

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

УДК 615.8:614.2:616.98:578.834COVID19]-084-07

КОВАЛЕНКО В'ЯЧЕСЛАВ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ

**РАННЯ ФІЗИЧНА РЕАБІЛІТАЦІЯ В УМОВАХ ВІДДІЛЕННЯ
ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЯК МЕТОД ПРОФІЛАКТИКИ ПОСТ-
КОВІДНОГО СИНДРОМУ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В.О. Коваленко

Науковий керівник – Кучин Юрій Леонідович, доктор медичних наук,
професор, член-кореспондент НАМН України

Київ 2024

АНОТАЦІЯ

Коваленко В.О. Рання фізична реабілітація в умовах ВІТ як метод профілактики пост-ковідного синдрому. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2024.

Зміст анотації

Дана дисертаційна робота присвячена проблемі довгострокових наслідків перенесеної коронавірусної хвороби та перебування у ВІТ, що можуть проявлятися суттєвими порушеннями фізичного, ментального та когнітивного здоров'я пацієнтів. Важливим аспектом лікування даних пацієнтів є використання фізичної реабілітації у гострій фазі захворювання.

Метою даної роботи є удосконалення підходів до фізичної реабілітації у ВІТ, а саме визначення оптимальної кількості занять на добу шляхом аналізу її впливу на фізичні, ментальні, когнітивні показники, тривалість госпіталізації, а також загальні прояви постковідного синдрому у пацієнтів, що потребували лікування у ВІТ.

Завдання дослідження:

1. Дослідити тенденції застосування та вплив ранньої фізичної реабілітації у ВІТ на прояви постковідного синдрому у пацієнтів, що мали тяжкий перебіг COVID-19.

2. Визначити та порівняти вплив стандартного та розширеного режимів ранньої фізичної реабілітації у ВІТ на показники фізичного функціонального статусу (здатність до самообслуговування, базову рухливість, найвищий рівень мобільності) пацієнтів.

3. Порівняти вплив стандартного та розширеного режимів реабілітації у ВІТ на ментальний і когнітивний статус пацієнтів.

4. Оцінити вплив стандартного та розширеного режимів реабілітації на вираженість проявів постковідного синдрому (за шкалою PCFS) на першому тижні після виписки та через 4-6 тижнів після виписки зі стаціонару.

5. Оцінити вплив режиму реабілітації у ВІТ на тривалість перебування у ВІТ та загальну тривалість госпіталізації пацієнтів.

6. На основі отриманих результатів розробити практичні рекомендації щодо застосування ранньої фізичної реабілітації в умовах ВІТ для профілактики та полегшення проявів постковідного синдрому.

Проведене дослідження за характером було проспективним когортим. У дослідженні брали участь пацієнти, що проходили лікування у ВІТ з приводу дихальної недостатності спричиненої ГРДС на фоні коронавірусної інфекції. Для включення пацієнтів у дослідження нами використовувалися наступні критерії:

- вік від 18 років;
- підтверджений полімеразною ланцюговою реакцією діагноз COVID-19;
- госпіталізація у ВІТ по причині дихальної недостатності на фоні ГРДС.

Критеріями виключення були:

- попередні захворювання опорно-рухового апарату, що обмежують рухливість;
- неврологічні захворювання, що обмежують рухливість;
- наявність онкологічних захворювань;
- смерть пацієнта або переведення до іншого закладу охорони здоров'я;
- відмова пацієнта від участі.

У дослідженні взяли участь 102 пацієнти. Середній вік склав $56,82 \pm 13,19$ років. За статтю розподіл був наступним: жінки - 33 особи (32%), чоловіки - 69 осіб (68%).

Найбільш поширеними супутніми захворюваннями серед пацієнтів була: Артеріальна гіпертензія – 64 пацієнта (63%); Цукровий діабет – 37 пацієнтів (36%); Хронічна хвороба нирок - 21 пацієнт (21%). Всі пацієнти, що увійшли у дослідження мали виражену кисневу залежність $SpO_2 < 90\%$ та потребували неінвазивної ШВЛ.

Пацієнтів було розподілено на 2 групи по 51 людині у кожній у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу. У групі 1 проводилось одне заняття з реабілітологом на добу (стандартна режим реабілітації), а у групі 2 – 2 заняття (розширений режим реабілітації). За антропометричними даними, тяжкістю стану та фізичним функціональним станом на момент госпіталізації групи не мали суттєвих відмінностей. Варто відзначити, що групу без реабілітації не було сформовано з етичних міркувань.

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Застосовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічні (аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів постковідного стану); інструментальні (комп'ютерна томографія легень, динамічний моніторинг АТ, SpO_2 , ЕКГ); лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічні показники, показники коагулограми, маркери запалення тощо); анкетування (шкали AM-PAC, JH-HLM для оцінки фізичного функціонального статусу, HADS для оцінки ментального статусу, MMSE для оцінки когнітивних функцій, PCFS для оцінки ступеню прояву постковідних симптомів), статистичні методи (описова та інферентна статистика (перевірка нормальності розподілу, порівняння середніх, непараметричні тести, кореляційний аналіз) за допомогою статистичного пакету EZR.

На першому етапі дослідження нами був проведений пошук літератури та аналіз тенденцій лікування пацієнтів у ВІТ із застосуванням методів фізичної

реабілітації. Було виявлено, що абсолютна ефективність реабілітаційних заходів (у порівнянні з відсутністю реабілітації) не викликає сумнівів, і має значний позитивний вплив на показники фізичного, ментального та когнітивного здоров'я. Крім того, фізична реабілітація сприяє скороченню термінів госпіталізації, зменшує довгострокові наслідки коронавірусної інфекції та наслідки перебування у ВІТ. Також було виявлено, що дані з приводу характеристики реабілітаційних втручань є обмеженими, не встановлено оптимальна інтенсивність занять, час початку, вид вправ, кількість занять на добу і т.д. Таким чином, у даному дослідженні ми зосередилися на порівнянні стандартного та розширеного режиму реабілітації у ВІТ, що відрізнялися кількістю реабілітаційних сесій на добу.

На наступному етапі ми оцінювали зміни показників фізичного функціонального статусу пацієнтів на момент виписки зі стаціонару. Для оцінки цього статусу використовувалися наступні показники: здатність до самообслуговування (за шкалою AM-PAC ADL); базова рухливість (за шкалою AM-PAC BM) та найвищий рівень мобільності (за шкалою JH-HLM). Оцінювання даних параметрів відбувалося двічі - на момент госпіталізації (стан до), та на момент виписки (стан після). Порівняння відбувалося між групою 1 та групою 2, у загальній популяції, а також з урахуванням вікових та статевих особливостей пацієнтів. Крім того, порівнювалися зміни показників у часі (від поступлення до виписки).

