов и эозинофилов в клиническом анализе крови, а также повышение активности печеночных трансаминаз и увеличение концентрации глюкозы в плазме крови.

В крови пациентов группы сравнения ПАО и НЭЛ обнаружены не были (0,0 мг/мл и 0,00% соответственно).

Медиана НЭЛ у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, в постковидном периоде составила 0,00 [0,00-0,13]%, а у пациентов со среднетяжёлой формой в остром периоде - 0,00 [0,00-0,56]%, при достаточно не высоких значениях НЭЛ продолжают производиться на протяжении весьма длительного промежутка времени (3 месяца и более).

Таблица 29 – Лабораторные показатели пациентов двух групп

Показатели	Основная группа (n=21)	Группа сравнения (n=20)	p
	Me[25-75]	Me[25-75]	
Гемоглобин (г/л)	136,0 [127,0-157,0]	133,5[130,0-147,5]	0,725
Содержание гемоглобина в эритроците (пг)	29,6 [29,0-30,4]	30,7[30,1-32,0]	0,005
Ширина распределения эритроцитов (%)	13,5 [12,7-14,1]	12,4[12,1-12,9]	0,015
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,7 [4,5-5,1]	4,3[4,1-4,7]	0,005
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,2 [5,7-8,1]	5,5[4,6-6,8]	0,059
Нейтрофилы (10 ⁹ /л)	3,1 [2,5-4,8]	3,3[2,2-4,4]	0,583
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	2,2 [2,0-2,9]	1,8[1,3-2,1]	0,001
Эозинофилы (10 ⁹ /л)	0,2 [0,1-0,2]	0,1[0,1-0,2]	0,0007
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	264,0 [228,0-316,0]	261,0[221,0-292,0]	0,464
СОЭ(мм/ч)	5,0[2,0-10,0]	7,5[3,5-9,5]	0,570
Железо (мкмоль/л)	14,4 [9,4-22,9]	18,5[14,5-24,6]	0,250
Ферритин (нг/мл)	35,4 [17,1-105,4]	97,3[43,5-191,5]	0,229
АЛТ (ЕД/л)	25,8 [16,0-43,0]	15,5[13,0-21,0]	0,007
АСТ (ЕД/л)	22,0 [20,5-27,4]	19,0 [16,0-22,0]	0,028
Гаммаглутамил-транспептидаза (ЕД/л)	33,0 [33,0-51,8]	15,5 [11,5-30,5]	0,031
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	213,5 [128,9-834,0]	58,0 [53,0-76,5]	0,018
Холестерин (мМоль/л)	5,3 [4,6-5,9]	5,4 [5,1-5,9]	0,612
ЛПНП (мМоль/л)	3,4 [2,3-3,5]	3,1 [2,6-3,8]	0,719
Калий (мМоль/л)	4,7 [4,4-4,9]	5,0 [4,6-5,1]	0,328
Мочевая кислота (мкмоль/л)	332,0 [277,0-465,0]	285,0[213,5-345,5]	0,114
Креатинин (мкмоль/л)	75,5 [64,5-80,5]	70,0 [54,0-82,5]	0,292
ТТГ (мМЕ/л)	1,5 [1,1-1,8]	2,0 [1,2-2,7]	0,177
Глюкоза (мМоль/л)	5,2 [5,1-5,8]	4,6 [4,4-4,8]	0,0007
Д-димер (мкг/л)	235,0 [190,0-300,0]	247,5[192,0-361,5]	0,831

Данные опубликованы в статье «Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин, М. И. Панина, В. Н. Ларина, А.А.Рыжих, Е.А.Стоделова, А.Н.Казимирский (2022). Нейтрофильные и

моноцитарные экстраклеточные ловушки в диагностике постковидного синдрома. Вестник Российского государственного медицинского университета, (6), 84-88» [116].

Концентрация внеклеточных ПАО в плазме крови пациентов основной группы оказалась равной 19,2 [0,0-34,2] мг/мл. При этом было определено, что повышение ПАО пропорционально тяжести перенесенного заболевания в остром периоде. Уровень ПАО у пациентов, перенесших инфекцию в легкой форме – 7,38 [0,0-60,7], среднетяжелой – 19,15 [0,0-33,5], тяжелой – 34,19 [3,35-70,0] мг/мл.

Обращает на себя внимание более молодой возраст и более низкий ИМТ у лиц основной группы с лёгким течением заболевания ($p < 0,05$), более старший возраст лиц со среднетяжёлым течением заболевания, чем с лёгким ($p < 0,05$) (Таблица 30), а также более частое повышение показателя СОЭ среди пациентов с одышкой: $18,0 \pm 9,89$ мм/ч, $p < 0,05$, по сравнению с остальными пациентами основной группы ($6,11 \pm 4,76$), и более высокий уровень НЭЛ у лиц с жалобами на боль в суставах: $4,41 \pm 5,53\%$, $p < 0,05$, по сравнению с остальными пациентами основной группы ($0,26 \pm 0,56\%$).

Статистически значимые корреляционные связи показателей с тяжестью течения, клиническими и лабораторными параметрами у лиц основной группы представлены в Таблице 30.

Как представлено в таблице 30, у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции анамнезе, наряду с более низкой массой тела и более молодым возрастом, в постковидном состоянии существенно реже выявлялись головокружение и повышение артериального давления. Гипофункция щитовидной железы чаще выявлялась у пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции. Такой симптом, как боль в суставах, чаще встречался у пациентов с избыточной массой тела, повышенным содержанием холестерина и высоким содержанием в крови НЭЛ.

Таблица 30 – Статистически значимые корреляционные связи показателей у лиц основной группы

Корреляционная связь		Коэффициент корреляции Спирмена R
Показатель 1	Показатель 2	
Течение легкое	Возраст	-0,80
	Индекс массы тела	-0,57
	Головокружение	-0,45
	Артериальная гипертензия	-0,51
Течение среднетяжёлое	Возраст	0,8
	День болезни	0,43
	Количество дней после окончания острого периода до момента включения	0,43
	Головокружение	0,45
	Гипофункция ЩЖ	0,46
Головокружение	Женский пол	0,50
Боль в суставах	Холестерин	0,65
	НЭЛ	0,64
	Избыточная масса тела	0,56
Глюкоза	Индекс массы тела	0,84
	ПАО	-0,58

Примечание: НЭЛ – нейтрофильные экстраклеточные ловушки, ПАО – пуриновые азотистые основания

Формирование НЭЛ нитевидной форме у пациентов в постковидном периоде является одной из причин увеличения концентрации ПАО в плазме крови. Под воздействием ДНКаз разрушаются тонкие нити ДНК. Особенность ядерных ДНКаз – повышение их уровня активации при деспирализации хроматина, которое

происходит при формировании сетей НЭЛ. Взаимодействие ДНКаз с деконденсированным хроматином ведет к накоплению нуклеотидов в межклеточном пространстве. Эктоферменты CD39 и CD73, локализованные на клетках крови и эндотелия, катализируют гидролиз нуклеотидов до азотистых оснований и могут вызывать увеличение концентрации внеклеточных пуриновых азотистых оснований.

Таким образом, проведенная оценка изменений ряда лабораторных показателей, а также количества НЭЛ и пуриновых азотистых оснований в периферической крови, позволяет предположить, что образование НЭЛ и высокая концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований могут быть связаны с сохранением клинической симптоматики в постковидном периоде.

3.3. Качество жизни, связанное со здоровьем, пациентов в периоде восстановления после перенесенной инфекции COVID-19

Данный раздел исследования посвящен изучению качества жизни пациентов в восстановительном периоде после перенесенной инфекции COVID-19. Для выполнения этой цели оценивали мнение о собственном здоровье пациентов основной группы и группы сравнения с помощью визуально-аналоговой шкалы. Пациенты двух группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям (Таблица 3 – см. раздел Материал и методы исследования). Однако у пациентов основной группы, в отличие от лиц группы сравнения, прослеживались статистически значимые изменения в клиническом анализе крови в виде нейтропении, тромбоцитоза, повышения СОЭ и в уровне показателей, отражающих воспалительный процесс, таких как СРБ, СОЭ и ферритин. Обращает на себя внимание повышение концентрации в сыворотке крови печеночных трансаминаз, мочевой кислоты, глюкозы, Д-димера и дефицит сывороточного железа (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты лабораторных исследований, n (%)

Показатели	Группа		p
	Сравнения	Основная	
АЛТ повышение	2 (4,0)	56 (50,0)	<0,001
Анемия	2 (4,0)	16 (13,2)	0,074
АСТ повышение	3 (6,0)	31 (27,7)	0,002
Гиперкалиемия	0 (0,0)	3 (3,3)	0,553
Гипернатриемия	0 (0,0)	1 (1,2)	1,000
Гиперурикемия	3 (6,1)	17 (23,0)	0,013
Гипергликемия	0 (0,0)	27 (25,2)	<0,001
Д-димер Повышение	4 (8,3)	20 (22,5)	0,038
Дефицит железа	2 (4,1)	18 (26,9)	0,001
Креатинин повышение	0 (0,0)	6 (5,9)	0,179
Лейкопения	4 (8,0)	8 (6,6)	0,748
Нейтропения	1 (2,0)	15 (12,6)	0,032
СОЭ Повышение	0 (0,0)	25 (21,2)	<0,001
СРБ Повышение	2 (4,1)	34 (32,4)	<0,001
Тромбоцитопения	0 (0,0)	8 (6,7)	0,107
Тромбоцитоз	0 (0,0)	22 (18,3)	<0,001
Ферритинемия	7 (14,9)	52 (71,2)	<0,001

Оценка качества жизни в виде численного отражения самооценки пациентами собственного здоровья продемонстрировала, что пациенты, которые перенесли коронавирусную инфекцию, характеризовались более выраженными ограничениями качества жизни, что отражалось в баллах по визуальной аналоговой шкале, чем пациенты группы сравнения (Таблица 32).

Таблица 32 – Оценка качества жизни у пациентов двух групп

Показатели	Категории	EQ5D, балл			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Группа	Сравнения	95,00	90,00–100,00	61	<0,001
	Основная	70,00	60,00–80,00	122	

Следует отметить, что 17 (13,9%) пациентов основной группы и 1 (1,6%) пациентов группы сравнения оценили свое здоровье ниже 55 баллов.

При более детальном изучении полученных результатов с помощью опросника было выявлено, что снижение качества жизни пациентов основной группы было обусловлено такими пунктами как «боль/дискомфорт» и «тревога/депрессия». Депрессивное и тревожное состояния негативно влияют на процесс выздоровления и восстановления после перенесенного инфекционного заболевания и влекут за собой ряд неблагоприятных последствий: вносят вклад в саморазрушительное поведение, способствуют нарушению настроения, сна и аппетита, снижению профессионального статуса и качества жизни пациентов.

Анализируя встречаемость расстройств тревожного и депрессивного спектра у пациентов основной группы и группы сравнения, нами были получены сопоставимые результаты в двух группах пациентов (Таблица 33).

Таблица 33 – Показатели тревожно-депрессивного состояния, n (%)

Показатели	Группа		p
	Сравнения	Основная	
Депрессия (оценка по шкале Beck)	6 (9,8)	25 (20,5)	0,070
Депрессия (оценка по шкале HADS)	5 (8,2)	22 (18,0)	0,077
Тревога (оценка по шкале HADS)	11 (18,0)	38 (31,1)	0,059

Показатели тревоги по шкале HADS составили от 7 до 18 баллов у пациентов основной группы и от 1 до 12 баллов - группы сравнения. Показатели депрессии

по шкале HADS составили от 5 до 17 баллов у пациентов основной группы и от 0 до 10 баллов - группы сравнения, по шкале Beck - от 3 до 17 баллов у пациентов основной группы и от 1 до 11 баллов - группы сравнения. Показатели тревоги и депрессии, оцененные по шкалам HADS и Beck, не отличались у пациентов двух групп, но у лиц, которые перенесли коронавирусную инфекцию, чаще были отмечены более высокие баллы, что свидетельствует о возможном влиянии, перенесенной инфекции на психоэмоциональную сферу в разной степени выраженности, вне зависимости от степени тяжести инфекции в острой фазе.

