



Реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и её влияние на сердечно-сосудистые конечные точки: propensity score matching анализ

Ласынова Г.Х.¹, Лакман И.А.², Гареева Д.Ф.¹, Агапитов А.А.², Садикова Л.Ф.², Сахаутдинов А.Р.³, Павлов В.Н.¹, Загидуллин Н.Ш.¹

В связи с большим количеством осложнений и снижением качества жизни после новой коронавирусной инфекции (COVID-19), актуальным является проведение физической и психологической реабилитации пациентов. Однако эффективность реабилитации в отношении конечных точек до сих пор не была показана. **Цель.** Определить эффективность разных вариантов проведения реабилитации у госпитализированных больных, перенесших COVID-19, на развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год после выписки.

Материал и методы. В одноцентровом нерандомизированном обсервационном исследовании было сформировано 3 группы пациентов после госпитализации с COVID-19: I — с телемедицинской реабилитацией (n=118), II — с реабилитацией в специализированном отделении (n=46) и III — без реабилитации (n=175). Через 1 год наблюдения проводилось сравнение между группами в отношении развития конечных точек: сердечно-сосудистой смертности, инфарктов миокарда, инсультов, тромбоэмболий лёгочной артерии, фибрилляции предсердий и сердечно-сосудистых госпитализаций. Для оптимизации различий между группами сравнения был использован propensity score matching анализ.

Результаты. Реабилитация после госпитализации больных с COVID-19 как в отделении больницы, так и дистанционная в течение 1 года способствует снижению частоты сердечно-сосудистых госпитализаций, дистанционная реабилитация уменьшает сердечно-сосудистую смертность.

Заключение. Оба варианта реабилитации уменьшают частоту сердечно-сосудистых госпитализаций по сравнению с её отсутствием.

Ключевые слова: COVID-19, реабилитация, конечные точки, смертность.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ "Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдаленных последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)" № 22-18-20123.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа; ²ФГБОУ ВО Уфимский университет науки и технологий, Уфа; ³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Ласынова Г.Х. — зав. отделением реабилитации клиники БГМУ, ORCID: 0000-0001-5193-2164, Лакман И.А. — к.т.н., зав. лабораторией исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9876-9202, Гареева Д.Ф. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-1874-8661, Агапитов А.А. — лаборант-исследователь, лаборатория исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0002-3618-2657, Садикова Л.Ф. — лаборант-исследователь, лаборатория исследования социально-экономических проблем регионов, ORCID: 0000-0001-9250-5548, Сахаутдинов А.Р. — соискатель кафедры инфекционных болезней медико-профилактического факультета, ORCID: 0009-0006-3709-3900, Павлов В.Н. — академик РАН, профессор, д.м.н., ректор БГМУ, ORCID: 0000-0003-2125-4897, Загидуллин Н.Ш.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): znaufal@mail.ru

ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, РДС — респираторный дистресс-синдром, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, PSM — propensity score matching.

Рукопись получена 28.09.2023

Рецензия получена 28.10.2023

Принята к публикации 29.11.2023



Для цитирования: Ласынова Г.Х., Лакман И.А., Гареева Д.Ф., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Сахаутдинов А.Р., Павлов В.Н., Загидуллин Н.Ш. Реабилитация пациентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и её влияние на сердечно-сосудистые конечные точки: propensity score matching анализ. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(4S):5630. doi:10.15829/1560-4071-2023-5630. EDN BVMKPK

Rehabilitation of COVID-19 convalescents and its impact on cardiovascular endpoints: propensity score matching analysis

Lasynova G. Kh.¹, Lakman I. A.², Gareeva D. F.¹, Agapitov A. A.², Sadikova L. F.², Sakhautdinov A. R.³, Pavlov V. N.¹, Zagidullin N. Sh.¹

Due to the large number of complications and decreased quality of life after coronavirus disease (COVID-19), physical and psychological rehabilitation of patients is relevant. However, the effectiveness of rehabilitation on endpoints has not yet been demonstrated.

Aim. To determine the effectiveness of different rehabilitation options in hospitalized patients with COVID-19 on the development of long-term adverse cardiovascular events 1 year after discharge.