Найбільш вираженою була динаміка показника здатності до самообслуговування (шкала AM-PAC ADL). У загальній популяції у групі 1 медіана (Me [QI; QIII]) на момент виписки склала 24 [23; 24] бали, а у групі 2 - 24 [24; 24] бали, різниця між групами не була значимою, що свідчило про незначимий ефект від додаткової реабілітаційної сесії на добу. Подальші порівняння показників між групами з урахуванням розподілу за статтю та за віком теж не виявили суттєвого впливу інтенсивнішого за частотою підходу до реабілітації.

При подальшому аналізі змін показників фізичного функціонального статусу всередині груп у часі (від поступлення до виписки) було виявлено, що у всіх пацієнтів спостерігалось їх зниження, особливо показника здатності до самообслуговування. Даний результат свідчив про негативний вплив госпіталізації, що зберігається навіть за умови проведення регулярних реабілітаційних занять. Проте у пацієнтів молодших за 55 років, особливо у групі з розширеною реабілітацією зниження показників не відбувалося, що може вказувати на доцільність використання інтенсивнішого підходу у цій когорті пацієнтів.

Подальший етап дослідження передбачав аналіз впливу фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів.

Когнітивний статус оцінювався за шкалою MMSE, оцінювання відбувалося на момент виписки зі стаціонару. Порівняння відбувалося між групою 1 та групою 2 у загальній популяції, а також з урахуванням вікових та статевих особливостей пацієнтів.

У загальній популяції медіана Me [Q1; Q3] балів за MMSE у групі 1 склала 28 [25; 30] балів, а у групі 2 - 28 [26; 30] балів, без статистично значимої різниці, що свідчило про відсутність ефекту від додаткової сесії реабілітації. Також було виявлено, що серед жінок та пацієнтів старших за 55 років, медіанні значення балів за MMSE відповідали легким когнітивним порушенням. Варто відмітити, що ці зміни спостерігалися у цих категорій не залежно від режиму реабілітації, що може вказувати на підвищену чутливість когнітивних функцій даних категорій пацієнтів до перебування у стаціонарі. Серед інших категорій пацієнтів (чоловіки та пацієнти молодші за 55 років) медіанні значення залишалися в межах нормальних значень, але додаткова реабілітаційна сесія і у них не призводила до достовірного покращення.

Окрім когнітивного статусу даний етап дослідження також включав оцінювання ментального статусу пацієнтів. Для цього використовувалася шкала HADS, облік вівся за трьома показниками: HADS A – вираженість симптомів

тривоги, HADS D – вираженість симптомів депресії, а також HADS A+D – сумарний бал. Виокремлення сумарного балу було пов'язане з наявністю значної кількості пацієнтів з підпороговими значеннями показників (менше 8 балів для HADS A та HADS D). Оцінювання проводилось на момент виписки пацієнтів зі стаціонару. Порівняння відбувалося між групою 1 та групою 2, у загальній популяції, а також з урахуванням вікових та статевих особливостей пацієнтів.

У результаті було виявлено, що у загальній популяції у групі 2 (2 реабілітації на добу) медіана Me [QI; QIII] за показником HADS A+D склала 8 [6; 12] балів, а у групі 1 - 10 [8; 13] балів ($p < 0,05$), що свідчило про достовірний позитивний ефект від додаткового заняття фізичної реабілітації. Серед чоловіків було відзначено позитивний ефект додаткової сесії за двома показниками: медіана Me [QI; QIII] HADS A+D (11 [8; 13,5] балів та 8 [6; 11] балів) та HADS D (4 [2; 5,5] та 3 [2; 4]) на користь групи з розширеною реабілітацією ($p < 0,05$). А у пацієнтів молодше 55 років у групі з двома сесіями фізичної реабілітації на добу позитивний ефект спостерігався за всіма показниками ментального статусу (HADS A+D (10 [8; 14] та 7 [6; 10]); HADS A (7 [5; 9] та 5 [4; 7]); HADS D (4 [2; 5] та 2 [2; 4])). Наявність позитивного ефекту від додаткової реабілітаційної сесії було підтверджено коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена - було встановлено наявність зв'язку слабкої сили для показників HADS A+D в загальній популяції та серед чоловіків, та HADS D серед чоловіків. У пацієнтів молодше 55 років сила кореляційного зв'язку за показниками HADS A+D, HADS A, HADS D була середньою. Варто зазначити, що зв'язок був негативним, тобто збільшення кількості реабілітаційних занять вело до зменшення показників за шкалою HAD.

В той же час у пацієнтів старших за 55 років та жінок такого ефекту не спостерігалось за жодним з показників. Таким чином було з'ясовано, що збільшення кількості реабілітаційних сесій до 2-х на добу найбільш значимо впливає на ментальний статус пацієнтів віком до 55 років. Разом з тим частковий ефект наявний і у загальній популяції, та серед чоловіків.

На наступному етапі роботи ми досліджували вплив різної частоти реабілітаційних сесій на добу у ВІТ на ступінь прояву постковідних симптомів.

Для оцінювання тяжкості проявів постковідних симптомів використовувалась шкала Post COVID Functional Status (PCFS). Оцінка за цією шкалою передбачає стратифікацію тяжкості проявів симптомів на 5 рівнів, від відсутності симптомів – 0 рівень, до симптомів, що рівня 4 - коли пацієнт втрачає здатність до самообслуговування. Оцінювання за шкалою здійснювалося на першому тижні після виписки пацієнтів зі стаціонару (показник PCFS 1, ранній етап), а також у період від 4 до 6 тижнів після виписки зі стаціонару (показник PCFS 2, пізній етап). Окрім того, враховувалась кількість пацієнтів, з кожним ступенем (0-4) прояву постковідних симптомів у групах з однією та двома сесіями реабілітації на добу. Також було здійснене порівняння груп з урахуванням розподілу пацієнтів за статтю, та віком.