Исходя из полученных результатов можно сделать вывод, что пациенты с перенесенной инфекцией в анамнезе имели более высокие шансы на снижение качества жизни. Более высокие баллы, отражающие уровень депрессии и тревожности при анкетировании пациентов, косвенно свидетельствуют о возможном влиянии перенесенной инфекции на психоэмоциональную сферу в разной степени выраженности, независимо от степени тяжести инфекции в острой фазе.

3.4. Приверженность здоровому образу жизни пациентов после перенесенной инфекции COVID-19

Изучение дополнительных факторов, ассоциируемых с закономерным процессом восстановления после перенесенной инфекции, является достаточно актуальным. В этом аспекте интерес представляет оценка уровня приверженности принципам ЗОЖ пациентов молодого и среднего возраста.

Нормальная масса тела (отсутствие избыточной массы тела и ожирения), отказ от вредных привычек в виде курения и приема спиртосодержащих напитков, правильное и сбалансированное питание, достаточная ежедневная физическая нагрузка определены как факторы, защищающие организм от повреждения в ответ на воздействие низкоинтенсивного воспаления. В связи с этим доказанным фактом, изучение и выявление факторов, оказывающих воздействие на клиническое

состояние пациентов после перенесенной инфекции в зависимости от степени соблюдения составляющих здорового образа жизни, может дополнительно улучшить принципы ведения пациентов на амбулаторном этапе.

Целью данного раздела диссертационного исследования был анализ степени следования пациентов принципам ЗОЖ с помощью интегрального показателя — индекса приверженности ЗОЖ (см. раздел *Материал и методы*).

В зависимости от совокупности показателей, определявших степень приверженности, пациенты были разделены на две группы: с удовлетворительной и низкой приверженностью. Удовлетворительный ИПЗОЖ был зарегистрирован у 51 (41,8%) участника в возрасте 43 (28,5; 49,5) лет, низкий уровень ПЗОЖ – у 71 (58,2%) пациента в возрасте 47 (37; 53) лет. Пациенты первой группы (с удовлетворительным ИПЗОЖ) были включены в исследование к $64,6 \pm 18,1$ дню, второй группы (с низким ИПЗОЖ) – к $68,0 \pm 17,4$ дню после начала инфекции.

Половая принадлежность, семейное положение, вредные привычки, некоторые поведенческие факторы риска анализируемых групп пациентов представлены в Таблице 34.

Распределение пациентов по полу, в зависимости от ИПЗОЖ, представлено на рисунке 17, по возрасту – на рисунке 18, по уровню ИМТ - на рисунке 19. Встречаемость ожирения в группах с разным уровнем ИПЗОЖ представлена на Рисунке 20.

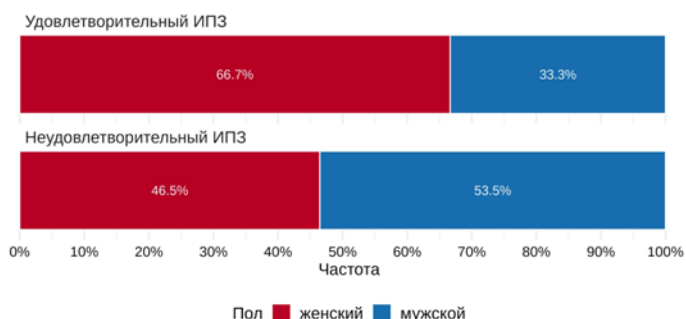


Рисунок 17 – Распределение пациентов по полу в зависимости от ИПЗОЖ

Таблица 34 – Демографические, антропометрические и анамнестическая характеристика исследуемых групп пациентов

Показатель	Индекс приверженности здоровому образу жизни		p
	Удовлетворительный, n = 51	Низкий, n = 71	
Пол			0,043 ¹
женский	34 (66,7%)	33 (46,5%)	
мужской	17 (33,3%)	38 (53,5%)	
Рост, (см)	170,5 (±9,4)	174 (±8,2)	0,035 ³
Масса тела, (кг)	71 (59,5; 85)	94 (80,5; 106,5)	<0,001 ²
ИМТ, (кг/м ²)	25 (21,3; 28,4)	30 (27,1; 34,8)	<0,001 ²
Ожирение	6 (11,8%)	37 (52,1%)	<0,001 ¹
Окружность талии, (см)	79 (70,5; 96)	100 (87,5; 110)	<0,001 ²
Курение	6 (11,8%)	14 (19,7%)	0,356 ¹
Малоподвижный образ жизни	7 (13,7%)	38 (53,5%)	<0,001 ¹
Семейное положение: женат/замужем	35 (68,6%)	58 (81,7%)	0,145 ¹

¹ – p-значение получено с использованием теста χ^2 Пирсона; ² – p-значение получено с использованием теста Манна-Уитни; ³ – p-значение получено с использованием t-теста Уэлча. Данные опубликованы в статье «В.Н. Ларина, А.А. Рыжих. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления. Терапия. 2023; 9(9): 98–107» [104].

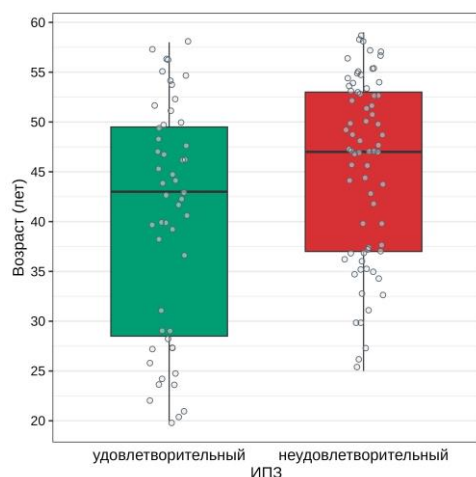


Рисунок 18 – Распределение пациентов по возрасту в зависимости от ИПЗОЖ

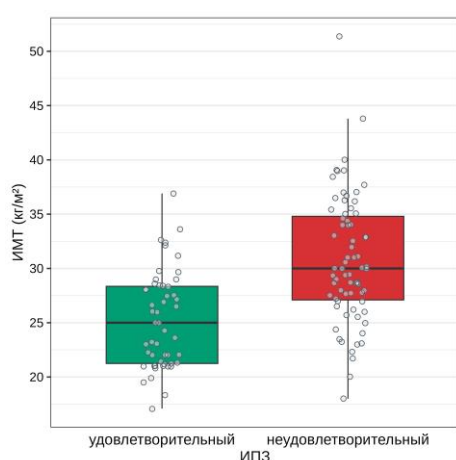


Рисунок 19 – Распределение пациентов по уровню ИМТ в зависимости от ИПЗОЖ

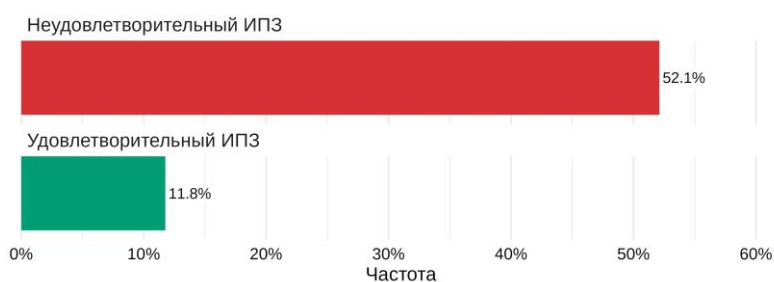


Рисунок 20 – Частота ожирения в группах пациентов в зависимости от ИПЗОЖ

Лица, которые регулярно выполняют основы ведения ЗОЖ, на момент скрининга имели статистически значимо меньшую частоту дыхательных движений ($p=0,036$) и более высокую сатурацию кислорода (97 [96; 98] против 96 [96; 97]) $p=0,005$) по сравнению с пациентами с низким ИПЗОЖ.

Пациенты с удовлетворительным уровнем ИПЗОЖ, на момент повторного визита сохраняли более высокую сатурацию кислорода (98 (97; 98) против 97 (96,5; 98), $p=0,008$) по сравнению с пациентами с низким ИПЗОЖ, при этом ЧДД была сопоставима у пациентов обеих групп ($p=0,260$).

Встречаемость хронических неинфекционных заболеваний у пациентов с разными показателями ИПЗОЖ представлена в Таблице 35.

Таблица 35 – Сопутствующая патология в группах пациентов с разным ИПЗОЖ

Патология	Удовлетворительный ИПЗОЖ, n=51	Низкий ИПЗОЖ, n=71	p
СД 2 типа	0 (0%)	6 (8,5%)	0,04 ¹
ИБС	4 (7,8%)	8 (11,3%)	0,759 ¹
ГБ	15 (29,4%)	37 (52,1%)	0,021 ²
ХОБЛ	1 (2%)	4 (5,6%)	0,399 ¹
Заболевания печени	4 (7,8%)	9 (12,7%)	0,578 ²

¹ – p-значение получено с использованием точного теста Фишера; ² – p-значение получено с использованием теста χ^2 Пирсона.

Данные опубликованы в статье «В.Н. Ларина, А.А. Рыжих. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления. Терапия. 2023; 9(9): 98–107» [104].

В Таблице 36 представлены распределение тяжести течения инфекции в остром периоде COVID-19 и частота госпитализаций, а также результаты компьютерной томографии (КТ) пациентов.

Таблица 36 – Характеристика пациентов двух анализируемых групп в остром периоде COVID-19

Характеристика	Удовлетворительный ИПЗОЖ, n=51	Низкий ИПЗОЖ, n=71	p
Тяжесть течения COVID-19			0,002 ¹
Легкое	23 (45,1%)	16 (22,5%)	
Средне-тяжелое	20 (39,2%)	29 (40,8%)	
Тяжелое	8 (15,7%)	26 (36,6%)	
Госпитализация по поводу COVID-19	22 (43,1%)	50 (70,4%)	0,003 ²
Степень поражения легких			0,018 ¹
КТ-1	11/26 (42,3%)	10/55 (18,2%)	
КТ-2	9/26 (34,6%)	21/55 (38,2%)	
КТ-3	6/26 (23,1%)	24/55 (43,6%)	
Обострение ХНИЗ после COVID-19	2 (3,9%)	6 (8,5%)	0,466 ²

¹ – p-значение получено с использованием модели пропорциональных шансов; ² – p-значение получено с использованием точного теста Фишера.

Представленные данные опубликованы в статье «В.Н. Ларина, А.А. Рыжих. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления. Терапия. 2023; 9(9): 98–107» [104].

В Таблице 37 представлены группы лекарственных препаратов, использованные для лечения пациентов в острый период COVID-19 и для коррекции ХНИЗ.

Таблица 37 – Лекарственная терапия в группах пациентов с разным ИПЗОЖ

Группы лекарственных препаратов	Удовлетворительный ИПЗОЖ, n=51	Низкий ИПЗОЖ, n=71	p
ГКС в остром периоде	18 (35,3%)	45 (63,4%)	0,004 ¹
Биологически активные препараты в остром периоде	13 (25,5%)	36 (50,7%)	0,009 ¹
Базисная терапия ХНИЗ	17 (33,3%)	38 (53,5%)	0,043 ¹
Ингибиторы АПФ	6 (11,8%)	15 (21,1%)	0,268 ¹
Блокаторы кальциевых каналов	4 (7,8%)	8 (11,3%)	0,759 ²
Бета-блокаторы	9 (17,6%)	15 (21,1%)	0,806 ¹
Новые оральные антикоагулянты	1 (2%)	6 (8,5%)	0,237 ²
Диуретики	4 (7,8%)	10 (14,1%)	0,391 ²
БРА	4 (7,8%)	16 (22,5%)	0,046 ²
Статины	1 (2%)	6 (8,5%)	0,237 ²
L-тироксин	1 (2%)	4 (5,6%)	0,399 ²

Примечание: ¹ – p-значение получено с использованием теста χ^2 Пирсона; ² – p-значение получено с использованием точного теста Фишера.