Material and methods. In a single-center, non-randomized observational study, 3 groups of patients were formed after hospitalization with COVID-19: I — with telemedicine rehabilitation (n=118), II — with rehabilitation in a specialized department (n=46) and III — without rehabilitation (n=175). After 1-year follow-up, groups were compared regarding following endpoints: cardiovascular mortality, myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism, atrial fibrillation and cardiovascular hospitalization. Propensity score matching analysis was used to optimize differences between comparison groups.

Results. Rehabilitation after hospitalization of patients with COVID-19, both in the hospital and remotely for 1 year, helps to reduce cardiovascular hospitalization rate. In addition, remote rehabilitation reduces cardiovascular mortality.

Conclusion. Both rehabilitation options reduce the incidence of cardiovascular hospitalization compared to no rehabilitation.

Keywords: COVID-19, rehabilitation, endpoints, mortality.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation grant "Methodology for assessing the global economic burden of the disease, taking into account long-term consequences for the health and quality of life of the population (using the example of a coronavirus disease 2019)" № 22-18-20123.

¹Bashkir State Medical University, Ufa; ²Ufa University of Science and Technology, Ufa; ³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Lasynova G. Kh. ORCID: 0000-0001-5193-2164, Lakman I. A. ORCID: 0000-0001-9876-9202, Gareeva D. F. ORCID: 0000-0002-1874-8661, Agapitov A. A. ORCID: 0000-0002-3618-2657, Sadikova L. F. ORCID: 0000-0001-9250-5548, Sakhautdinov A. R. ORCID: 0009-0006-3709-3900, Pavlov V. N. ORCID: 0000-0003-2125-4897, Zagidullin N. Sh.* ORCID: 0000-0003-2386-6707.

*Corresponding author: znauaf@mail.ru

Received: 28.09.2023 Revision Received: 28.10.2023 Accepted: 29.11.2023

For citation: Lasynova G. Kh., Lakman I. A., Gareeva D. F., Agapitov A. A., Sadikova L. F., Sakhautdinov A. R., Pavlov V. N., Zagidullin N. Sh. Rehabilitation of COVID-19 convalescents and its impact on cardiovascular endpoints: propensity score matching analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(4S):5630. doi:10.15829/1560-4071-2023-5630. EDN BVMKPQ

Ключевые моменты

- Показано влияние наличия/отсутствия реабилитации у пациентов после госпитализации с COVID-19-ассоциированной пневмонией на кардиоваскулярные конечные точки через 1 год.
- Дистанционная реабилитация после COVID-19 уменьшает риск сердечно-сосудистой смертности через 1 год, но не влияет на частоту других конечных точек.
- Оба варианта реабилитации уменьшают частоту сердечно-сосудистых госпитализаций по сравнению с её отсутствием.

Key messages

- The effect of rehabilitation in patients after hospitalization with COVID-19 pneumonia on cardiovascular endpoints after 1 year was shown.
- Telerehabilitation after COVID-19 reduces the risk of cardiovascular mortality after 1 year, but does not affect the incidence of other endpoints.
- Both rehabilitation options reduce the incidence of cardiovascular hospitalization compared with no rehabilitation.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к значительному росту заболеваемости, снижению качества жизни и долгосрочным последствиям для здоровья человека. Медицинскую реабилитацию пациентов с COVID-19 рекомендуется начинать уже в условиях отделений интенсивной терапии при достижении стабилизации состояния пациента и продолжать после завершения лечения в стационаре в домашних условиях¹. Наиболее перспективными для респираторной реабилитации являются первые два месяца после острого периода COVID-19 в период так называемого терапевтического окна [1]. Также, учитывая распространенность COVID-19, продолжительность лечения в специализированном стационаре, длительное вирусоносительство и выраженное снижение функций организма, значительно ограничивающее активность и участие пациента с COVID-19, рекомендуется, на сколько возможно, проводить мероприятия по медицинской реабилитации дистанционно с использованием телемедицинских технологий [2].

Медицинская реабилитация направлена на восстановление функций внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода тканями, органами и системами, восстановление толерантности к нагрузкам, психоэмоциональной стабильности, повседневной активности и участия [3]. Индивидуальная программа медицинской реабилитации должна учитывать

все меры первичной и вторичной профилактики тромбозов и тромбоэмболий, регресса клинической симптоматики пневмонии, проявлений нарушения функций сердца, головного мозга, почек и других органов². При этом возникает вопрос об оценке эффективности программ реабилитации, проводимых в различных форматах, в т.ч. на кардиоваскулярные конечные точки (сердечно-сосудистые смерти, инфаркты миокарда (ИМ), инсульты и сердечно-сосудистые госпитализации).