У результаті порівняння груп було виявлено, що група 2, у порівнянні з групою 1 мала достовірно кращу медіану (Me [QI; QIII]) балів за шкалою PCFS і на ранньому етапі (1 [1; 2] балів проти 2 [1; 3] балів) і на пізньому (0 [0; 1] проти 1 [0; 2]) ($p < 0,05$). Також при визначенні частки пацієнтів у загальній популяції за категоріями тяжкості виявлено, що на ранньому етапі оцінки у групі 1 не було пацієнтів, які б не мали симптомів, у той час як у групі 2 таких було близько 27%. При повторній оцінці через 4-6 тижнів у групі 1 частка пацієнтів без симптомів складала 6%, а у групі 2 таких пацієнтів було вже близько 62,7%. Схожу позитивну динаміку демонстрували також чоловіки та пацієнти у віковій когорті до 55 років у обох групах, разом з тим варто відмітити, що група 2, як і у загальній популяції, мала більшу кількість пацієнтів без симптоматики ($p < 0,05$). В той же час у пацієнтів віком старше 55 років на ранньому етапі порівняння (PCFS 1) за медіаною показника та за розподілом пацієнтів за категоріями тяжкості суттєвих відмінностей між групами виявлено не було. Варто зазначити, що у цій віковій когорті при первинній оцінці у жодній з двох груп не було пацієнтів без симптомів.

На пізньому етапі оцінки (PCFS 2) у обох групах характеристика розподілу пацієнтів стала дещо кращою, з'явилися пацієнти без постковідних симптомів, до того ж у групі 2 їх частка була у 2,5 рази вищою ніж у групі 1. Таким чином, група що, мала більше реабілітаційних сесій на добу демонструвала значно кращу динаміку поліпшення постковідних симптомів у загальній популяції, та з урахуванням розподілів за статтю та віком.

Ще одним показником, що оцінювався на даному етапі була тривалість перебування пацієнтів у ВІТ та тривалість госпіталізації загалом. Порівняння відбувалося між групою 1 та групою 2, у загальній популяції, а також з урахуванням вікових та статевих особливостей пацієнтів.

У загальній популяції медіана (Me [QI; QIII]) тривалості перебування у ВІТ за результатами оцінки у групі 1 склала 8 [5; 12] діб, а у групі 2 – 6 [5; 10] діб, тривалість загальної госпіталізації склала у групі 1 - 13 [10; 22] діб, а у групі 2 - 12 [9; 16] діб. Проте ці відмінності між групами не були статистично значимими. При подальшому порівнянні показників з урахуванням вікового та статевих розподілів єдиною групою де було виявлено достовірну різницю між групами були пацієнти молодші за 55 років. У даної когорти пацієнтів медіана значення тривалості перебування у ВІТ складала: у групі 1 - 8 [5; 12] діб, а у групі 2 - 5 [4; 6] діб ($p < 0,05$). Тривалість загальної госпіталізації теж була дещо коротшою у групі 2 і склала 10 [8; 12] діб, в той час як у групі 1 вона була 12 [10; 15] діб ($p < 0,05$). Таким чином, виявлено, що серед пацієнтів молодших за 55 років режим розширеної реабілітації призводить до значимого скорочення термінів перебування у ВІТ та загальної тривалості госпіталазації.

Наукова новизна отриманих результатів

У роботі вперше в Україні було проведено порівняльний аналіз впливу стандартного та розширеного режиму реабілітації у відділенні інтенсивної терапії на: показники фізичного функціонального статусу (здатність до

самообслуговування, базова рухливість, рівень мобільності), когнітивний та ментальний стан (тривога, депресія, когнітивні порушення), вираженість постковідного синдрому у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Уточнено характер змін фізичного функціонального статусу та психоемоційного стану (рівень тривоги та депресії) в різних вікових когортах та у різних статей. Встановлено, що пацієнти молодшого віку та чоловіки демонструють більшу чутливість до збільшення кількості реабілітаційних занять, тоді як у старших пацієнтів і жінок результати менш виражені. Переглянуто підхід до профілактики та корекції проявів постковідного синдрому за рахунок використання багатовимірної оцінки (шкали AM-PAC, JH-HLM, HADS, MMSE, PCFS) та визначення параметрів найбільш оптимального режиму фізичної реабілітації (за кількістю занять на добу).

Практична значимість отриманих результатів

Розроблено практичні рекомендації щодо оптимізації режимів ранньої фізичної реабілітації в умовах ВІТ у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Доведено, що у разі достатньої кількості персоналу, розширення режиму реабілітації є доцільним, особливо для пацієнтів віком до 55 років. Оскільки такий підхід зменшує прояви постковідного синдрому, а також скорочує тривалість госпіталізації.

Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення локальних клінічних протоколів і загальнодержавних рекомендацій щодо надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії.

Висновки:

У дисертаційній роботі розглянуте застосування ранньої фізичної реабілітації у ВІТ як методу профілактики постковідного синдрому на основі порівняння 2 режимів реабілітації: стандартного та розширеного.

1. Рання фізична реабілітація у ВІТ за даними наукової літератури запобігає розвитку та полегшує прояви довготривалих наслідків перебування у ВІТ та постковідного синдрому, зокрема, поліпшує м'язову силу та функціональні резерви поліпшує психоемоційний стан та когнітивні функції, а також зменшує тривалість госпіталізації пацієнтів. Поширеність застосування даного методу лікування у ВІТ значно варіюється (від 10% у країнах, що розвиваються і 60% та більше у розвинених країнах).

2. Критичний стан та тривале перебування у ВІТ з тяжким перебігом коронавірусної хвороби призводить до погіршення фізичного функціонального статусу пацієнтів за час госпіталізації. Розширений режим реабілітації у ВІТ у порівнянні з стандартним достовірно попереджує зниження показників фізичного функціонального статусу у пацієнтів молодше 55 років. Так, медіана $Me[QI; QIII]$ за показником AM-PAC ADL у групі 2 на момент поступлення складала 24 [24; 24] та залишалась без значущих змін на момент виписки ($p > 0,05$). У інших категорій пацієнтів сила ефекту додаткової сесії є меншою.

3. Розширений режим реабілітації у ВІТ сприяє зниженню рівнів тривоги та депресії за сумарним показником HADS A+D у загальній популяції. Так, значення медіан $Me [QI; QIII]$ склали: у групі 2 - 8 [6; 12] балів, а у групі 1 - 10 [8; 13] балів ($p < 0,05$). Серед чоловіків відзначалася статистично значима різниця між групами за показниками HADS A+D та HADS D на користь групи 2. А серед пацієнтів молодших за 55 років, достовірна перевага розширеного режиму спостерігалась за трьома оцінюваними показниками (HADS A+D, HADS A, HADS D).

4. Розширення режиму реабілітації у ВІТ не мало статистично значущого впливу на показники когнітивного статусу пацієнтів у жодній з дослідних груп. Крім того, було виявлено, що серед жінок та особливо серед пацієнтів віком старше 55 років показники когнітивних функцій на момент виписки були дещо нижчими за норму, що потенційно може вказувати на більшу чутливість даних категорій пацієнтів до наслідків COVID-19 та перебування у ВІТ.