Данные опубликованы в статье «В.Н. Ларина, А.А. Рыжих. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления. Терапия. 2023; 9(9): 98–107» [104].

На момент скрининга среди пациентов с удовлетворительным ИПЗОЖ хотя бы одну жалобу предъявляли 48 (94,1%) пациентов. У пациентов с низким уровнем ИПЗОЖ жалобы регистрировались с практически аналогичной частотой – у 67 (94,4%) пациентов, $p > 0,999$. В Таблице 38 представлена частота предъявляемых

при включении (66,6 день болезни) жалоб пациентами в зависимости от уровня приверженности ЗОЖ.

Таблица 38 – Клинические проявления у пациентов с различным ИПЗОЖ на момент включения в анализ

Жалобы	Удовлетворительный ИПЗОЖ, n=51	Низкий ИПЗОЖ, n=71	p
Усталость	39 (76,5%)	50 (70,4%)	0,593 ²
Одышка	8 (15,7%)	24 (33,8%)	0,042²
Боль в суставах	8 (15,7%)	10 (14,1%)	>0,999 ²
Боль в груди	9 (17,6%)	12 (16,9%)	>0,999 ²
Кашель	14 (27,5%)	21 (29,6%)	0,958 ²
Аносмия	11 (21,6%)	18 (25,4%)	0,788 ²
Снижение концентрации внимания	17 (33,3%)	24 (33,8%)	>0,999 ²
Дисгевзия	7 (13,7%)	14 (19,7%)	0,534 ²
Головная боль	22 (43,1%)	23 (32,4%)	0,306 ²
Отсутствие аппетита	6 (11,8%)	11 (15,5%)	0,748 ²
Диарея	8 (15,7%)	7 (9,9%)	0,492 ²
Выпадение волос	7 (13,7%)	19 (26,8%)	0,131 ²

¹ – p-значение получено с использованием точного теста Фишера; ² – p-значение получено с использованием теста χ^2 Пирсона.

Данные опубликованы в статье «В.Н. Ларина, А.А. Рыжих. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления.Терапия. 2023; 9(9): 98–107» [104].

На следующем визите – 158,5 день с момента появления симптомов коронавирусной инфекции, жалобы отмечали 41 (80,4%) пациент из группы с удовлетворительным ИПЗОЖ и 61 (85,9%) пациент - с низким интегральным

показателем ЗОЖ. В Таблице 39 представлена частота предъявляемых жалоб пациентами двух групп на повторном визите.

Таблица 39 – Клинические проявления у пациентов с различным ИПЗОЖ на повторном визите

Жалобы	Удовлетворительный ИПЗОЖ, n=51	Низкий ИПЗОЖ, n=71	p
Усталость	34 (66,7%)	41 (57,7%)	0,418 ¹
Одышка	5 (9,8%)	20 (28,2%)	0,024¹
Боль в суставах	5 (9,8%)	7 (9,9%)	>0,999 ²
Боль в груди	7 (13,7%)	8 (11,3%)	0,898 ¹
Кашель	11 (21,6%)	15 (21,1%)	>0,999 ¹
Аносмия	7 (13,7%)	14 (19,7%)	0,534 ¹
Снижение концентрации внимания	17 (33,3%)	24 (33,8%)	>0,999 ¹
Дисгевзия	5 (9,8%)	11 (15,5%)	0,518 ¹
Головная боль	15 (29,4%)	20 (28,2%)	>0,999 ¹
Отсутствие аппетита	2 (3,9%)	5 (7%)	0,737 ²
Диарея	1 (2%)	4 (5,6%)	0,399 ²
Выпадение волос	12 (23,5%)	20 (28,2%)	0,714 ¹

¹ – p-значение получено с использованием теста χ^2 Пирсона; ² – p-значение получено с использованием точного теста Фишера.

Данные опубликованы в статье «В.Н. Ларина, А.А. Рыжих. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления. Терапия. 2023; 9(9): 98–107» [104].

Пациенты женского пола чаще соответствовали удовлетворительной степени ИПЗОЖ (p=0,043). Пациенты, поддерживающие принципы правильного и здорового образа жизни были моложе пациентов с низким показателем ИПЗОЖ

($p=0,017$), чаще имели достаточный повседневный уровень активности ($p<0,001$), статистически значимо меньшие значения индекса массы тела ($p<0,001$), охвата талии ($p<0,001$) и встречаемость ожирения ($p<0,001$). Статистически значимых отличий между группами пациентов по частоте вредных привычек в виде курения на момент включения ($p=0,356$) и в прошлом ($p=0,356$), а также относительно семейного положения установлено не было ($p=0,145$).

Пациенты с низким значением ИПЗОЖ чаще страдали от таких патологий как сахарный диабет 2 типа ($p=0,04$) и артериальная гипертензия ($p=0,021$).

Невыполнение основ ЗОЖ ассоциировалось с более тяжелой степенью тяжести заболевания в остром периоде [ОШ 2,93, 95% ДИ: 1,48; 5,93, $p=0,003$], более высоким риском госпитализации из-за COVID-19 [ОШ 4,0, 95% ДИ: 2,16; 7,7, $p=0,003$], что закономерно приводило к более выраженному поражению легочной ткани (ОШ 2,94, 95% ДИ: 1,22; 7,34, $p=0,018$).

Таким образом, полученные результаты подтверждают влияние низкой приверженности основным принципам ЗОЖ на вероятность развития более тяжелого течения заболевания в острый период, особенно у лиц мужского пола, у лиц с более высокими значениями ИМТ и абдоминальным ожирением, а также у пациентов, имеющих в анамнезе ХНИЗ (артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа). Недостаточная приверженность принципам ЗОЖ ассоциирована и с более длительным периодом восстановления после инфекции COVID-19, в частности, у таких пациентов риск сохранения жалоб на одышку был в 2,5 раза выше, чем у пациентов с удовлетворительной степенью приверженности ЗОЖ. При этом, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы для других симптомов, их встречаемость у пациентов в группе с низким ИПЗОЖ была выше.

3.5. Алгоритм тактики ведения пациентов в постковидном периоде на амбулаторном этапе, основанный на выявленных факторах риска длительного восстановления после перенесенной инфекции COVID-19

Опыт работы с пациентами после перенесенной инфекции COVID-19 и научные исследования свидетельствуют о том, что для постковидного периода типичны мультисистемные проявления, а пациенты, которые предъявляют разнообразные по количеству и характеру жалобы, могут иметь как неотягощенный анамнез, так и два и более хронических неинфекционных заболеваний.

В связи с этим, задачей финального этапа диссертационного исследования явилась разработка предложений по усовершенствованию клинико-практических рекомендаций для врачей первичного звена здравоохранения, основанные на выявленных факторах риска длительного восстановления пациентов в возрасте от 18 до 59 лет после перенесенной инфекции COVID-19, что направлено на улучшение оказания медицинской помощи амбулаторным пациентам, повышение качества жизни и ускорение процесса выздоровления.

На основании комплексного обследования, включающего данные клинического осмотра, анкетирования и лабораторного обследования предложен алгоритм по ведению пациентов в постковидном периоде в условиях городской поликлиники (Рисунок 21).

В данный алгоритм вошли наиболее информативные показатели, ассоциированные с возникновением и сохранением симптомов пациентов в постковидном периоде:

- возраст от 36 до 52 лет,
- женский пол
- избыточная масса тела,

- наличие в анамнезе одного из заболеваний: гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца,
- три ведущие и наиболее частые жалобы на усталость, выпадение волос, одышку
- снижение качества жизни согласно опроснику EQ5D (EQ-VAS (ВАШ))
- низкий показатель ИПЗОЖ
- факт повышения значения таких воспалительных маркеров как СОЭ и СРБ
- повышение уровня тромбоцитов ($>320 \times 10^9 / \text{л}$)
- повышение уровня ферритина ($>150 \text{ мкг/л}$)
- повышение уровня Д-димера ($>250 \text{ нг/мл}$)

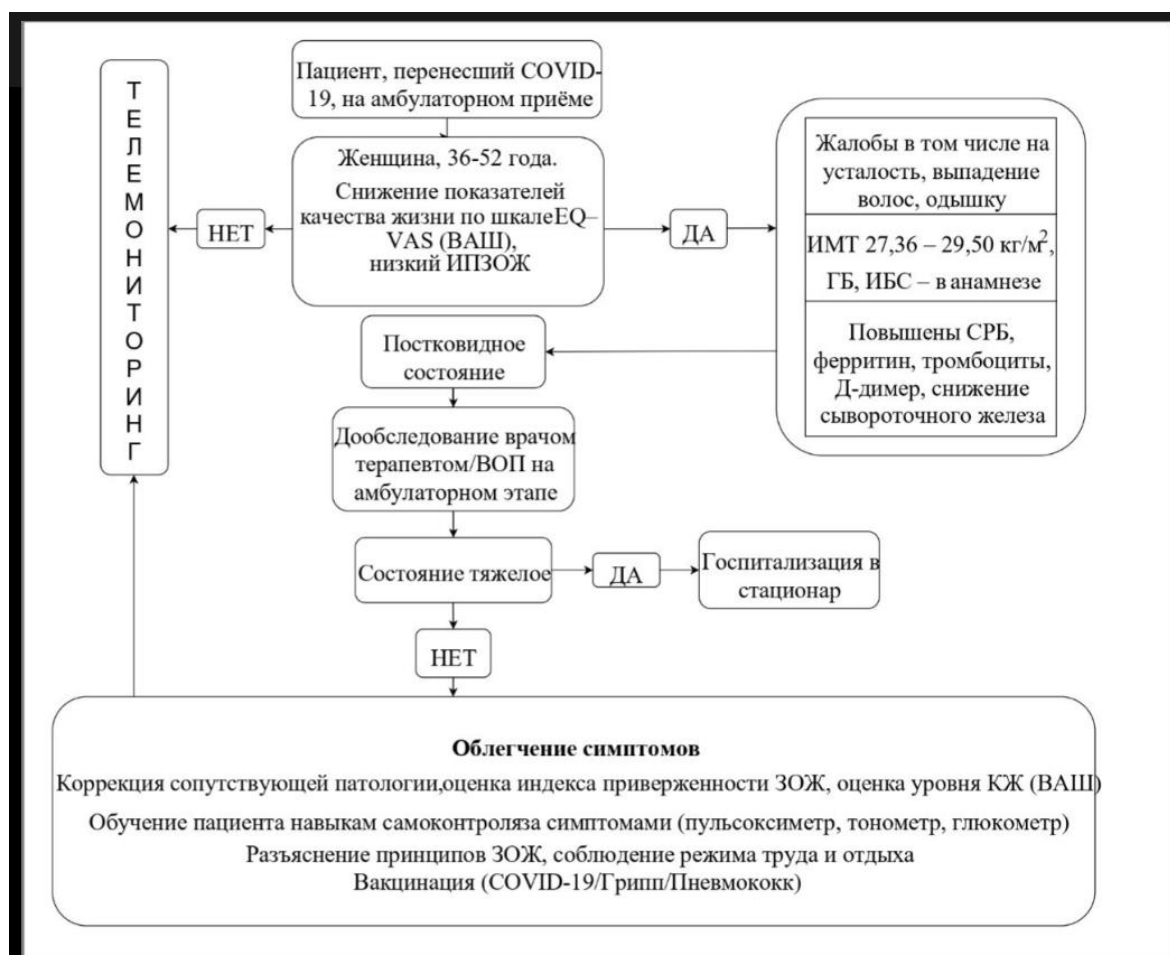


Рисунок 21 – Алгоритм тактики ведения пациентов в постковидном периоде на амбулаторном этапе

Для эффективного и своевременного выявления, лечения и контроля заболевания необходим простой пошаговый алгоритм для врачей терапевтов и врачей общей практики первичного звена здравоохранения, имеющих временные ограничения на работу с пациентом. Изменения при воздействии COVID-19 носят мультисистемный характер, что существенно затрудняет создание единого алгоритма для диагностики постковидных состояний. В связи с этим мы использовали те клинические и лабораторные показатели, которые были ассоциированы с длительным сохранением последствий перенесенной инфекции у амбулаторных пациентов, включенных в исследование.