Цель исследования: определение эффективности разных вариантов проведения реабилитации у госпитализированных больных, перенесших COVID-19, на развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий через 1 год после выписки.

Материал и методы

В ретроспективном обсервационном неконтролируемом продольном исследовании по типу "случай-контроль" были сформированы три группы пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней и тяжелой формами, с площадью поражения легких 8-80%: две основные группы с двумя вариантами воздействия (реабилитацией) и одна группа контроля. I группа — 118 пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию дистанционно с применением телемедицинских технологий до 14 дней после выписки из инфекционного госпиталя, II группа — 46 пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию стационарно с применением аппаратов для кинезио-

¹ Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 8 (03.09.2020) (утв. Минздравом России). С. 1-18, 84-95.

² Временные методические рекомендации Союза Реабилитологов России "Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 2 (31.07.2020).

терапии до 30 дней после выписки из инфекционно-го госпиталя, и III группа — 175 отказавшихся пациентов, не проходивших медицинскую реабилитацию после выписки из инфекционного госпиталя.

В исследование включили 118 пациентов, обратившихся в первые 14 дней после выписки из инфекционного госпиталя на дистанционную реабилитацию (группа I). В данной группе пациенты определялись в группу лечебной физкультуры: индивидуальная, группа с облегченным комплексом лечебной физкультуры (продолжительностью 25 мин, малой интенсивности) или группа со стандартным комплексом лечебной физкультуры (продолжительностью 40 мин, средней интенсивности). Пациентов инструктировали и устанавливали на их телефоны мобильные приложения WhatsApp и ZOOM, затем добавляли их в WhatsApp группу с членами мультидисциплинарной реабилитационной бригады. По расписанию в группу отправляли приглашение на занятие в ZOOM, пациенты подключались в свои группы лечебной физкультуры, инструктор-методист проводил занятие под контролем видеосвязи. На выходные в WhatsApp группу размещали видеоуроки для самостоятельных занятий по основному комплексу дыхательной гимнастики и короткий комплекс дыхательной гимнастики для повторений 3-5 раз в день (продолжительностью 10 мин, плотностью 60%, количество повторений 6-10 раз, темп медленный, режим двигательной активности — 2а-2б (адаптация к постепенной вертикализации, положение сидя, стоя)).

Вторая группа — 46 пациентов, проходивших медицинскую реабилитацию в условиях дневного стационара в период 14-30 дней после вписки из инфекционного госпиталя. Пациентов делили на 2 группы по состоянию пациента: первая группа — плотность 60-65%, темп медленный, количество повторений 6-8 раз, режим двигательной активности — 3а (шадающий), и вторая группа — плотность 70-80%, темп медленный, средний; количество повторений 10-15, режим двигательной активности — 3б (шадающе-тренирующий). Также использовали механотерапию — в качестве базисного метода комплексной дыхательной реабилитации применялись велотренажер и кинезотерапия с помощью физиотерапевтического комплекса "ОРМЕД" ("Орбита", г. Уфа). В состав комплекса входили роботизированный кинезотерапевтический аппарат "ОРМЕД — Кинезо" и бесконтактная гидромассажная ванна "ОРМЕД — Акварелакс". Средний курс медицинской реабилитации после выписки из стационара составил 14 дней, далее пациенты продолжали самостоятельно реабилитацию ежедневно в среднем 2-3 мес.: дыхательную гимнастику и аэробные упражнения, силовые тренировки разной интенсивности, психологическую поддержку.

Исследование проводилось на базе Клиники Башкирского государственного медицинского уни-

верситета. По результатам телефонного опроса и анализа данных электронной системы регистрации событий Promed были получены отдаленные результаты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и выживаемости после выписки из инфекционного госпиталя. Конечные точки оценивались через 12 мес. после выписки из инфекционного госпиталя. В качестве конечных точек, отслеживаемых в период до года после госпитализации, рассматривались: сердечно-сосудистая смерть пациента, острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердия, тромбоэмболия легочной артерии, госпитализация и отдельно сердечно-сосудистая госпитализация.

Для оценки достоверности влияния реабилитации, в т.ч. в различных форматах ее проведения, использовалась следующая схема псевдорандомизационного анализа (Propensity score matching, PSM).