5. Розширений режим реабілітації у ВІТ достовірно зменшує прояви постковідного синдрому (за шкалою PCFS) у загальній популяції. Даний ефект прослідковується як на початковому етапі (1-й тиждень після виписки зі стаціонару), так і на пізньому (через 4-6 тижнів). Так, медіана (Me [QI; QIII]) тяжкості постковідних симптомів (за шкалою PCFS) на ранньому етапі становила 1 [1; 2] балів у групі 2, проти 2 [1; 3] балів) у групі 1; на пізньому етапі показники склали 0 [0; 1] та 1 [0; 2] по групам відповідно ($p < 0,05$).

6. Розширений режим реабілітації достовірно зменшує тривалість перебування у ВІТ та тривалість госпіталізації пацієнтів віком до 55 років ($p < 0,05$). Так, у даної когорти пацієнтів медіана значення тривалості перебування у ВІТ складала: у групі 1 - 8 [5; 12] діб, а у групі 2 - 5 [4; 6] діб ($p < 0,05$). Тривалість загальної госпіталізації теж була дещо коротшою у групі 2 і складала 10 [8; 12] діб, в той час як у групі 1 вона була 12 [10; 15] діб ($p < 0,05$).

Ключові слова: COVID-19, постковідний синдром, синдром наслідків інтенсивної терапії, фізична реабілітація, рання мобілізація, відділення інтенсивної терапії, тривалість госпіталізації, когнітивні та ментальні порушення, тривога, депресія.

ABSTRACT

Kovalenko V.O. Early Physical Rehabilitation in ICU Settings as a Method of Post-COVID-19 Syndrome Prevention. A qualification research work (manuscript).

Dissertation submitted for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 «Healthcare», specialization 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2024.

Summary

This dissertation is devoted to the problem of long-term consequences of coronavirus disease and staying in the Intensive Care Unit (ICU), which may manifest as significant impairments in the physical, mental, and cognitive health of patients. An important aspect of treating these patients is the use of physical rehabilitation during the acute phase of the disease.

The aim of this work is to improve approaches to physical rehabilitation in the ICU, specifically by determining the optimal number of daily exercise sessions and analyzing their impact on physical, mental, and cognitive indicators, the length of hospital stay, as well as the overall manifestations of post-COVID syndrome in patients who require ICU treatment.

The objectives of the study are:

1. To investigate the trends in applying and the impact of early physical rehabilitation in the ICU on the development of post-COVID syndrome in patients who had severe COVID-19.

2. To determine and compare the effects of standard and extended modes of early physical rehabilitation in the ICU on patients' physical functional status (ability for self-care, basic mobility, and highest level of mobility).

3. To compare the impact of standard and extended rehabilitation modes in the ICU on the mental and cognitive status of patients.

4. To assess the effects of standard and extended rehabilitation modes on the severity of post-COVID syndrome (according to the PCFS scale) in the first week after discharge and 4–6 weeks after discharge from the hospital.

5. To assess the influence of the rehabilitation mode in the ICU on the duration of ICU stay and the overall length of hospitalization.

6. Based on the obtained results, to develop practical recommendations for the use of early physical rehabilitation in the ICU to prevent and alleviate the manifestations of post-COVID syndrome.

This was a prospective cohort study. It involved patients treated in the ICU for respiratory failure caused by ARDS against the background of coronavirus infection. The following criteria were used to include patients in the study: Age ≥ 18 years; COVID-19 diagnosis confirmed by polymerase chain reaction (PCR); ICU hospitalization for respiratory failure against the background of ARDS.

Exclusion criteria: Pre-existing musculoskeletal disorders limiting mobility; Neurological disorders limiting mobility; Presence of oncological diseases; Death of the patient or transfer to another health care facility; Patient's refusal to participate.

A total of 102 patients were selected to participate in the study. The mean age was 56.82 ± 13.19 years. By gender, the distribution was 33 women (32%) and 69 men (68%). The most common comorbidities were: arterial hypertension (64 patients, 63%), diabetes mellitus (37 patients, 36%), and chronic kidney disease (21 patients, 21%). All patients included in the study had a pronounced oxygen dependence ($SpO_2 < 90\%$) and required non-invasive mechanical ventilation.

Patients were divided into two groups of 51 persons each, depending on the number of rehabilitation sessions per day. Group 1 had one rehabilitation session per day (standard rehabilitation mode), whereas Group 2 had two sessions per day (extended rehabilitation mode). According to anthropometric data, severity of condition, and physical functional status at the time of ICU admission, there were no significant

differences between the groups. It should be noted that an untreated control group was not formed due to ethical considerations.

The study design was approved by the Commission on Bioethics and Research Ethics at the O.O. Bohomolets National Medical University.

The following methods were used in the research: general clinical (analysis of medical history data, objective examinations, assessment of complaints and identification of post-COVID-19 symptoms); instrumental (CT scan of the lungs, dynamic monitoring of blood pressure, SpO₂, ECG); laboratory (complete blood count, biochemical tests, coagulation parameters, inflammatory markers, etc.); questionnaires (AM-PAC, JH-HLM, HADS, MMSE, PCFS scales); statistical methods (descriptive and inferential statistics [tests of normality, comparison of means, nonparametric tests, correlation analysis]) using software package EZR.

At the first stage, we analyzed trends in the treatment of ICU patients incorporating physical rehabilitation methods. We found that the absolute effectiveness of rehabilitation measures (compared to the absence of rehabilitation) is indisputable, exerting a notably positive effect on physical, mental, and cognitive health indicators. Moreover, physical rehabilitation contributes to shorter hospital stays and reduces the long-term consequences of both the coronavirus infection and ICU treatment. However, current data on the specifics of rehabilitation interventions (optimal exercise intensity, timing of initiation, exercise type, daily session frequency, etc.) remain limited. Therefore, in this study, we focused on comparing two ICU rehabilitation regimens (standard vs. extended), which differed by the number of daily sessions.

The second stage involved evaluating changes in patients' physical functional status at the time of hospital discharge. The following indicators were used: self-care ability (AM-PAC ADL scale), basic mobility (AM-PAC BM scale), and highest level of mobility (JH-HLM scale). These indicators were measured twice—upon hospital admission (“before”) and at discharge (“after”). Comparisons were made between Group

1 and Group 2, in the overall population, and also considering patients' age and sex. Changes in each parameter over time (from admission to discharge) were also analyzed.

The most pronounced change was in self-care ability (AM-PAC ADL). In the overall population, the median (Me [QI; QIII]) at discharge was 24 [23; 24] points in Group 1 versus 24 [24; 24] in Group 2, with no statistically significant difference, indicating that an additional daily session had only a minor effect. Further comparisons stratified by sex and age also revealed no substantial impact from the more intensive rehabilitation approach.