Оценка качества жизни и приверженность здоровому образу жизни может дополнить индивидуальный подход к пациенту и более точно определить прогноз в отношении выздоровления и сохранения последствий болезни, что также нашло отражение в разработанном алгоритме. Пристальное внимание следует уделять коррекции факторов риска, лечению сопутствующих хронических заболеваний и обучению пациента навыкам самоконтроля симптомов в рамках повышения медицинской грамотности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выше представленное открытое проспективное наблюдательное исследование было посвящено изучению клинического состояния и качества жизни пациентов молодого и среднего возраста в периоде восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с целью оптимизации тактики ведения на амбулаторном этапе. Выявлено, что, в среднем, к 2-му месяцу после начала болезни жалобы предъявляли 94% пациентов. У каждого третьего пациента сохранялся лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ, у каждого второго – повышение уровня АЛТ. К 5-му месяцу от начала болезни жалобы отмечали 69,7% пациентов. Полученные данные согласуются с данными других авторов. В исследовании Davis Н.Е. и соавт. [117] с участием 3762 пациентов (78,9% женщины), среди которых 33,7% пациентов были в возрасте от 40 до 49 лет, 27,1% – от 50 до 59 лет, 26,1% – от 30 до 39 лет, 96% лиц сообщали о симптомах после перенесенного COVID-19 спустя 90 дней с момента заболевания. Согласно результатам National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [118] у каждого пятого человека с положительным результатом на COVID-19 сохранялись симптомы на протяжении более 5 недель, а у каждого десятого – более 12 недель после выздоровления. Среди ведущих жалоб выделялись кашель, одышка, чувство стеснения в груди и выраженная усталость.

В исследовании с участием 150 пациентов в возрасте 49 ± 15 лет (56% женщины) с лёгким и среднетяжёлым течением COVID 19 сохранение жалоб к 60 дню после начала болезни отмечено у 66% пациентов в виде астении (40%), чувства нехватки воздуха (30%) и отсутствия обоняния (23%). Сохранение симптомов к 60

дню после начала болезни ассоциировалось с возрастом (40-60 лет), госпитализацией в анамнезе и хрипами при аускультации во время физикального осмотра. У пациентов, предъявляющих жалобы к концу первого месяца после болезни, факторами, ассоциированными с сохранением симптомов, оказались – тяжелая степень инфекции в острый период и/или жалобы на одышку [119].

В работе Dennis A. и соавт. [120] усталость регистрировалась у 98%, мышечная слабость – у 88%, одышка – у 87%, головная боль - 83% пациентов к 140 дню болезни у 201 пациентов в возрасте $44 \pm 11,0$ лет (70% женщин), из которых 72% лиц получали амбулаторное лечение в острый период COVID-19.

Результаты нашего исследования также подтвердили, что большинство пациентов в постковидном периоде предъявляли жалобы на усталость или утомляемость (73,0%), головная боль и кашель беспокоили каждого третьего пациента на момент включения в исследование. На втором визите к вышеупомянутым жалобам присоединились жалобы на выпадение волос (у 26,2% пациентов), на третьем визите в тройку ведущих жалоб вошли усталость (47,5%), выпадение волос (25,4%) и одышка (14,8%).

На сегодняшний день подтверждена связь между длительным течением восстановительного периода после перенесенного COVID-19 и более старшим возрастом (особенно старше 65 лет), женским полом, наличием сопутствующей патологии и тяжелым течением инфекции в острый период [121, 122, 123].

В нашем исследовании остаточные симптомы после перенесенной инфекции чаще наблюдались именно у лиц женского пола (ОШ 7,72), реже - у лиц мужского пола. Выпадение волос (ОШ 12,445) и усталость (ОШ 2,293) чаще регистрировались у лиц женского пола, а жалобы на одышку - у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (ОШ 6,734). Ожирение встречалось более чем у 30% пациентов молодого и среднего возраста, включенных в наше исследование и предъявляющих жалобы на длительное сохранение симптомов после перенесенной инфекции. В проспективном когортном исследовании [84] с участием 125 пациентов в возрасте $59,0 [50,5;71,0]$ (54,4% женщин), более старший возраст (ОШ

1,056, 95% ДИ: 1,009-1,105) и более высокий ИМТ (ОШ 1,132, 95% ДИ: 1,027-1,248) были связаны с развитием новых или ухудшением течения имеющихся хронических заболеваний в постковидном периоде. Согласно полученным данным более старший возраст (ОШ 1,056) и более низкий показатель качества жизни (ОШ 1,043) также были ассоциированы с сохранением симптомов в постковидном периоде.

Мультисистемность и многофакторность вирусного поражения и его отдаленные последствия продолжают изучаться и, предположительно, имеют множественный генез на фоне остаточных последствий тяжелого течения заболевания в острый период, специфических изменений персистенции вируса, вялотекущего постинфекционного повреждения тканей с инициацией продуцирования провоспалительных белков (ФНО-а, ИЛ-1 β и ИЛ-6), гипоксии и изменений в иммунном статусе переболевшего [124]. Уже в 2021 году многие исследователи были единодушны во мнении о необходимости стандартизации понимания понятия «постковидного периода» и факторов, которые могут быть ассоциированы с остаточными проявлениями новой инфекции [125]. Amenta E. и соавт. [126] было предложено разделять проявления после COVID-19 на 3 категории: 1) остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления; 2) проявления и симптомы, возникающие в результате нарушения функции различных органов и систем, которые беспокоят на фоне выздоровления; 3) новые симптомы или синдромы, которые развиваются после заболевания в бессимптомной или легкой форме. Гомогенизация номенклатуры состояний значительно может облегчить идентификацию пациентов с разными состояниями и улучшить подходы к их профилактике. В связи с этим актуальность нашего исследования не вызывает сомнений, поскольку выделенные показатели, такие как более старший возраст, женский пол и низкое качество жизни, могут помочь врачу первичного звена в формировании группы пациентов, требующих пристального наблюдения.

Кроме того, по результатам проведенного исследования впервые было показано, что низкий ИПЗОЖ, определяемый по интегральному индексу

приверженности ЗОЖ, возможно рассматривать в качестве индикатора более длительного восстановления, особенно у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 (ОШ 4,0, $p=0,003$), с более тяжелым течением заболевания (ОШ 2,93, $p=0,003$) и более высокой степенью тяжести поражения легких в острый период (ОШ 2,94, $p=0,018$). С результатами нашей работы совпадают результаты исследования Namer M. [106] согласно которому соблюдение принципов ЗОЖ ассоциировано с особенностями течения как острого периода, так и периода восстановления после перенесенной инфекции COVID-19. Последствиями несоблюдения принципов ЗОЖ являются ожирение, сахарный диабет 2 типа, АГ, которые не только отягощают клиническую симптоматику острого периода инфекции, но и способствуют более длительному восстановлению. Учитывая, что удовлетворительные показатели приверженности ЗОЖ были выявлены лишь у 40% лиц, перенесших COVID-19, данная категория пациентов нуждается в разъяснении принципов ЗОЖ, что может снизить обращаемость пациентов за амбулаторной помощью и ускорить процесс восстановления.

В настоящее время количество работ, посвященные анализу лабораторных изменений в постковидном периоде у амбулаторных пациентов молодого и среднего возраста ограничено, в связи с чем этому направлению обсуждаемого исследования также уделялось немаловажное внимание. Лейкоцитоз и повышение уровня СРБ сохранялись у каждого третьего, а повышение СОЭ – у каждого второго пациента молодого и среднего возраста через 2 месяца после перенесенной инфекции, что свидетельствует о сохранении вялотекущего воспалительного процесса, осложняющего период выздоровления. Практически у каждого пятого пациента к 5-му месяцу после начала заболевания сохранялся повышенный уровень печеночных трансаминаз (увеличение уровня АЛТ у 21%, АСТ - у 15,3% пациентов).

При наличии жалоб к 5-му месяцу после перенесенной инфекции у ряда пациентов, особенно у лиц мужского пола, сохранялись повышенные значения Д-димера, а при увеличении возраста на 1 год и при сопутствующей АГ вероятность повышения данного показателя повышалась. Аналогичная ситуация наблюдалась и

в отношении ферритина, особенно у мужчин. Действительно, ряд исследований подтверждают тенденцию к сохранению вне референсных значений некоторых лабораторных показателей (СРБ, печеночные ферменты, ферритин и др.) у пациентов, что вполне закономерно в постинфекционном периоде [127].

Проведённая оценка изменений ряда лабораторных показателей позволяет также предположить, что образование НЭЛ и высокая концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований в периферической крови связано с сохранением воспалительного процесса у пациентов в постковидном периоде. В группе симптомных пациентов было зарегистрировано увеличение активности ферментов аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы в 1,7; 2,1 и 3,7 раза, соответственно. Найденные изменения, возможно, являются отражением развившейся гепатотоксичности, но не позволяют получить полноценные представления о патогенезе постковидного синдрома.

В крови пациентов группы сравнения ПАО и НЭЛ обнаружены не были (0,0 мг/мл и 0,00% соответственно).

У пациентов в постковидном периоде НЭЛ выявлялись только в нитевидной форме, иные морфологические варианты НЭЛ у обследуемых не обнаружены. У пациентов с тяжелым течением заболевания в остром периоде НЭЛ отсутствуют. При этом концентрация внеклеточных ПАО в плазме крови пациентов, перенесших COVID-19, была увеличена пропорционально повышению тяжести заболевания. У пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, в постковидном периоде НЭЛ отсутствуют, но можно предположить, что нитевидные сети из волокон ДНК продуцируют иные клетки крови. Поэтому увеличение концентрации внеклеточных ПАО у пациентов в постковидном периоде пропорционально повышению тяжести перенесенного заболевания весьма закономерно и непротиворечиво.

Увеличение формирования НЭЛ было отмечено у лиц с артралгией, головокружением, головной болью и слабостью, что может указывать на патофизиологически значимую роль нетоза в формировании подобной симптоматики в постковидный период как возможного проявления

микроциркуляторных нарушений, развивающихся в процессе индуцированной НЭЛ гемокоагуляции в микрососудах. Таким образом, в периферической крови пациентов в постковидном периоде обнаруживаются внеклеточные ПАО в концентрации, способной вызвать вторичную альтерацию клеток. Значимость НЭЛ в выведении вируса из организма человека не вызывает сомнений, а их усиленное образование усугубляет воспалительный процесс при острых тяжёлых состояниях. Изучение особенностей периода пандемии COVID-19 показало, что интенсивный синтез НЭЛ тесно связан с тяжестью воспаления [128, 129].

Подтверждением сказанному служит разработка и появление в клинической практике мультимаркерных моделей и инструментов с участием НЭЛ для предсказания тяжести течения инфекции в острый период и оценки риска развития осложнений не только в постковидный период, но и у пациентов с другими видами инфекции [128, 130], что позволяет рассматривать НЭЛ в качестве одного из перспективных прогностических лабораторных маркеров.

В проведенном нами исследовании, посвященном оценке особенностей течения постковидного периода у амбулаторных пациентов, среди реконвалесцентов с низким показателем ИПЗОЖ чаще встречались лица мужского пола, имевшие сопутствующие АГ, ожирение и СД 2 типа, более тяжелое течение инфекции в остром периоде и более длительный по времени период выздоровления, что было обусловлено более частыми госпитализациями в связи с необходимостью стационарного комплексного лечения, включавшего и биологически активные препараты.

Наличие обратной связи между темпом выздоровления после COVID-19 со снижением показателей, отражающих медицинские показатели КЖ, и низкими значениями ИПЗОЖ подтверждает необходимость о повышении медицинской грамотности населения в вопросах собственного здоровья, особенно среди лиц мужского пола, в группе пациентов с хроническими патологиями, в виде АГ, СД 2 типа и абдоминального типа ожирения. Полученные данные полностью совпадают с опубликованными результатами других исследователей с участием аналогичной когорты пациентов [131, 132, 133].