На первом этапе определялись кандидаты в конфаундеры, признаки, из-за которых возможно смещение в исследуемых группах. Для этого определяли попарные межгрупповые различия, используя для непрерывных и частотных признаков соответственно тест Краскелла-Уоллиса и тест "хи-квадрат" с поправкой на правдоподобие или поправкой Йейтса. В качестве кандидатов в конфаундеры рассматривались демографические признаки (пол, возраст), индекс массы тела, наличие сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, перенесенный ИМ, перенесенный инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)), особенности госпитализации по поводу COVID-19 (продолжительность госпитализации в днях, наличие респираторного дистресс-синдрома (РДС), перевод больного на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ)/неинвазивную вентиляцию лёгких (НИВЛ)). Считали, что фактор может рассматриваться в качестве конфаундера в случае, если различия статистически значимы при уровне $p < 0,1$.

На втором этапе строили уравнения логистической регрессии, где в качестве целевой переменной рассматривали случай попадания/непопадания пациента в группу, а в качестве признаков влияния рассматривались отобранные на предыдущем этапе кандидаты в конфаундеры. Считали, что признак, кандидат в конфаундеры, действительно им являлся, если коэффициент при нём уравнения регрессии статистически значимо отличался от нуля при $p < 0,05$. Строили следующие варианты логистических регрессий для отбора в группы: в I или во II, в I или в III, в III или во II, в I и II или в III.

На третьем этапе проводилась непосредственно сама процедура PSM. Для этого на основании результатов логистической регрессии рассчитывали PS-индекс ("индекс склонности" попадания пациента

Таблица 1

Сравнение характеристик исследуемых групп по возрасту и сроку госпитализации
(Me — медиана, Q₁ — первая квартиль, Q₃ — третья квартиль)

Параметр	I дистант (основная), Me (Q ₁ ;Q ₃)	II отделение (основная), Me (Q ₁ ;Q ₃)	III (контроль), Me (Q ₁ ;Q ₃)	p-уровень различий согласно критерию Краскелла-Уоллиса
n	118	46	175	
Возраст, лет	57 (48;63)	48 (29;60)	56,5 (47;63)	p=0,114
Продолжительность госпитализации, дней	11 (9;14)	10 (8;11,75)	10 (8;12)	p=0,658
Поражения легких (по КТ), %	40 (28;52)	40 (34,5;49,5)	40 (28;48)	p=0,222

Сокращение: КТ — компьютерная томография.

в определенную группу), и удаляли из групп пациентов с высоким индексом таким образом, чтобы группы становились сбалансированными и отсутствовали бы признаки, по которым выборки различались. В качестве метода сопоставления (мэтчинга) пар пациентов из двух выборок использовали метод ближайшего соседа. Здесь следует отметить, что при сопоставлении I и III групп, II и III групп, I+II и III групп использовали для оценки эффекта средний эффект воздействия фактора на объекты основной группы ("average treatment effect for the treated" — ATT), а для сопоставления I и II групп — средний эффект воздействия фактора ("average treatment effect" — ATE), т.к. здесь обе группы являются основными. Качество проведения процедуры псевдорандомизации контролировали по вариационному соотношению для значений конфаундера до и после рандомизации. В случае, если сбалансированность выборок после псевдорандомизации увеличивалась, то вариационное соотношение заметно уменьшалось.

На четвертом этапе после процедуры псевдорандомизации в новых сформированных выборках оценивали статистическую значимость в различии частоты конечных точек. Для этого использовали критерий "хи-квадрат", в т.ч. с поправкой на правдоподобие при редких частотах и с поправкой Йейтса, если в одной из групп сравнения признаков не наблюдается вовсе. Считали, что различия статистически значимы, если $p < 0,1$.

Для проведения PSM анализа использовали библиотеку "MatchIt" среды статистического моделирования R.

Результаты

В таблице 1 представлено сравнение возраста и продолжительности госпитализации пациентов в 3-х группах. Анализ различий между сформированными группами показал, что пациенты в группе проходивших медицинскую реабилитацию стационарно, в т.ч. с применением аппаратов для кинезиотерапии, были моложе: медианный возраст был 48 лет против медианных возрастов 57 и 56,5 лет в двух других исследуемых группах. Однако, согласно тесту Краскелла-

Уоллиса, такие различия не были значимы ($p > 0,1$), за счет того, что межквартильный размах во II группе был очень большой. Различий в сроках госпитализации по поводу COVID-19 в обследуемых группах не наблюдалось ($p > 0,5$): медианная продолжительность госпитализации была 10-11 дней.