An additional analysis of changes in physical functional status within each group over time (from admission to discharge) demonstrated a decline in all patients' parameters, particularly self-care ability. This indicates that negative effects of hospitalization persist despite regular rehabilitation sessions. However, in patients under 55 years of age, especially in the extended rehabilitation group, the decline in these indicators was minimal, suggesting that a more intensive approach may be justified in this subgroup.

The subsequent stage involved analyzing the impact of ICU-based physical rehabilitation on patients' cognitive and mental status. Cognitive status was assessed using the MMSE scale upon hospital discharge, comparing Groups 1 and 2 in the overall population as well as across age and sex subgroups. In the overall population, the median (Me [QI; QIII]) MMSE score was 28 [25; 30] in Group 1 versus 28 [26; 30] in Group 2, with no statistically significant difference, indicating that the additional rehabilitation session did not produce a measurable effect. Among women and patients over 55 years old, median MMSE scores corresponded to mild cognitive impairment, regardless of rehabilitation regimen. This might point to heightened sensitivity in these categories of patients to COVID-19- and ICU-related factors. In contrast, men and younger patients (under 55) showed median MMSE scores within normal limits in both groups, yet still no statistically significant improvement from the second session.

In addition to cognitive status, this stage of the study examined patients' mental status using the HADS scale, which includes three indicators: HADS A (anxiety), HADS D (depression), and HADS A+D (the combined score). The combined score was included due to a large number of borderline or subthreshold values (below 8 points) for HADS A and HADS D. Assessment was carried out at the time of hospital discharge, comparing Groups 1 and 2 in the overall population and with further stratification by age and sex.

In the overall population, Group 2 (two sessions of rehabilitation per day) had a median (Me [QI; QIII]) combined HADS A+D score of 8 [6; 12] compared to 10 [8; 13] in Group 1 ($p < 0.05$), indicating a statistically significant positive effect of the additional rehabilitation session. Among men, a significant positive effect of the additional session was noted for two indicators: the combined HADS A+D (median 11 [8; 13.5] vs. 8 [6; 11]) and HADS D (4 [2; 5.5] vs. 3 [2; 4]) in favor of Group 2 ($p < 0.05$). In patients under 55 years, a positive effect of two daily rehabilitation sessions was observed for all three mental status indicators: HADS A+D (10 [8; 14] vs. 7 [6; 10]), HADS A (7 [5; 9] vs. 5 [4; 7]), and HADS D (4 [2; 5] vs. 2 [2; 4]). Spearman's rank correlation confirmed a weak association for HADS A+D in the overall population and in men, as well as for HADS D in men. In patients younger than 55, the correlation strength for HADS A+D, HADS A, and HADS D was moderate. Notably, the correlation was negative, indicating that an increased number of sessions was associated with reduced HADS scores. No such effect was observed among patients aged over 55 or among women. Therefore, increasing to two rehabilitation sessions per day most substantially benefited the mental status of those under 55, while only partial effects were found in the overall population and among men.

The next stage investigated how different frequencies of ICU rehabilitation sessions affect the severity of post-COVID-19 symptoms.

The Post-COVID Functional Status scale (PCFS) was used to assess post-COVID-19 symptoms severity. This scale stratifies symptom severity into five levels, ranging from no symptoms (level 0) to an inability to perform self-care (level 4). Assessments

were conducted during the first week after hospital discharge (PCFS 1, the early stage) and again 4–6 weeks post-discharge (PCFS 2, the late stage). Additionally, we determined the number of patients in each severity category (0–4) in both groups and performed comparisons by sex and age.

Between-group comparisons revealed that Group 2, compared to Group 1, had significantly better medians (Me [QI; QIII]) on the PCFS scale at both the early (1 [1; 2] vs. 2 [1; 3]) and late (0 [0; 1] vs. 1 [0; 2]) stages ($p < 0.05$). Furthermore, in the overall population at the early stage, no patients in Group 1 were completely symptom-free, whereas in Group 2 about 27% had no symptoms. After 4–6 weeks, the proportion of symptom-free patients was about 6% in Group 1 and approximately 62.7% in Group 2. Men and patients under 55 in both groups also exhibited positive changes over time; however, similar to the overall population, Group 2 demonstrated a higher percentage of symptom-free individuals ($p < 0.05$). In contrast, among patients over 55, there were no substantial differences in the median PCFS score or in severity distribution at the early stage (PCFS 1). Notably, at that initial assessment, no patients in either group were symptom-free. By the late assessment (PCFS 2), both groups showed some improvement, with a small proportion becoming symptom-free; in Group 2 that share was approximately 2.5 times higher than in Group 1. Thus, the group that engaged in a higher number of daily rehabilitation sessions showed considerably better improvement in post-COVID-19 symptoms overall and in each sex and age category.

Finally, we evaluated ICU stay duration and total hospitalization length. Comparisons were made between Groups 1 and 2 in the overall population and with stratification by age and sex.

In the overall population, the median (Me [QI; QIII]) ICU stay was 8 [5; 12] days in Group 1 versus 6 [5; 10] days in Group 2, while the total hospitalization lasted 13 [10; 22] days in Group 1 and 12 [9; 16] days in Group 2. These differences were not statistically significant. Further stratification by age and sex revealed that only patients under 55 showed a significant difference between the two groups. Specifically, their

median ICU stay was 8 [5; 12] days in Group 1 versus 5 [4; 6] days in Group 2 ($p < 0.05$). Their total hospitalization was also shorter in Group 2 (10 [8; 12] days) compared to Group 1 (12 [10; 15] days, $p < 0.05$). Thus, in patients under 55, two rehabilitation sessions per day in the ICU significantly reduced both ICU and overall hospitalization durations.

Scientific Novelty of the Obtained Results

For the first time in Ukraine, this study conducted a comparative analysis of the effects of a standard versus an extended rehabilitation regime in the ICU on: Physical functional status indicators (self-care ability, basic mobility, level of mobility), Cognitive and mental states (anxiety, depression, cognitive impairment), The severity of post-COVID syndrome in patients with severe COVID-19.

We clarified the nature of changes in physical functional status and psych emotional state (levels of anxiety and depression) across different age groups and genders.

It was established that younger patients and men exhibit greater sensitivity to increased numbers of rehabilitation sessions, whereas older patients and women show a less pronounced effect.