Ученые акцентируют внимание на серьёзных последствиях изоляции и самоизоляции людей в период инфекции, стресса, малоподвижного образа жизни, нездорового питания, что также может иметь существенное негативное влияние на показатели КЖ [134] .

Подводя итоги данному разделу исследования целесообразно отметить и необходимость личных усилий пациентов по самоконтролю за симптомами заболевания, по повышению уровня ежедневной двигательной активности, по включению в рацион питания овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов с ограничением полинасыщенных жиров и трансжиров, правильному распорядку и режиму дня, отказу от вредных привычек, что поможет более эффективно и последовательно вернуться к прежнему образу жизни.

Полученная взаимосвязь между последствиями инфекции, нездорового образа жизни, тяжестью течения COVID-19 и особенностями выздоровления в постковидный период положена в основу разработки комплексного подхода к тактике ведения пациентов молодого и среднего возраста на амбулаторном этапе, что в перспективе позволит своевременно и корректно, с учетом индивидуальных особенностей, планировать профилактические мероприятия у такой когорты пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В открытое проспективное наблюдательное исследование было включено 122 амбулаторных пациентов, среди которых было 45,1% мужчин и 54,9% женщин, сопоставимых по возрасту, перенесших COVID-19 разной степени тяжести. У большинства пациентов (94,3% обследованных: 89,1% мужчин и 98,5% женщин) молодого и среднего возраста, независимо от тяжести течения COVID-19 в острый период, сохранялись жалобы на остаточные явления инфекции ко 2-му месяцу после дебюта заболевания. Спустя 3 месяца от начала заболевания жалобы предъявляли 83,6% пациентов: 70,9% мужчин и 94% женщин, через 5 месяцев - 69,7% пациентов: 50,9% мужчин и 85,1% женщин. Обращает на себя внимание преобладание жалоб у женщин, с более медленной их регрессией по мере восстановления, по сравнению с мужчинами.

Лёгкое течение COVID-19 в анамнезе имелось у 32%, среднетяжёлое – у 40,2%, тяжёлое – у 27,9% обследованных пациентов. У женщин (43,3%) чаще регистрировалось легкое течение заболевания, у мужчин (41,8%) – тяжелое течение и, как следствие, более частые госпитализации в стационар для лечения.

У лиц молодого возраста чаще регистрировалось легкое течение (42,1%), реже – тяжёлое течение инфекции (19,3%), у лиц среднего возраста инфекция чаще соответствовала среднетяжёлому течению (41,5%), реже – лёгкому течению (23,1%).

Оценивая антропометрические показатели, было выявлено, что ИМТ обследуемых пациентов составил $28,43 \pm 5,95$ кг/м², что соответствует избыточной массе тела. Обращает на себя внимание тот факт, что медиана значения ИМТ была статистически значимо ниже (23,5 кг/м²) у пациентов с легким течением инфекции,

чем у пациентов со средней степенью тяжести (ИМТ 29,0 кг/м², $p < 0,001$) и тяжелым течением инфекции в острый период (ИМТ 29,65 кг/м², $p < 0,001$). Аналогичная ситуация отмечена и со значением медианы обхват талии, значение которой при тяжёлом течении инфекции соответствовало 103,03 см, при лёгком течении – 80,62 см ($p < 0,001$).

Несмотря на возраст в среднем 46 лет, пациенты, включенные в исследование, уже имели несколько хронических неинфекционных заболеваний, среди которых преобладала сердечно-сосудистая патология в виде гипертонической болезни (42,6%), ожирение (35,2%), ИБС (9,8%), реже – сахарный диабет (4,9%).

В рамках проведенного исследования было выявлено увеличение количества пациентов с ХНИЗ по мере нарастания тяжести инфекции в острый период. Среди пациентов с тяжёлым течением инфекции ИБС встречалась у 17,6%, ГБ – у 58,8%, СД 2 типа у 14,7% пациентов, при лёгком течении ИБС и ГБ регистрировались у 2,6% и 15,4% пациентов, соответственно, а СД 2 типа отсутствовал у пациентов с лёгким течением инфекции. Кроме того, в случае тяжёлого течения инфекции СД выявлялся у пациентов статистически значимо чаще, чем при лёгком течении ($p = 0,039$), аналогичная ситуация наблюдалась и у пациентов с ГБ ($p = 0,001$).

Усталость и повышенная утомляемость (73,0%), головная боль и «мозговой туман» (36,9%), кашель (28,7%), одышка при нагрузке (26,2%), аносмия (23,8%) и выпадение волос (21,3%) оказались ведущими симптомами при обращении к врачу на момент включения в исследование спустя 2 месяца от начала COVID-19. Важно отметить, что наблюдалась положительная тенденция относительно регресса выраженности и количества предъявляемых жалоб. Так, усталость и повышенную утомляемость к 3-му месяцу после перенесенной инфекции отмечали 61,5% пациентов, к 5-му месяцу - практически каждый второй пациент (47,5%). Однако, такой тенденции не наблюдалось в отношении выпадения волос: к 3-му и 5-му месяцу (25,4%) после начала заболевания количество пациентов, предъявлявших эту жалобу, практически не изменилось.

Согласно регрессионной модели, шансы выпадения волос у лиц женского пола были в 12,445 раз выше, чем у лиц мужского пола. Площадь под ROC-кривой

составила $0,737 \pm 0,056$ с 95% ДИ: 0,628–0,847. Чувствительность и специфичность модели составили 90,3% и 57,1%, соответственно. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Лица женского пола также имели в 2,293 раза больше шансов на развитие усталости и утомляемости в постковидном периоде, чем лица мужского пола (чувствительность и специфичность модели составили 65,5% и 54,7%, соответственно).

Одышка расценивалась пациентами как симптом, снижающий функциональные возможности жизни, что позволило разработать прогностическую модель методом бинарной логистической регрессии в зависимости от исследуемых факторов (наличие в анамнезе СД). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,035$). Шансы на сохранение одышки после перенесенной инфекции COVID-19 увеличивались в 6,734 раза у пациентов с наличием сопутствующего СД.

Пациенты в постковидном периоде имели характерные изменения в лабораторных показателях. Лейкоцитоз и повышение уровня СРБ сохранялся у каждого третьего, а повышение СОЭ – у каждого второго пациента через 2 месяца после перенесенной инфекции, что свидетельствует о сохранении вялотекущего воспалительного процесса, осложняющего период выздоровления. Практически у каждого пятого пациента к 5-му месяцу после начала заболевания сохранялся повышенный уровень печеночных трансаминаз (увеличение уровня АЛТ у 21%, АСТ - у 15,3% пациентов).

К 5-му месяцу после перенесенной инфекции у пациентов с жалобами на остаточные явления инфекции сохранялись повышенные значения Д- димера, особенно у лиц мужского пола (ожидаемое увеличение Д- димера на 5,962 нг/мл – по сравнению с женщинами). При увеличении возраста на 1 год следует ожидать увеличение Д-димера на 0,202 нг/мл, если в анамнезе имеется ГБ - на 7,218 нг/мл.

У лиц мужского пола количество тромбоцитов было статистически значимо ниже, чем у лиц женского пола, на $37,802 \times 10^9$ /л. У пациентов, которые предъявляли жалобы в период восстановления, также отмечено длительное

сохранение повышенного уровня ферритина, особенно у лиц мужского пола (ожидаемо увеличение уровня ферритина на 151 мкг/л по сравнению с лицами женского пола).

Лица женского пола имели шансы на сохранение жалоб и симптомов в постковидном периоде в 7,721 раза выше по сравнению с мужчинами.

С увеличением возраста на один год шансы на сохранение жалоб возрастали в 1,056 раза.

При увеличении показателя анкеты EQ5D (балл по ВАШ) на один балл шансы наличия жалоб уменьшались в 1,043 раза.

Таким образом, к факторам, ассоциированным с возникновением клинических симптомов в постковидном периоде, относятся женский пол, более старший возраст, низкие показатели качества жизни (балл по шкале ВАШ). Распространенность жалоб в постковидном периоде у женщин может свидетельствовать о более внимательном отношении к своему здоровью, повышенной тревожности в период пандемии. Лица более старшего возраста могут чаще отмечать жалобы в связи с возникновением сопутствующей патологии. Лица, предъявляющие жалобы в постковидном периоде закономерно имеют более низкие показатели качества жизни.

В рамках экспериментальной части, посвященной изучению роли нейтрофилов и формируемых ими экстраклеточных ловушек, а также продуктов деградации волокон ДНК (пуриновые азотистые основания), образующиеся при распаде НЭЛ, в развитии мультиорганных проявлений в постковидном периоде было установлено, что концентрация НЭЛ и ПАО в группе сравнения была равна 0,00 (0,0 мг/мл и 0,00% соответственно).

Медиана НЭЛ у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, в постковидном периоде составила 0,00 [0,00-0,13]%, а у пациентов со среднетяжелой формой в остром периоде - 0,00 [0,00-0,56]%.

Образующиеся НЭЛ у пациентов в постковидном периоде имели нитевидную форму. Концентрация внеклеточных пуриновых азотистых оснований в плазме крови пациентов после перенесенного COVID-19 была наиболее высокой

в случае среднетяжелого и тяжелого течения инфекции в остром периоде. Уровень ПАО у пациентов, перенесших инфекцию в легкой форме, составил 7,38 (0,0-60,7), средне-тяжелой – 19,15 (0,0-33,5), тяжелой – 34,19 (3,35-70,0).

Стойкое увеличение концентрации внеклеточных пуриновых оснований у пациентов в постковидном периоде (более 3 месяцев от начала болезни) предположительно является эндогенным источником повреждающего воздействия в патогенезе постковидного состояния (факторами вторичной альтерации), особенно у лиц с болью в суставах, головной болью, слабостью и выпадением волос.

Для выполнения цели по оценке качества жизни, связанного со здоровьем, пациентов в периоде восстановления после перенесенной инфекции COVID-19 оценивалось мнение о собственном здоровье пациентов основной группы и группы сравнения с помощью визуально-аналоговой шкалы. Пациенты двух группы были сопоставимы по возрасту, полу, антропометрическим показателям. У пациентов основной группы, в отличие от лиц группы сравнения, прослеживались статистически значимые изменения в клиническом анализе крови в виде нейтропении, тромбоцитоза и повышения СОЭ. Также у пациентов основной группы, в отличие от лиц группы сравнения, отмечены изменения в уровне показателей, отражающих воспалительный процесс, таких как СРБ, СОЭ и ферритин. Обращает на себя внимание повышение концентрации в сыворотке крови печеночных трансаминаз, мочевой кислоты, глюкозы, Д-димера и дефицит сывороточного железа.

Анализируя встречаемость расстройств тревожного и депрессивного спектра (по опроснику HADS и Beck) у пациентов основной группы и группы сравнения, нами были получены сопоставимые результаты в двух группах.

Оценивая состояние здоровья пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, было выявлено более выраженное снижение качества жизни в баллах по визуальной аналоговой шкале, чем у пациентов группы сравнения. Оценили уровень состояния своего здоровья по ВАШ менее чем 55 баллов 13,9% пациентов основной группы и 1,6% пациентов группы сравнения.

Таким образом, процесс восстановления после перенесенного COVID-19 связан со снижением показателей качества жизни (балл по шкале EQ-5D) ($p < 0,001$).

Удовлетворительный ИПЗОЖ имели 41,8% пациентов в возрасте 43 (28,5; 49,5) лет, низкий уровень ПЗОЖ – 58,2% пациентов в возрасте 47 (37; 53) лет. Женщины чаще имели удовлетворительный показатель ИПЗОЖ ($p = 0,043$), чем мужчины. Лица, поддерживающие принципы правильного режима и образа жизни, на момент включения в исследование имели статистически значимо меньшую частоту дыхательных движений ($p = 0,036$) и более высокую сатурацию кислорода ($p = 0,005$) по сравнению с пациентами с низким ИПЗОЖ. Пациенты с низким ИПЗОЖ, чаще имели в анамнезе СД 2 типа ($p = 0,04$) и АГ ($p = 0,021$).