Медиана объема поражения лёгких во всех трех группах составила 40%, при этом межквартильные размахи отличались (для II группы было небольшое смещение вправо), однако согласно критерию Краскелла-Уоллиса статистических различий по этому показателю не наблюдалось ($p > 0,2$) (табл. 1). При парном сравнении распределения степени тяжести по классификации рекомендаций Минздрава России в группах различий выявлено не было ($p > 0,2$, табл. 2). Соответственно, данные признаки, отвечающие за течение заболевания, в качестве кандидатов в конфаундеры не рассматривались.

При попарном межгрупповом сравнении I, II и III групп и I+II против III группы не было выявлено статистически значимых различий в гендерной принадлежности пациентов ($p > 0,2$), в наличии сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия ($p > 0,2$), сахарный диабет ($p > 0,2$), хроническая болезнь почек ($p > 0,5$), ишемическая болезнь сердца ($p > 0,5$), хроническая сердечная недостаточность ($p > 0,6$), в перенесенных в анамнезе ИМ ($p > 0,3$) и инсульте ($p > 0,5$), таблица 2. Что касается ХОБЛ, то различия при уровнях $p < 0,05$ и $p < 0,1$ были значимы при сравнении II и III групп и I+II и III групп, соответственно. Статистически значимые различия в группах были по показателю РДС: у пациентов I группы синдром статистически значимо был чаще по сравнению с пациентами II ($p < 0,1$) и III групп ($p < 0,001$). Также среди пациентов I группы чаще наблюдался перевод на ИВЛ/НИВЛ в период госпитализации ($p < 0,1$), но следует отметить, что все пациенты, переведенные на инвазивную и неинвазивную вентиляцию легких, имели РДС. Таким образом, можно сделать вывод, что реабилитируемые в группе дистанционной реабилитации (I) имели в анамнезе более тяжелое течение COVID-19 по сравнению с пациентами,

Таблица 2

Сравнение характеристик исследуемых групп по полу и сопутствующим заболеваниям (абсолютная частота, %)

Параметр	I (основная)	II (основная)	III (контроль)	p ₁ — сравнение I и II, p ₂ — сравнение II и III, p ₃ — сравнение I и III, p ₄ — сравнение I+II и III
n	118	46	175	
Пол, м/ж (%)	53/65 (44,9/55,1)	18/28 (39,1/60,9)	85/90 (48,6/51,4)	p ₁ =0,502, p ₂ =0,254, p ₃ =0,539, p ₄ =0,330
АГ, n (%)	48 (40,7)	17 (37)	60 (34,3)	p ₁ =0,662, p ₂ =0,736, p ₃ =0,266, p ₄ =0,308
СД, n (%)	10 (8,5)	7 (15,2)	20 (11,4)	p ₁ =0,204, p ₂ =0,486, p ₃ =0,414, p ₄ =0,754
ХБП, n (%)	5 (4,2)	3 (6,5)	8 (4,6)	p ₁ =0,542, p ₂ =0,589, p ₃ =0,892, p ₄ =0,895
ХСН, n (%)	10 (8,5)	3 (6,5)	13 (7,4)	p ₁ =0,678, p ₂ =0,833, p ₃ =0,745, p ₄ =0,864
ИБС, n (%)	5 (4,2)	3 (6,5)	8 (4,6)	p ₁ =0,542, p ₂ =0,589, p ₃ =0,892, p ₄ =0,895
ХОБЛ, n (%)	5 (4,2)	4 (8,7)	3 (1,7)	p ₁ =0,261, p ₂ =0,017**, p ₃ =0,194, p ₄ =0,061*
Перенесенный ИМ, n (%)	2 (1,7)	2 (4,3)	3 (1,7)	p ₁ =0,349#, p ₂ =0,324#, p ₃ =0,990#, p ₄ =0,640
Перенесенный инсульт, n (%)	1 (0,8)	1 (2,2)	2 (1,1)	p ₁ =0,510#, p ₂ =0,612#, p ₃ =0,804#, p ₄ =0,948#
ИВЛ, n (%)	1 (0,8)	0	0	p ₁ =0,625 ^Δ , p ₂ =1,0, p ₃ =0,843 ^Δ , p ₄ =0,975 ^Δ
НИВЛ, n (%)	3 (2,5)	2 (4,3)	0	p ₁ =0,560#, p ₂ =0,058 ^{Δ,*} , p ₃ =0,127 ^Δ , p ₄ =0,061 ^{Δ,*}
РДС, n (%)	14 (11,9)	2	4 (2,3)	p ₁ =0,100 ^{*,*} , p ₂ =0,470#, p ₃ <0,001 ^{*,****} , p ₄ =0,003 ^{*,***}
Степень тяжести по классификации Минздрава России (тяжелое/средне-тяжелое течение)	102 (86,4)/16 (13,6)	40 (87)/6 (13)	155 (88,6)/20 (11,4)	p ₁ =0,931, p ₂ =0,763, p ₃ =0,586, p ₄ =0,580