Additionally, we revised the approach to preventing and correcting post-COVID syndrome manifestations by using a multidimensional assessment (AM-PAC, JH-HLM, HADS, MMSE, PCFS scales) and determining parameters for the most optimal physical rehabilitation regime (i.e., number of sessions per day).

Practical Significance of the Results

Practical recommendations have been developed to optimize early physical rehabilitation regimes in the ICU for patients with severe COVID-19.

It has been shown that when staffing is sufficient, an extended rehabilitation mode is advisable, particularly for patients under 55, as it reduces post-COVID syndrome manifestations and shortens the duration of hospitalization.

The results can be used to improve local clinical protocols and nationwide guidelines for providing rehabilitation care to COVID-19 patients in ICU settings.

Conclusions

This dissertation examines the use of early physical rehabilitation in the ICU as a method for preventing post-COVID syndrome, based on the comparison of two rehabilitation regimes: standard and extended.

According to the scientific literature, early physical rehabilitation in the ICU prevents the development and alleviates the long-term effects of ICU stays and post-COVID syndrome; in particular, it improves muscle strength and functional reserves, enhances psychological and cognitive functions, and reduces the length of patient hospitalization. The adoption of this method in ICUs varies significantly worldwide (from about 10% in developing countries to 60% or more in developed countries).

Critical illness and prolonged ICU stays due to severe COVID-19 lead to a decline in patients' physical functional status during hospitalization. Compared to the standard regime, an extended ICU rehabilitation regime significantly prevents the deterioration of physical functional status in patients under 55. For example, in Group 2, the median AM-PAC ADL score at admission was 24 [24; 24], which remained essentially unchanged at discharge ($p > 0.05$). In other patient categories, the effect size of the additional session was smaller.

An extended rehabilitation regime reduces anxiety and depression (HADS A+D) in the overall population. The median (Me [QI; QIII]) HADS A+D in Group 2 was 8 [6; 12], compared to 10 [8; 13] in Group 1 ($p < 0.05$). Among men, there was a statistically significant difference in HADS A+D and HADS D, favoring Group 2. In patients under 55, the extended regime showed a statistically significant advantage across all mental status indices (HADS A+D, HADS A, HADS D).

An extended rehabilitation regime did not have a statistically significant effect on cognitive status in any of the studied groups. However, among women and especially among patients over 55, cognitive function scores at discharge were slightly below normal—suggesting that these groups may be more sensitive to the adverse effects of COVID-19 and ICU stays.

An extended rehabilitation regime significantly reduces the manifestations of post-COVID syndrome (PCFS scale) in the overall population at both the early stage (first week post-discharge) and the late stage (4–6 weeks). The median (Me [QI; QIII]) post-COVID severity (PCFS) at the early stage was 1 [1; 2] points in Group 2 vs. 2 [1; 3] in Group 1, while at the late stage the scores were 0 [0; 1] vs. 1 [0; 2], respectively ($p < 0.05$).

An extended rehabilitation regime significantly shortens ICU and overall hospitalization time in patients under 55 ($p < 0.05$). For this cohort, the median ICU stay was 8 [5; 12] days in Group 1 vs. 5 [4; 6] days in Group 2 ($p < 0.05$). The total hospitalization was also shorter in Group 2—10 [8; 12] days compared to 12 [10; 15] days in Group 1 ($p < 0.05$).

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, intensive care unit-acquired syndrome, physical rehabilitation, early mobilization, ICU, length of hospitalization, cognitive and mental disorders, anxiety, depression.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kovalenko V. Early physical rehabilitation in intensive care unit and its impact on Post-COVID syndrome manifestations. *Inter Collegas*. 2024;11(3):17-22. doi: <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.kov>

2. Коваленко В. Вплив ранньої фізичної реабілітації у відділенні інтенсивної терапії на функціональний статус та тривалість госпіталізації пацієнтів з COVID-19. *Експеримент і клініч мед*. 2024;93(3):47-55. doi: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.kov>

3. Kovalenko V, Kuchyn I. The impact of early physical rehabilitation in the intensive care unit on the mental state and cognitive functions of patients with COVID-19. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;3(60):16–21. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.318329>.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Коваленко В. Особливості проведення ранньої фізичної реабілітації для пацієнтів з важким перебігом COVID 19 : тези доповідей. В: Бацилєва О. В. (ред). *Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я в умовах війни : матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 14 листопада 2024» р.)*. Київ, 2024. с. 105-107 с.

5. Коваленко ВО, Кучин ЮЛ. Оцінка профілю безпеки ранньої мобілізації пацієнтів у віт : тези доповідей. Матеріали конгресу анестезаологів України, КАН-2024. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2024;(3(108):74. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(108\).2024.310507](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(108).2024.310507)

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	25
ВСТУП.....	27
Розділ 1 ТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	33
1.1 COVID-19: загальна інформація, термінологія.....	33
1.2 Патофізіологія вірусу та основні клінічні прояви	33
1.3 Постковідний синдром	37
1.3.1 Термінологічні особливості	37
1.3.2 Потенційні механізми розвитку синдрому	39
1.3.3 Основні фактори ризику розвитку синдрому та його симптоми	41
1.3.4 Постковідний синдром та синдром наслідків інтенсивної терапії.....	44
1.4.1 Основи фізичної реабілітації, термінологія та види	46
1.4.2 Фізична реабілітація у відділенні ІТ та її компоненти	47
1.4.3 Сучасні обмеження використання фізичної реабілітації у ВІТ.....	48
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1 Дизайн дослідження та характеристика пацієнтів	51
2.1.1 Дизайн дослідження	51
2.1.2 Характеристика пацієнтів, що увійшли до дослідження.....	52
2.1.3 Характеристика досліджуваних груп	55
2.1.4 Характеристика фізичної реабілітації	56
2.2 Методи дослідження.....	58
2.2.1 Обстеження пацієнтів на момент поступлення у ВІТ.....	58
2.2.2 Оцінка фізичного функціонального стану	59
2.2.3 Оцінка ментального стану пацієнтів	62
2.2.4 Оцінка когнітивних функцій пацієнтів	64
2.2.5 Оцінювання проявів постковідного синдрому	65
2.2.6 Статистичні методи обробки даних	66
2.2.7 Етичні аспекти дослідження.....	67