Несоблюдение принципов ЗОЖ ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания [ОШ 2,93, $p = 0,003$], более высокой вероятностью госпитализации по поводу COVID-19 [ОШ 4,0, $p = 0,003$] и более высокой степенью поражения легочной ткани (ОШ 2,94, $p = 0,018$). Недостаточная приверженность принципам ЗОЖ ассоциирована с более длительным периодом восстановления состояния здоровья после инфекции COVID-19, в частности, у таких пациентов риск сохранения жалоб на одышку в 2,5 раза выше, чем у пациентов с удовлетворительной приверженностью принципам ЗОЖ.

На основании комплексного обследования выделены показатели, ассоциированы с длительным сохранением последствий перенесенной инфекции [женский пол, возраст от 36 до 52 лет, избыточная масса тела, наличие в анамнезе ГБ, ИБС, жалобы на усталость, выпадение волос и одышку, повышение СОЭ, СРБ, тромбоцитов ($> 320 \times 10^9/\text{л}$), уровня ферритина ($> 150 \text{ мкг/л}$) и Д-димера ($> 250 \text{ нг/мл}$)], которые вошли в алгоритм по тактике ведения пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 в амбулаторных условиях. Оценка качества жизни и приверженности здоровому образу жизни с помощью ИПЗОЖ могут дополнить индивидуальный подход к пациенту и более точно определить прогноз в отношении выздоровления и сохранения последствий болезни, что также нашло отражение в разработанном алгоритме.

ВЫВОДЫ

1. За медицинской помощью в постковидном периоде, в основном, обращаются лица женского пола и среднего возраста, со среднетяжёлым течением COVID-19 в остром периоде, с избыточной массой тела, сопутствующей АГ, реже – с СД и ожирением. Ко 2-му месяцу после начала заболевания жалобы сохраняются у 94,3%, к 3-му месяцу – у 83,6%, к 5-му месяцу – у 69,7% пациентов. Усталость, повышенная утомляемость и головная боль являются ведущими жалобами в постковидном периоде. Отмечено сохранение лейкоцитоза у 28,9%, повышение СОЭ – у 21,2% и СРБ – у 32,4% обследованных пациентов ко 2-му месяцу после начала заболевания. К 5-му месяцу от начала болезни жалобы чаще предъявляли женщины, чем мужчины, у пациентов с сохранением жалоб регистрировались повышение уровня тромбоцитов ($p=0,008$) и ферритина ($p=0,016$), снижение уровня железа ($p=0,034$) в сыворотке крови, что косвенно свидетельствует о сохранении воспалительного процесса, отягощающего период выздоровления.
2. Увеличение количества НЭЛ и ПАО в периферической крови у пациентов, которые перенесли COVID-19, позволяет предположить связь с сохранением клинических симптомов в постковидном периоде.
3. Факторами, ассоциированными с возникновением жалоб в постковидном периоде, оказались женский пол (ОШ 7,721), более старший возраст (ОШ 1,056) и более низкий показатель качества жизни (ОШ 1,043). Лица женского пола, по сравнению с лицами мужского пола, чаще предъявляли жалобы на выпадение волос (ОШ 12,445) и усталость (ОШ 2,293), пациенты с сахарным диабетом 2 типа – жалобы на одышку (ОШ 6,734).

4. Удовлетворительный ИПЗОЖ имели 41,8% пациентов, среди которых преобладали женщины. Несоблюдение принципов ЗОЖ ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания (ОШ 2,93) и более длительным восстановлением после COVID-19, в частности, риск сохранения жалоб на одышку в 2,5 раза выше, чем при удовлетворительном ИПЗОЖ.
5. На основании комплексного обследования разработан алгоритм ведения амбулаторных пациентов, что может усовершенствовать индивидуальный подход к пациенту и более точно определить прогноз в отношении выздоровления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты со среднетяжёлым течением COVID-19 в остром периоде инфекции, особенно женского пола и среднего возраста, с избыточной массой тела, сопутствующей ГБ, реже – с СД 2 типа и ожирением, низкими показателями качества жизни входят в группу риска длительного восстановления после COVID-19. Жалобы на усталость, утомляемость и головную боль, лейкоцитоз, повышение СОЭ и СРБ ко 2-му месяцу, тромбоцитоз и гиперферритинемия - к 5-му месяцу после начала заболевания могут свидетельствовать о сохранении воспалительного процесса.
2. При наличии жалоб на выпадение волос у лиц женского пола, на одышку - у пациентов с СД 2 типа необходимо комплексное дообследование в рамках стандартов оказания медицинской помощи по данным нозологиям с целью выявления анемии, дефицита железа, нарушений в гликемическом профиле.
3. Оценка качества жизни и индекса приверженности ЗОЖ могут внести дополнительный вклад в более детальную оценку прогноза в отношении выздоровления после перенесенной инфекции.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании проводилась оценка клинико-демографических и лабораторных параметров у пациентов в постковидном периоде и анализ их возможных ассоциаций с выраженностью и динамикой сохраняющихся симптомов. Использование многофакторного анализа позволило выявить независимые ассоциации ряда факторов, таких как пол, возраст и наличие сопутствующих заболеваний, с клиническими проявлениями, включая выпадение волос, усталость и одышку. Эти результаты дают возможность предварительно охарактеризовать значимость отдельных параметров в структуре симптомов постковидного синдрома. Тем не менее, одномоментный поперечный дизайн исследования ограничивает возможность установления причинно-следственных связей. Выявленные ассоциации следует трактовать как корреляционные, что требует осторожности при интерпретации в контексте прогноза.

Также в исследовании анализировалось множество показателей, таких как воспалительные маркеры, показатели гемостаза и биохимические параметры, однако не был выполнен контроль уровня ложных положительных результатов (False Discovery Rate, FDR). Это накладывает ограничения на статистическую достоверность выявленных ассоциаций, особенно при проведении множественного тестирования, и подчеркивает необходимость рассматривать данное исследование как разведочное.

Для уточнения и проверки выявленных ассоциаций требуется проведение более масштабных исследований с расчётом необходимого размера выборки и использованием многоцентрового подхода, что позволит учесть межгрупповые различия и улучшить валидность результатов.

Таким образом, несмотря на ценные результаты многофакторного анализа, выявленные ассоциации нуждаются в подтверждении и дальнейшей проверке в перспективных исследованиях с более жёстким контролем статистической достоверности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Детальное изучение взаимосвязи между последствиями нездорового образа жизни и более длительным восстановлением после перенесенной инфекции поможет врачам первичного звена скорректировать план диспансерного наблюдения с учетом ИПЗОЖ и качества жизни, что снизит обращаемость пациентов за амбулаторной помощью и ускорит процесс выздоровления.

Более подробное изучение взаимосвязи образующихся НЭЛ и ПАО в периферической крови пациентов, предъявляющих жалобы в постковидном периоде может объяснить патофизиологические механизмы постковидного состояния.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АПФ-2 – ангиотензин-превращающий фермент-2
- БОС – бронхообструктивный синдром
- БРА- блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ВОП – врач общей практики
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГКС- глюкокортикоиды
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗОЖ – здоровый образ жизни
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкины
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПЗОЖ – индекс приверженности здоровому образу жизни
- КЖ – качество жизни
- КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
- ЛЖ – левый желудочек
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НЭЛ – нейтрофильные экстраклеточные ловушки
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПАО – пуриновые азотистые основания
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
Т3 – трийодтиронин
Т4 – тироксин
ТТГ – тиреотропный гормон
ФНО – фактор некроза опухоли
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЦНС – центральная нервная система
COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019
EQ-5D – European Quality of Life Questionnaire
HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии
IPAQ – International Questionnaire on Physical Activity
SARS-Cov-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SpO₂% – насыщение крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gorbalenya, A. E. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.] // bioRxiv. – 2020. – Vol. 9. – № 4. – P. 1-15.
2. Carfi, A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – № 6. – P. 603-605.
3. 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. E. Brill [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 396-398.
4. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417-1418.
5. Ивашкин, В. Т. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, О. Ю. Зольникова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30. – № 3. – С. 7-13.
6. Терновых, И. К. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 / И. К. Терновых, М. П. Топузова, А. Д. Чайковская [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7. – № 3. – С. 21-29.
7. Inciardi, R. M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy / R. M. Inciardi, M. Adamo, L. Lupi [et al.] // European heart journal. – 2020. – Vol. 41. – № 19. – P. 1821-1829.
8. Magro, C. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the

- pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.] // *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13.
9. Мелехов, А. В. Сопоставление данных компьютерной томографии с исходами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с COVID-19 / А. В. Мелехов, М. А. Сайфуллин, В. С. Петровичев [и др.] // *Russian Archives of Internal Medicine*. – 2021. – Т. 11. – № 6. – С. 447-456.
10. Greenhalgh, T. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2020. – Vol. 370.
11. Малявин, А. Г. Респираторная реабилитация пост-COVID-19 пациентов / А. Г. Малявин, С. Л. Бабак, М. В. Горбунова // *Russian Archives of Internal Medicine*. – 2021. – Т. 11. – № 1. – С. 22-33.
12. Ларина, В. Н. Пост-ковидный период: современный взгляд и клинические особенности / В. Н. Ларина, А. А. Рыжих, Л. И. Бикбаева // *Архивъ внутренней медицины*. – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 186-195.
13. Ларина, В. Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В. Н. Ларина, М. Г. Головкин, В. Г. Ларин // *Bulletin of Russian State Medical University*. – 2020. – № 2. – С. 5-12.
14. Белоцерковская, Ю. Г. Долгий COVID-19 / Ю. Г. Белоцерковская, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов, А. И. Синопальников // *Consilium Medicum*. – 2021. – Т. 23. – № 3. – С. 261-268.
15. Yiping, L. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study / L. Yiping, L. Xuanxuan, G. Daoying [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 25.
16. Sheehy, L. M. Considerations for Postacute Rehabilitation for Survivors of COVID-19 / L. M. Sheehy // *JMIR public health and surveillance*. – 2020. – Vol. 6. – № 2.
17. Barker-Davies, R. M. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation / R. M. Barker-Davies, O. O'Sullivan, K. P. P. Senaratne [и др.] // *British*

journal of sports medicine. – 2020. – Т. 54. – № 16. – С. 949-959.

18. Wade, D. T. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach / D. T. Wade // *Clinical medicine (London, England)*. – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 359-365.

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

20. Малявин, А. Г. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации / А. Г. Малявин, Т. В. Адашева, С. Л. Бабак [и др.] // *Therapy*. – 2021. – Т. 5_2020. – С. 1-48.

21. Arnold, D. T. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D. T. Arnold, F. W. Hamilton, A. Milne [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 399-401.

22. Townsend, L. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection / L. Townsend, A. H. Dyer, K. Jones [et al.] // *PLOS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – № 11. – P. e0240784.

23. Tenforde, M. W. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. / M. W. Tenforde, S. S. Kim, C. J. Lindsell [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020. – Vol. 69. – № 30. – P. 993-998.

24. Асфандиярова, Н. С. Постковидный синдром / Н. С. Асфандиярова // *Клиническая медицина*. – 2022. – Т. 99. – № 7-8. – С. 429-435.

25. Козлов, И. А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 14-22.

26. Augustin, M. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study / M. Augustin, P. Schommers, M. Stecher [et al.] // *The Lancet Regional Health - Europe*. – 2021. – Vol. 6. – P. 2-8.