Примечание: ^Δ — рассчитано с поправкой Йейтса, # — рассчитано с поправкой на правдоподобие, *, **, ***, **** — различия статистически значимы при p<0,1, p<0,05, p<0,01, p<0,001, соответственно.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, НИВЛ — неинвазивная вентиляция лёгких, РДС — респираторный дистресс-синдром, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Результаты оценки логистических регрессий с учетом отобранных конфаундеров

	Конфаундер	Коэффициент ±SE	p-уровень
I и II группы	Свободный член	-1,519±0,164	<0,001***
	РДС	0,826±0,501	0,099
II и III группы	Свободный член	-0,879±0,179	<0,001***
	ХОБЛ	-0,826±0,441	0,061
I и III группы	Свободный член	0,639±0,120	<0,001***
	РДС	-1,652±0,596	0,006**
I+II и III группы	Свободный член	0,838±0,116	<0,001***
	РДС	-1,444±0,521	0,006**

Примечание: **, *** — различия статистически значимы при p<0,05, p<0,01, соответственно.

Сокращения: РДС — респираторный дистресс-синдром, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

проходящими реабилитацию стационарно, или во все её не проходящими.

Как видно из проведенного анализа основной ковариатой реабилитируемых, из-за которой возможно получение смещения в оценках эффективности программы реабилитации с точки зрения возникновения неблагоприятных конечных точек в отдаленном периоде, может быть наличие РДС. В результате для проведения псевдорандомизации были оценены уравнения логистической регрессии, где в каче-

Таблица 4

Оценка качества псевдорандомизации методом PSM

	Конфаундер	Вариационное соотношение	
		До PSM	После PSM
I и II группы	Есть/нет РДС	0,494	0,432
II и III группы	Есть/нет ХОБЛ	2,211	1,0
I и III группы	Есть/нет РДС	0,224	0,0
I+II и III группы	Есть/нет РДС	0,273	0,0

Сокращения: РДС — респираторный дистресс-синдром, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, PSM — propensity score matching.

стве конфаундера для попадания в группы I или II, в группы I или III и в группы I+II или III рассматривался признак РДС, а в группы II или III — признак ХОБЛ. Результаты оценивания в виде коэффициента при конфаундере ± стандартная ошибка (SE) и соответствующий p-уровень приведены в таблице 3.

Из результатов оценки логистических регрессий для "склонности попадания" пациента в определенную группу видно, что истинным конфаундером, обеспечивающим смещения в группах, является признак наличия РДС (p<0,001 для I и III группы и для I+II и III группы). Для этих групп при процедуре непосредственно мэтчинга (сопоставления пар наблюдений в разных группах) при проведении псевдорандомизации вариационное соотношение различий уменьшилось до нуля (табл. 4), что позволяет полу-

Таблица 5

Сравнение частот появления неблагоприятных конечных точек в исследуемых группах после PSM-анализа