Розділ 3 ОЦІНКА ВПЛИВУ РАННЬОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ВІТ НА ФІЗИЧНИЙ ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН	69
3.1 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів у загальній популяції	69
3.2 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів різних вікових груп	73
3.3 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів у залежності від статі	79
Розділ 4 ОЦІНКА ВПЛИВУ РАННЬОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ВІТ НА КОГНІТИВНИЙ ТА МЕНТАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ.....	84
4.1 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів у загальній популяції	84
4.2 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів у різних вікових групах	87
4.3 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів з урахуванням розподілу за статтю	94
Розділ 5 ОЦІНКА ВПЛИВУ РАННЬОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ВІТ НА ТРИВАЛІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 ТА ПРОЯВИ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ	102
5.1 Оцінка впливу ранньої фізичної реабілітації на прояви постковідного синдрому у загальній популяції пацієнтів, що потребували госпіталізації у ВІТ	102
5.2 Оцінка впливу ранньої фізичної реабілітації ВІТ на прояви постковідного синдрому, у пацієнтів різних вікових груп	108
5.3 Оцінка впливу ранньої фізичної реабілітації у ВІТ на прояви постковідного синдрому з урахуванням розподілу за статтю	114
5.4 Вплив фізичної реабілітації на тривалість госпіталізації пацієнтів	119
Розділ 6 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	125
ВИСНОВКИ.....	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	139
ДОДАТКИ.....	164

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АПФ-2	– Ангіотензин перетворювальний фермент 2 типу
АТ	– Артеріальний тиск
ВІТ	– Відділення інтенсивної терапії
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГРДС	– Гострий респіраторний дистрес синдром
ДІ	– Довірчий інтервал
ЕКГ	– Електрокардіографія
ІМТ	– Індекс маси тіла
КТ ОГК	– Комп'ютерна томографія органів грудної клітки
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я
ПТСР	– Пост травматичний стресовий розлад
ЦКЗ	– Центри з контролю та профілактики захворювань
ЧСС	– Частота серцевих скорочень
ADL	– Activities of Daily Living (українською – повсякденна активність, здатність до самообслуговування).
AM-PAC	– Activity Measure for Post-Acute Care (українською – Шкала вимірювання активності після гострої фази лікування)
BM	– Basic Mobility (українською - базова рухливість)
CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
COVID-19	– Коронавірусна хвороба спричинена SARS-CoV-2
EBV	– Вірус Епштейна–Барр
HADS	– Hospital Anxiety Depression Scale (українською – госпітальна шкала тривоги та депресії)
HHV-6	– вірус герпесу людини тип 6

- JH-HLM** – Johns Hopkins: Highest Level of Mobility (українською – шкала найвищого рівня мобільності – розроблена інститутом Джонса Хопкінса)
- MMSE** – Mini-Mental State Examination (українською – коротка шкала оцінки ментального статусу (когнітивний статус))
- NICE** – National Institute for Health and Care Excellence
- PCFS** – Post-COVID-19 Functional Status (шкала оцінки загального функціонального статусу після COVID-19)
- PICS** – Post-intensive care syndrome (українською – синдром наслідків інтенсивної терапії)
- SARS-CoV-2** – Severe Acute Respiratory Syndrome –CoronoVirus-2
- SpO₂** – Ступінь насичення гемоглобіну киснем виміряна за допомогою пульсоксиметра
- WHO** – World Health Organisation

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) стала викликом для систем охорони здоров'я в усьому світі. Вона значно вплинула на всі сфери повсякденного життя, включно з економічним благополуччям, психічним здоров'ям, а також збільшила смертність від інших захворювань. здоров'я [44]. За даними ВООЗ на початок 2023 року у світі було зафіксовано більше 650 млн випадків коронавірусної хвороби [117]. За статистичними даними близько 5% інфікованих пацієнтів мають тяжкий або критичний перебіг захворювання, що потребує госпіталізації у ВІТ [63].

Тяжкий перебіг коронавірусної хвороби навіть у випадку стабілізації стану часто супроводжується залишковими симптомами [18, 33]. Так, пацієнти, які перехворіли на COVID-19, часто стикаються з довготривалими фізичними, когнітивними та психологічними розладами, що негативно впливають на їхній рівень повсякденної активності та якість життя [164]. Подібний комплекс симптомів, відомий як постковідний синдром (Post-COVID syndrome, Long COVID). За даними літератури відомо, що тяжкий перебіг захворювання та госпіталізація у ВІТ суттєво підвищують вірогідність розвитку постковідного синдрому [113, 118]. Крім того для пацієнтів у ВІТ є типовим ще й інший синдром, що був відомий ще до пандемії – синдром наслідків інтенсивної терапії, що у англійськомовних джерелах має назву «post-intensive care syndrom» (PICS) [36, 51, 139]. Для синдрому наслідків інтенсивної терапії є типовими зниження фізичних спроможностей пацієнтів, порушення когнітивних функцій, а також порушення ментального статусу (тривога, депресія) [36, 58, 133]. Подібність симптомів дає підстави припускати, що лікування та профілактика цих двох синдромів має багато спільних компонентів. Провідні міжнародні рекомендації та наукові дослідження вказують на позитивний вплив ранньої фізичної реабілітації в умовах ВІТ [29, 37, 46, 54, 115, 137, 148]. Доведено, що рання активація пацієнта, виконання пасивних,

активно-пасивних та активних вправ, застосування дихальних технік і позиціонування пацієнта можуть знизити ризик тривалого перебування у ВІТ, запобігати розвитку м'язової слабкості, сприяти швидшому відновленню після виписки і навіть впливати на психічний та когнітивний статус хворих [25, 51, 54, 120, 139, 163]. Разом з тим, залишається відкритим питання щодо оптимального режиму (час початку, частота, інтенсивність) ранньої фізичної реабілітації у ВІТ, оскільки кількість досліджень на цю тему є доволі обмеженою [159, 160]. У період коли ВІТ перевантажене, а кількість персоналу є обмеженою, важливо знати чи збільшення кількості реабілітаційних сесій на добу призведе до поліпшення результатів лікування пацієнтів.

З огляду на це, порівняльне дослідження двох режимів (одне заняття проти двох занять фізичної реабілітації на добу) може дати відповідь на питання про ефективність і доцільність більш інтенсивного підходу. Якщо підтвердиться, що додаткове заняття на добу сприяє суттєвому зниженню вираженості постковідного синдрому, покращенню фізичних і когнітивно-ментальних показників, а також скороченню тривалості госпіталізації, це стане вагомим аргументом на користь впровадження подібної тактики в рутинну практику. Водночас, якщо такого ефекту не буде зафіксовано, ми зможемо додатково оптимізувати навантаження персоналу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація виконана згідно з пріоритетними напрямками наукових досліджень у галузі охорони здоров'я України, а також відповідає міжнародним тенденціям та рекомендаціям ВООЗ щодо реабілітації при COVID-19. Робота узгоджується з планами науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, а також відділення інтенсивної терапії, де безпосередньо здійснювався збір даних. Окремі результати дослідження були апробовані на фахових конференціях і увійшли в локальні клінічні протоколи лікування та реабілітації пацієнтів із COVID-19.