27. Crook, H. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management / H. Crook, S. Raza, J. Nowell [et al.] // *The BMJ*. – 2021. – Vol. 374.
28. Бицадзе, В. О. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний / В. О. Бицадзе, Е. В. Слуханчук, Д. Х. Хизроева [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 75-85.
29. Казимирский, А. Н. Антивирусная система врожденного иммунитета: патогенез и лечение COVID-19 / А. Н. Казимирский, Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2020. – № 2020(5).
30. Глыбочко, П. В. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П. В. Глыбочко, В. В. Фомин, С. Н. Авдеев [и др.] // *Clinical pharmacology and therapy*. – 2020. – Т. 29. – № 2. – С. 21-29.
31. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – № 13. – P. 1239-1242.
32. Карасева, А. А. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор / А. А. Карасева, А. Д. Худякова, Е. В. Гарбузова [и др.] // *Russian Archives of Internal Medicine*. – 2023. – Т. 13. – № 6. – С. 422-435.
33. Арутюнов, Г. П. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARSCoV-2)”. Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 10. – С. 4708.
34. Путилина, М. В. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой

- наблюдательной программы КОРТЕКС / М. В. Путилина, З. Ю. Мутовина, О. В. Курушина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 1. – С. 84-90.
35. Hopkinson, N. S. COVID-19 and what comes after? / N. S. Hopkinson, G. Jenkins, N. Hart // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 324-325.
36. Мелехов, А. В. Симптоматика в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции: результаты длительного наблюдения / А. В. Мелехов, А. И. Агаева, И. Г. Никитин // *Архивъ внутренней медицины*. – 2022. – Т. 12. – № 4. – С. 302-309.
37. Klok, F. A. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 / F. A. Klok, G. J. A. M. Boon, S. Barco [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – № 1.
38. Tran, V. T. Development and Validation of the Long Coronavirus Disease (COVID) Symptom and Impact Tools: A Set of Patient-Reported Instruments Constructed From Patients' Lived Experience / V. T. Tran, C. Riveros, Bc. D. S. Cleprier [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2022. – Vol. 74. – № 2. – P. 278-287.
39. Чучалин, А. Г. Вопросник для первичной самооценки здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию: Рекомендации Междисциплинарного совета экспертов по проведению скрининга симптомов постковидного периода при углубленной диспансеризации / А. Г. Чучалин, А. С. Аметов, Г. П. Арутюнов [и др.] // *Пульмонология*. – 2021. – Т. 31. – № 5. – С. 599-612.
40. Кассина, Д. В. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: значение для диагностики и прогноза COVID-19 / Д. В. Кассина, И. А. Василенко, А. С. Гурьев [и др.] // *Альманах клинической медицины*. – 2020. – Т. 48. – № 1. – С. 43-50.
41. Казимирский, А. Н. IgG activates neutrophil extracellular traps formation and modifies their structure / А. Н. Казимирский, Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2022. – Т. 174. – № 12. – С. 786-789.

42. Barnes, B. J. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes, J. M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2020. – Vol. 217. – № 6.
43. Bogoch, I. I. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel / I. I. Bogoch, A. Watts, A. Thomas-Bachli [et al.] // *Journal of Travel Medicine*. – 2020. – Vol. 27. – № 2. – P. 1-3.
44. Lu, H. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle / H. Lu, C. W. Stratton, Y. W. Tang // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92. – № 4. – P. 401-402.
45. Hui, D. S. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D. S. Hui, E. I Azhar, T. A. Madani [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 91. – P. 264.
46. Brugliera, L. Rehabilitation of COVID-19 patients / L. Brugliera, A. Spina, P. Castellazzi [et al.] // *Journal of rehabilitation medicine*. – 2020. – Vol. 52. – № 4.
47. Камкин, Е. Г. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 6 (24.04.2020). – URL: https://fdiworlddental.org/sites/default/files/2020-11/vremennye_metodicheskie_rekomendacii_-_profilaktika_diagnostika_i_lechenie_novoy_koronavirusnoy_infekcii_covid_-19.pdf (дата обращения: 30.05.2020). – Текст : электронный.
48. Редько, А. Д. Патологическая анатомия COVID-19 / А. Д. Редько, О. Д. Бунга // *Врач*. – 2024. – Т. 35. – № 2. – С. 47-54.
49. Самородская, И. В. Организационные и клинические проблемы диагностики COVID-19 на амбулаторном этапе / И. В. Самородская, В. Н. Ларина, К. Е. Назимкин, В. Г. Ларин // *Врач*. – 2020. – Т. 31. – № 5. – С. 23-29.
50. Yalçın-Çolak, N. Long-Term Symptoms and Quality of Life in Persons with COVID-19 / N. Yalçın-Çolak, Ç. Kader, Ş. Eren-Gök, A. Erbay // *Infectious Diseases & Clinical Microbiology*. – 2023. – Vol. 5. – № 3. – P. 212.
51. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 -

- PubMed. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/> (дата обращения: 18.01.2024). – Текст : электронный.
52. Мартынов, А. И. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» / А. И. Мартынов, А. В. Горелов, А. Г. Малявин [и др.] // Терапия. – 2022. – Т. 1 Приложен. – С. 1-147.
53. NICE & SIGN announce latest rapid Covid-19 guideline will address Long Covid - The ME Association. – URL: <https://meassociation.org.uk/2020/10/nice-sign-announce-latest-rapid-covid-19-guideline/> (дата обращения: 02.12.2024). – Текст : электронный.
54. Vaes, A. W. Care Dependency in Non-Hospitalized Patients with COVID-19 / A. W. Vaes, F. V. C. Machado, R. Meys [et al.] // Journal of clinical medicine. – 2020. – Vol. 9. – № 9. – P. 1-11.
55. Муромцева, Г. А. Доля лиц, перенесших COVID-19 в 2020-2022 годы в российской популяции (по данным исследования ЭССЕ-РФ3) / Г. А. Муромцева, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 9. – № 9. – С. 1-11.
56. Yang, J. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review / J. Yang, K. Markus, K. M. Andersen [et al.] // BMJ Open. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. e077886.
57. 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. Du [и др.] // Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – № 10229. – С. 1054-1062.
58. Забозлаев, Ф. Г. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф. Г. Забозлаев, Э. В. Кравченко, А. Р. Галлямова, Н. Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – Т. 1. – № 2. – С. 21-37.
59. Astuti, I. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response / I. Astuti, Ysrafil // Diabetes & metabolic syndrome. – 2020. – Vol. 14. – № 4. – P. 407-412.

60. Casas-Rojo, J. M. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry / J. M. Casas-Rojo, J. M. Antón-Santos, J. Millán-Núñez-Cortés [et al.] // *Revista Clínica Española (English Edition)*. – 2020. – Vol. 220. – № 8. – P. 480-494.
61. Shi, S. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 802-810.
62. Семакин, А. В. Качество жизни и психические расстройства в постковидном периоде (систематический обзор) / А. В. Семакин, С. В. Федосенко, В. А. Малиновский [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2024. – Т. 22. – № 4. – С. 188-200.
63. Фролова, В. И. Терапия астении: эффективность, проверенная временем / В. И. Фролова // *Терапия*. – 2024. – Т. 2. – С. 65-71.
64. Chen, C. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Chen, S. R. Haupt, L. Zimmermann [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 2022. – Vol. 226. – № 9. – P. 1593-1607.
65. Halpin, S. J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 2. – P. 1013-1022.
66. Бубнова, М. Г. Реабилитация после новой коронавирусной инфекции (COVID-19): принципы и подходы / М. Г. Бубнова, А. Л. Персиянова-Дуброва, Н. П. Лямина, Д. М. Аронов // *CardioСоматика*. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 6-14.
67. Ларина, В. Н. Влияние коронавирусной инфекции (COVID-19) на сердечно-сосудистую систему / В. Н. Ларина, М. Г. Головкин, В. Г. Ларин // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2020. – № 2. – С. 5-13.
68. Nagai, T. The biological significance of angiotensin-converting enzyme inhibition to combat kidney fibrosis / T. Nagai, K. Nitta, M. Kanasaki [et al.] // *Clinical and Experimental Nephrology*. – 2015. – Vol. 19. – № 1. – P. 65-74.

69. Позднякова, Д. Д. Реабилитационная программа постковидного синдрома с применением оксида азота и молекулярного водорода / Д. Д. Позднякова, Т. А. Бахарева, И. А. Баранова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т. 96. – № 3. – С. 260-265.
70. Лещенко, И. В. Респираторные нарушения при постковидном синдроме / И. В. Лещенко, Н. А. Эсаулова, Т. В. Глушкова, С. Н. Скорняков // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 3. – С. 203-209.
71. Чучалин, А. Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19 / А. Г. Чучалин // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – № 11. – С. 1333-1339.
72. Баймаканова, Г. Е. Клинико-морфологические особенности поражения легких в отдаленные сроки после перенесенного SARS-CoV-2 / Г. Е. Баймаканова, М. В. Самсонова, А. Л. Черняев [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2024. – Т. 96. – № 3. – С. 218-227.
73. Inciardi, R. M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy / R. M. Inciardi, M. Adamo, L. Lupi [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41. – № 19. – P. 1821-1829.
74. Bonow, R. O. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality / R. O. Bonow, G. C. Fonarow, P. T. O’Gara, C. W. Yancy // *JAMA Cardiology*. – 2020. – Vol. 5. – № 7. – P. 751-753.
75. Friedrich, M. G. What we (don’t) know about myocardial injury after COVID-19 / M. G. Friedrich, L. T. Cooper // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 19. – P. 1879-1882.
76. Шастин, А. С. Болезни системы кровообращения среди населения трудоспособного возраста в период эпидемии новой коронавирусной инфекции в Российской Федерации в 2020—2021 / А. С. Шастин, В. Г. Панов, В. Г. Газимова [и др.] // *Профилактическая Медицина*. – 2024. – Т. 27. – № 3. – С. 19-25.
77. Арутюнов, А. Г. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества / А. Г. Арутюнов, П. Сеферович, И. Г. Бакулин [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. –

№ 9. – С. 4694.

78. Ciceri, F. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis / F. Ciceri, L. Beretta, A. M. Scandroglio [et al.] // *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 22. – № 2. – P. 95-97.

79. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417-1418.

80. Magro, C. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases / C. Magro, J. J. Mulvey, D. Berlin [et al.] // *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13.

81. Zhang, Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 17. – P. 382.

82. Tang, N. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 1094-1099.

83. Klok, F. A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M. J. H. A. Kruip, N. J. M. van der Meer [et al.] // *Thrombosis research*. – 2020. – Vol. 191. – P. 145-147.

84. Подзолков, В. И. Сердечно-сосудистые предикторы течения постковидного периода: результаты когортного исследования / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, А. И. Тарзиманова [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 3. – С. 5632.

85. Чистякова, М. В. “Постковидный” синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 7. – С. 4485.

86. Thachil, J. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH. – 2020. – Vol. 18. – № 5. – P. 1023-1026.
87. Митрофанова, Л. Б. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19 / Л. Б. Митрофанова, И. А. Макаров, А. Л. Рунов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2022. – Т. 27. – № 7. – С. 4810.
88. Pan, L. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study / L. Pan, M. Mu, P. Yang [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. – 2020. – Vol. 115. – № 5. – P. 766-773.
89. Ивашкин, В. Т. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, О. Ю. Зольникова [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30. – № 3. – С. 7-13.
90. Маев, И. В. Заболевания желудочно-кишечного тракта в контексте инфекции COVID-19 / И. В. Маев, М. А. Осадчук // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 7. – С. 586-590.
91. Паценко, М. Б. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии / М. Б. Паценко, М. Д. Ардатская, А. А. Анучкин [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 12. – С. 1119-1127.
92. Садретдинова, Л. Д. Иммунологические маркеры у пациентов с гастроэнтерологическими проявлениями в различные периоды COVID-19 / Л. Д. Садретдинова, Х. Х. Ганцева, А. Ф. Иткулов, А. В. Тюрин // *Архивъ внутренней медицины*. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 154-160.
93. Маев, И. В. Заболевания печени на фоне суммирующих патологических факторов при коронавирусной инфекции / И. В. Маев, М. А. Осадчук // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – № 11. – С. 1326-1332.