Конечная точка	I _{PSM} и II группы, p-уровень	II и III _{PSM1} группы, p-уровень	I и III _{PSM2} группы, p-уровень	I+II и III _{PSM3} группы, p-уровень
n после PSM	46/46	46/46	118/118	164/164
Сердечно-сосудистая смерть	0/1 (2,2%), p=0,999 ^Δ	1 (2,2%)/0, p=0,999 ^Δ	0/3 (2,5%), p=0,086 ^{Δ,*}	1 (0,6%)/4 (2,4%), p=0,163 [#]
ОИМ	1 (2,2%)/1 (2,2%)	1 (2,2%)/2 (4,3%), p=0,579 [#]	1 (0,8%)/1 (0,8%)	2 (1,2%)/3 (1,8%), p=0,653
ОНМК	0/1 (2,2%), p=0,999 ^Δ	1 (2,2%)/2 (4,3%), p=0,579 [#]	1 (0,8%)/0, p=0,999 ^Δ	2 (1,2%)/2 (1,2%)
ФП	0/0	1(2,2%)/0, p=0,999 ^Δ	0/0	1 (0,6%)/1 (0,6%)
ТЭЛА	0/0	0/0	0/0	0/0
Госпитализация	12 (26,1%)/7 (15,2%), p=0,198	7 (15,2%)/13 (28,3%), p=0,130	22 (18,6%)/19 (16,1%), p=0,606	29 (17,7%)/26 (15,9%), p=0,658
Сердечно-сосудистая госпитализация	4 (8,7%)/3 (6,5%), p=0,246	3 (6,5%)/9 (19,6%), p=0,064 [*]	8(6,8%)/9 (7,6%), p=0,802	11 (6,7%)/21 (12,8%), p=0,063 [*]

Примечание: ^Δ — рассчитано с поправкой Йейтса, [#] — рассчитано с поправкой на правдоподобие, ^{*} — различия статистически значимы при p<0,1.

Сокращения: ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, PSM — propensity score matching.

чить достоверные оценки при сравнении по конечным точкам. Для групп I и II, II и III вариационное соотношение также после псевдорандомизации существенно сократилось (табл. 4).

В результате проведения процедуры псевдорандомизации исходные выборки были усечены за счет отсева наблюдений, из-за которых группы были не сбалансированы. Так, при сравнении I группы со II она была сокращена до I_{PSM} объемом 46 наблюдений, III группа была преобразована при сравнении со II группой в группу III_{PSM1} (n=46), при сравнении с I группой в группу III_{PSM2} (n=118), при сравнении с I+II группой в группу III_{PSM3} (n=164).

Подсчёт конечных точек при сравнении сбалансированных после псевдорандомизации групп проводился через год после госпитализации и представлен в таблице 5. Как видно, при уровне значимости p<0,1 было статистически значимо меньше сердечно-сосудистых смертей в группе, где проводилась реабилитация с применением телемедицинских технологий, по сравнению с группой пациентов без реабилитации и статистически значимо меньше было сердечно-сосудистых госпитализаций в группе, где применялась реабилитация в стационаре по сравнению с группой пациентов, отказавшихся от реабилитации. В целом в группах реабилитируемых статистически меньше было сердечно-сосудистых госпитализаций по сравнению с пациентами, не проходящими реабилитацию после госпитализации с COVID-19 (p<0,1).

Обсуждение

В ряде исследований была показана высокая частота сердечно-сосудистых осложнений после COVID-19 [4, 5]. С начала пандемии была показана высокая актуальность проведения реабилитации у пациентов с COVID-19, в особенности у госпитализированных пациентов средне-тяжелой степени тяже-

сти. Стали появляться международные и российские рекомендации, в которых описывалась длительность, методология и показания к респираторной и другой реабилитации. Однако до сих пор отсутствовали оригинальные исследования, направленные на оценку эффективности реабилитации в отдаленном периоде в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в частности смертей, развития инсультов, инфарктов и госпитализаций.

В нашем нерандомизированном неконтролируемом исследовании у госпитализированных больных с COVID-19 были сформированы 3 группы: с помощью телемедицинских технологий, реабилитация в условиях отделения реабилитации и пациенты, отказавшиеся от реабилитации. При оценке эффективности методов реабилитации возникает проблема смещённого отбора в группы реабилитируемых, обусловленная отсутствием рандомизации при формировании групп. В основном, в отделение реабилитации попадали более "тяжелые" пациенты, чем отказавшиеся от реабилитации. В связи с этим простое статистическое сравнение отдаленных событий в группах реабилитируемых и нереабилитируемых было некорректным. Одним из методов, позволяющих получить достоверные оценки при сравнении в таких группах, является проведение процедуры предварительной псевдорандомизации. Данный метод стал особенно часто применяться в последнее время, например, в работе, рассматривающей возможности улучшения результатов кардиореабилитации за счет применения мобильных технологий, применяется метод псевдорандомизации — PSM [6]. Также данный метод используют авторы для оценки достоверности влияния легочной реабилитации на переносимость физической нагрузки и иммунологию через 6 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 [7].