94. loganathan, S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes / S. loganathan, M. Kuppusamy, W. Wankhar [et al.] // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2020. – Vol. 283. – P. 103548.
95. Щепанкевич, Л. А. Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт) / Л. А. Щепанкевич, И. Е. Архипов, В. В. Полянская [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2023. – Т. 17. – № 1. – С. 82-86.
96. Терновых, И. К. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 / И. К. Терновых, М. П. Топузова, А. Д. Чайковская [и др.] // *Трансляционная медицина*. – 2020. – Т. 7. – № 3. – С. 21-29.
97. Franceschi, C. The Aging Thyroid: A Reappraisal Within the Geroscience Integrated Perspective / C. Franceschi, R. Ostan, S. Mariotti [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2019. – Vol. 40. – № 5. – P. 1250-1270.
98. Ларина, В. Н. Тиреотоксикоз как осложнение перенесенной новой коронавирусной инфекции / В. Н. Ларина, А. А. Рыжих // *FOCUS Эндокринология*. – 2022. – Т. 11. – С. 24-29.
99. Агафонова, Т. Ю. Постковидный синдром: персистенция симптомов и факторы риска (продольное обсервационное исследование) / Т. Ю. Агафонова, Н. Н. Еловицова, О. В. Бронникова, Д. А. Голядинец // *Архивъ внутренней медицины*. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 108-115.
100. 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. K. Olsen [et al.] // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76. – № 4. – P. 405-407.
101. Николаев, Н. А. Исследование «МАРКИЗ»: скрининг постковидного синдрома с использованием анкеты выявления симптомов и факторов риска неинфекционных заболеваний / Н. А. Николаев, О. М. Драпкина, М. А. Ливзан [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2022. – Т. 21. – № 12. – С. 190-199.
102. Евстифеева, С. Е. Возрастные и гендерные характеристики поведенческих факторов риска и приверженности здоровому образу жизни у москвичей / С. Е. Евстифеева, А. В. Капустина, Е. Л. Никонов [и др.] // *Кардиоваскулярная*

- терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 5. – С. 2670.
103. Колесников, П. Е. Оценка связи синдрома усталости с уровнями ключевых маркеров воспаления и различными медицинскими вмешательствами у пациентов с long-COVID и post-COVID / П. Е. Колесников, А. А. Визель, А. Р. Абашев // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23. – № 1. – С. 15-20.
104. Ларина, В. Н. Индекс приверженности здоровому образу жизни как возможный индикатор более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и длительного восстановления / В. Н. Ларина, А. А. Рыжих // Терапия. – 2023. – Т. 9_2023. – С. 98-107.
105. D’Anneo, A. Multimodal Strategies to Fight Obesity: Research on Tailored Therapies Based on Natural and Synthetic Compounds for Prevention, Management and Treatment / A. D’Anneo, M. Lauricella // International Journal of Molecular Sciences 2023, Vol. 24, Page 10105. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – P. 10105.
106. Hamer, M. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK / M. Hamer, M. Kivimäki, C. R. Gale, G. D. Batty // Brain, behavior, and immunity. – 2020. – Vol. 87. – P. 184-187.
107. Шальнова, С. А. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения / С. А. Шальнова, С. А. Максимов, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 33-41.
108. Муканеева, Д. К. Ассоциация ограничительных мер, обусловленных пандемией COVID-19, с изменением физической активности взрослого населения России / Д. К. Муканеева, А. В. Концевая, А. А. Анциферова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 2938.
109. Шальнова, С. А. Интегральная оценка приверженности здоровому образу жизни как способ мониторинга эффективности профилактических мер / С. А. Шальнова, Ю. А. Баланова, А. Д. Деев [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21. – № 4. – С. 65-72.
110. Драпкина, О. М. Приверженность здоровому образу жизни в России по

- данным исследования ЭССЕ-РФ: есть ли «ковидный след»? / О. М. Драпкина, М. Б. Котова, С. А. Максимов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 8S. – С. 3788.
111. Бойцов, С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 3007.
112. Бубнова, М. Г. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, С. А. Бойцов // CardioSomatics. – 2016. – Т. 7. – № 1. – С. 5-50.
113. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 3786.
114. Барбараш, О. Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, В. В. Кашталап [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 4076.
115. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2S. – С. 1-157.
116. Салмаси, Ж. М. Нейтрофильные и моноцитарные экстраклеточные ловушки в диагностике постковидного синдрома / Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин, М. И. Панина [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 6. – № 2022(6). – С. 84-88.
117. Davis, H. E. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 38. – P. 1-70.
118. Venkatesan, P. NICE guideline on long COVID / P. Venkatesan // *The Lancet Respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 9. – № 2. – P. 129.
119. 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.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 2. – P. 258-263.
120. Dennis, A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID / A. Dennis, M. Wamil, S. Kapur [et al.] // *medRxiv*. – 2020. – P. 2020.10.14.20212555.
121. Notarte, K. I. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. I. Notarte, M. H. S. de Oliveira, P. J. Peligro [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 24.
122. Huerne, K. Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome / K. Huerne, K. B. Fillion, R. Grad [et al.] // *American Journal of Medicine Open*. – 2023. – Vol. 9. – P. 100033.
123. Asadi-Pooya, A. A. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study / A. A. Asadi-Pooya, A. Akbari, A. Emami [et al.] // *Iranian journal of medical sciences*. – 2021. – Vol. 46. – № 6. – P. 428-436.
124. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nature medicine*. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 601-615.
125. Moreno-Pérez, O. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study / O. Moreno-Pérez, E. Merino, J. M. Leon-Ramirez [et al.] // *The Journal of infection*. – 2021. – Vol. 82. – № 3. – P. 378-383.
126. Amenta, E. M. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification / E. M. Amenta, A. Spallone, M. C. Rodriguez-Barradas [et al.] // *Open forum infectious diseases*. – 2020. – Vol. 7. – № 12.
127. Varghese, J. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19 / J. Varghese, S. Sandmann, K. Ochs [et al.] // *Scientific Reports* 2021 11:1. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-8.
128. Нестерова, И. В. Интеграционный диагностический критерий, оценивающий тяжесть течения COVID-19 и риск возникновения постковидного синдрома / И. В. Нестерова, М. Г. Атажахова, В. А. Матушкина [и др.] // *Медицинская*

иммунология. – 2022. – Т. 26. – № 3. – С. 545-554.

129. Zuo, Y. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19 / Y. Zuo, M. Zuo, S. Yalavarthi [et al.] // *Journal of thrombosis and thrombolysis*. – 2021. – Vol. 51. – № 2. – P. 446-453.

130. Котова, Е. О. Нейтрофильные внеклеточные ловушки — перспективный маркер неблагоприятного прогноза у оперированных пациентов с инфекционным эндокардитом / Е. О. Котова, А. Ю. Моисеева, Ж. Д. Кобалава [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 29. – № 7. – С. 5624.

131. Jacobs, L. G. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection / L. G. Jacobs, E. G. Paleoudis, D. L. Di Bari [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15. – № 12.

132. Haberland, E. Seven Months after Mild COVID-19: A Single-Centre Controlled Follow-Up Study in the District of Constance (FSC19-KN) / E. Haberland, J. Haberland, S. Richter [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2022. – Vol. 2022.

133. Хабчабов, Р. Г. Оценка качества жизни и функционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, переболевших COVID-19 / Р. Г. Хабчабов, Э. Р. Махмудова, А. А. Абдуллаев [и др.] // *Актуальные проблемы медицины*. – 2021. – Т. 44. – № 4. – С. 373-382.

134. Harris, E. High Blood Pressure More Likely After COVID-19 Than Flu / E. Harris // *JAMA*. – 2023. – Vol. 330. – № 12. – P. 1127.


ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Памятка для пациента о важности реабилитационных мероприятий в постковидном периоде, разработана автором.



COVID-19



Covid-19 (COronaVirus Disease 2019) - заболевание, вызываемое SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2). Заболевание передается преимущественно воздушно-капельным путем, а также воздушно-пылевым и контактными путями. Передача инфекции происходит при кашле, чихании, рукопожатии и других видах контакта с инфицированными людьми.

Последствия Covid-19

- поражение дыхательной системы (пневмония)
- поражение сердечно-сосудистой системы (миокардит)
- нарушение свертываемости крови
- поражение желудочно-кишечного тракта (гастроэнтероколит)
- обострение хронических заболеваний
- поражение нервной системы (энцефалит, менингит)
- длительное сохранение слабости, снижение тонуса мышц, падения

Принципы здорового образа жизни

Рационального питания

соотношение - жиры:белки:углеводы - 1:1:4 в рационе питания
сокращение соли (менее 5 грамм в сутки), ненасыщенных жирных кислот <10% от суточной калорийности, заменить на полиненасыщенные жирные кислоты (оливковое масло холодного отжима, рыба 1-2 раза в неделю)
200 г и более фруктов и овощей в день (2-3 порции)
30-45 г пищевых волокон в день из цельнозерновых продуктов, овощей и фруктов

Личная гигиена

рациональный суточный режим и распорядок дня
сон не менее 7-8 часов
гигиена тела, одежды и обуви

Позитивные эмоции

освоить несложные техники релаксации
регулярно использовать отпуск

Отказ от вредных привычек (курение, алкоголь, вредные пристрастия)

Важно продолжать лечение хронических неинфекционных заболеваний и следовать рекомендациям лечащего врача.

Основные жалобы обусловлены респираторными симптомами, поэтому наиболее перспективными для реабилитации являются первые **2-3 месяца** после острого периода коронавирусной инфекции. Восстановление в пост-ковидном периоде должно начинаться как можно раньше.

Физическая активность


полезна ежедневная физическая нагрузка любого уровня (утренняя зарядка, ходьба, плавание, езда на велосипеде – по интересам и доступности), которая приносит удовольствие человеку
выбор уровня и вида физической нагрузки зависит от состояния здоровья и индивидуальных возможностей человека в настоящий момент, образа жизни, функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, мышечной систем

Закаливание

повышает устойчивость организма, улучшает работу иммунной системы, укрепляет иммунитет

Как я могу себе помочь?

Благоприятное воздействие ЛФК



- Улучшает состояние дыхательной мускулатуры**
 - Улучшает общее состояние, качество жизни
- Профилактика осложнений**
 - Улучшает циркуляцию крови в области грудной клетки
- Улучшает работу иммунной системы**
 - Укрепляет иммунитет
- Ускоряет выздоровление**
 - Способствует лучшему отхождению мокроты
- Улучшает вентиляцию легких**
 - Восстанавливает дыхательную функцию легких

Оптимальная длительность занятий 10-45 минут в день

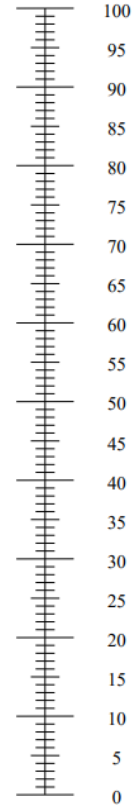
Приложение 2

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

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

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ =

Наилучшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить



Наихудшее
состояние здоровья,
которое можно себе
представить

Приложение 3

Опросник для определения физической активности

ФИО пациента (полностью): _____

Вспомните свою физическую нагрузку за последнюю неделю и ответьте на вопросы анкеты. При этом под интенсивной физической нагрузкой понимается та, которая длится более 10 мин и приводит к повышению пульса более, чем на 20% (плавание, бег, шейпинг и т.д.)

№ вопроса	Вопрос	Ответ	Баллы
1.	Сколько раз в неделю Вы занимаетесь интенсивной физической нагрузкой?	____ дней	= число дней
2.	Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	До 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1ч и более	0 1 3 5 7
3.	Сколько раз в неделю вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой	____ дней	= число дней
4.	Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	До 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
5.	Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	____ дней	= число дней
6.	Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?	До 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
7.	Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?	8 часов и более 7-8 ч 6-7 ч 5-6 ч 4-5 ч 3-4 ч 1-3 ч Менее 1 часа	0 1 2 3 4 5 6 7

Данный опросник может использоваться в эпидемиологических исследованиях для определения факторов, влияющих или связанных с физической активностью. Также он может применяться для оценки физической активности индивидуума в динамике. О гиподинамии свидетельствует сумма:

- для лиц молодого возраста, подростков – менее 21 баллов
- для лиц среднего возраста – менее 14 балла
- для лиц пожилого возраста – менее 7 баллов

Однако для оптимальной физической активности сумма баллов должна быть на 7 баллов и более превышать указанные границы.