В нашем исследовании после применения вышеуказанного Propensity Score Analysis было показано,

что при госпитализации пациентов с COVID-19 после выписки из стационара в течение 1 года имелось различие между частотой смертей между 1 и 3 группами. Также при сравнении группы реабилитации (стационарной и телемедицинской) и отсутствии реабилитации показало снижение частоты сердечно-сосудистой госпитализации при проведении реабилитации.

Наши результаты подтверждаются рядом исследований по реабилитации у больных с COVID-19. Так, da Silva Vieira AG, et al. (2022) на почти 3000 пациентов показали, что телереабилитация, включая респираторные занятия, способна улучшить переносимость физической нагрузки, одышку, физический компонент качества жизни и не увеличивает количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [8].

В метаанализе Huang J, et al. (2022) было показано, что телемедицинская реабилитация способна улучшать одышку, силу мышц конечностей, функциональную способность и уменьшать частоту депрессии [9]. В другом исследовании было показано, что у пациентов с средне-легким ковидом аэробная физическая реабилитация уменьшает степень тяжести заболевания и способствует повышению качества жизни [10]. И, наконец, наши результаты по снижению смертности коррелируют с результатами систематического анализа на 1200 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и COVID-19 [11], в кото-

ром было показано снижение смертности и частоты регоспитализаций в стационар в течение 4 мес. после заболевания. В нашей когорте >50% пациентов имели сердечно-сосудистые заболевания.

Ограничения исследования. Размер выборок был относительно небольшим и у всех пациентов был вариант (штамм) вируса Альфа. Кроме того, имелись различия между группами анализа, которые, впрочем, были скорректированы посредством выполнения PSM анализа. С учетом данного факта критерием достоверности было выбрано $p < 0,1$.

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что проведение краткосрочной постковидной реабилитации после выписки из стационара уменьшает сердечно-сосудистую смертность. Кроме того, программы телереабилитации способствуют уменьшению частоты сердечно-сосудистых госпитализаций у пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ "Методика оценки глобального экономического бремени болезни с учетом отдалённых последствий для здоровья и качества жизни населения (на примере новой коронавирусной инфекции)" № 22-18-20123.

Литература/References

- Li YC, Bai WZ, Tsutoimi Hashikawa. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Med Virol.* 2020;92(6):552-5. doi:10.1002/jmv.25728.
- Santana AV, Fontana AD, Pitta F. Pulmonary rehabilitation after COVID-19. *J Bras Pneumol.* 2021;47(1):e20210034. doi:10.36416/1806-3756/e20210034.
- Levy J, Leotard A, Lawrence C, et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(4):376-8. doi:10.1016/j.rehab.2020.04.002.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;7(10):022-01689.
- Motloch LJ, Jirak P, Mirna M, et al. Early antithrombotic post-discharge therapy using prophylactic DOAC or dipyridamole improves long-term survival and cardiovascular outcomes in hospitalized COVID-19 survivors. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:916156. doi:10.3389/fcvm.2022.916156.
- Imran TF, Wang N, Zombeck S, Balady GJ. Mobile Technology Improves Adherence to Cardiac Rehabilitation: A Propensity Score-Matched Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15):e020482. doi:10.1161/JAHA.120.020482.
- Dun Y, Liu C, Ripley-Gonzalez JW, et al. Six-month outcomes and effect of pulmonary rehabilitation among patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study. *Ann Med.* 2021;53(1):2099-109. doi:10.1080/07853890.2021.2001043.
- Vieira AGDS, Pinto ACPN, Garcia BMSP, et al. Telerehabilitation improves physical function and reduces dyspnoea in people with COVID-19 and post-COVID-19 conditions: a systematic review. *J Physiother.* 2022;68(2):90-8. doi:10.1016/j.jphys.2022.03.011.
- Huang J, Fan Y, Zhao K, et al. Do patients with and survivors of COVID-19 benefit from telerehabilitation? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Public Health.* 2022;10:954754. doi:10.3389/fpubh.2022.954754.
- Mohamed AA, Alawna M. The effect of aerobic exercise on immune biomarkers and symptoms severity and progression in patients with COVID-19: A randomized control trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2021;28:425-32. doi:10.1016/j.jbmt.2021.07.012.
- Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, et al. Exercise rehabilitation associates with lower mortality and hospitalisation in cardiovascular disease patients with COVID-19. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(1):e32-e34. doi:10.1093/eurjpc/zwaa135.