Мета дослідження:

Удосконалення підходів до фізичної реабілітації у ВІТ, а саме визначення оптимальної кількості занять на добу шляхом аналізу її впливу на фізичні, ментальні, когнітивні показники, тривалість госпіталізації, а також загальні прояви постковідного синдрому у пацієнтів, що потребували лікування у ВІТ.

Завдання дослідження:

1. Дослідити тенденції застосування та вплив ранньої фізичної реабілітації у ВІТ на прояви постковідного синдрому у пацієнтів, що мали тяжкий перебіг COVID-19.

2. Визначити та порівняти вплив стандартного та розширеного режимів ранньої фізичної реабілітації у ВІТ на показники фізичного функціонального статусу (здатність до самообслуговування, базову рухливість, найвищий рівень мобільності) пацієнтів.

3. Порівняти вплив стандартного та розширеного режимів реабілітації у ВІТ на ментальний і когнітивний статус пацієнтів.

4. Оцінити вплив стандартного та розширеного режимів реабілітації на вираженість проявів постковідного синдрому (за шкалою PCFS) на першому тижні після виписки та через 4-6 тижнів після виписки зі стаціонару.

5. Оцінити вплив режиму реабілітації у ВІТ на тривалість перебування у ВІТ та загальну тривалість госпіталізації пацієнтів.

6. На основі отриманих результатів розробити практичні рекомендації щодо застосування ранньої фізичної реабілітації в умовах ВІТ для профілактики та полегшення проявів постковідного синдрому.

Об'єкт дослідження: пацієнти із тяжким перебігом COVID-19 в умовах відділення інтенсивної терапії.

Предмет дослідження: вплив різних режимів ранньої фізичної реабілітації (частоти реабілітаційних сесій на добу) на тривалість госпіталізації пацієнтів, їх

фізичний, когнітивний та ментальний статус, а також на ступінь вираженості симптомів постковідного синдрому.

Методи дослідження:

1. Загальноклінічні: аналіз даних анамнезу, об'єктивного обстеження, оцінка скарг та виявлення симптомів постковідного стану;

2. Інструментальні: Комп'ютерна томографія легень, динамічний моніторинг АТ, SpO₂, ЕКГ;

3. Лабораторні: загальний аналіз крові, біохімічні показники, показники коагулограми, маркери запалення тощо;

4. Анкетування: шкали AM-PAC, JH-HLM, HADS, MMSE, PCFS.

5. Статистичні методи: описова та інферентна статистика (перевірка нормальності розподілу, порівняння середніх, непараметричні тести, кореляційний аналіз) за допомогою статистичного пакету EZR.

Наукова новизна отриманих результатів:

У роботі вперше в Україні було проведено порівняльний аналіз впливу стандартного та розширеного режиму реабілітації у відділенні інтенсивної терапії на: показники фізичного функціонального статусу (здатність до самообслуговування, базова рухливість, рівень мобільності), когнітивний та ментальний стан (тривога, депресія, когнітивні порушення), вираженість постковідного синдрому у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19. Уточнено характер змін фізичного функціонального статусу та психоемоційного стану (рівень тривоги та депресії) в різних вікових когортах та у різних статей. Встановлено, що пацієнти молодшого віку та чоловіки демонструють більшу чутливість до збільшення кількості реабілітаційних занять, тоді як у старших пацієнтів і жінок результати менш виражені. Переглянуто підхід до профілактики та корекції проявів постковідного синдрому за рахунок використання багатовимірної оцінки (шкали AM-PAC, JH-HLM, HADS, MMSE, PCFS) та

визначення параметрів найбільш оптимального режиму фізичної реабілітації (за кількістю занять на добу).

Практична значимість отриманих результатів

Розроблено практичні рекомендації щодо оптимізації режимів ранньої фізичної реабілітації в умовах ВІТ у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.

Доведено, що у разі достатньої кількості персоналу, розширення режиму реабілітації є доцільним, особливо для пацієнтів віком до 55 років. Оскільки такий підхід зменшує прояви постковідного синдрому, а також скорочує тривалість госпіталізації.

Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення локальних клінічних протоколів і загальнодержавних рекомендацій щодо надання реабілітаційної допомоги пацієнтам із COVID-19 у відділеннях інтенсивної терапії.

Впровадження результатів дослідження в практику

Результати дослідження впроваджені у ВАІТ КНП КОР «Київська обласна клінічна лікарня» та ВАІТ ЛДЦ «Добробут-Поліклініка». Результати дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Особистий внесок здобувача

Здобувачем самостійно розроблено протокол дослідження, здійснено добір клінічного матеріалу, проведено аналіз і статистичну обробку отриманих даних, сумісно з науковим керівником сформульовано висновки та практичні рекомендації. Публікації, у яких викладено основні результати дослідження, підготовлено автором особисто та у співавторстві з науковим керівником.

Апробація результатів дослідження

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: Конгресу анестезіологів України, КАН-2024. м. Київ, 20-21 вересня 2024р; «Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я в умовах війни» ІХ

Всеукраїнської науково-практичної конференція м. Київ, 14 листопада 2024р, ряді кафедральних засідань із залученням викладачів та представників клінічних баз.

За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць, з них 3 статті у наукових фахових виданнях України, 2 тез.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 165 сторінках машинописного тексту та складається із анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, висновків, переліку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 45 рисунками. Перелік використаних джерел включає 178 посилань, з яких 13 – кирилицею та 165 латиною.

Розділ 1

ТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 COVID-19: загальна інформація, термінологія

Коронавірусна хвороба (COVID-19) – це інфекційне захворювання людини, збудником якого виступає один з різновидів коронавірусів. Згідно рішення Міжнародного комітету з таксономії вірусів (International Committee on Taxonomy of Viruses) – даний різновид вірусу має назву SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [44, 112].

Перший випадок цього захворювання був зареєстрований у місті Ухань (Wuhan, провінція Hubei), Китай, у грудні 2019 року [140], а вже 11 березня 2020 року Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) була оголошена пандемія коронавірусної хвороби [48].

Станом на початок травня 2023 року пандемія спричинила більше 110 тисяч смертей в Україні (за даними Центру громадського здоров'я МОЗ) [6] та близько 7 млн смертей у всьому світі [41].

Окрім прямого впливу за рахунок захворюваності та летальності, коронавірус значно вплинув на всі аспекти життя, включно з економічним благополуччям, психічним здоров'ям, а також збільшив смертність від інших захворювань за рахунок перевантаження систем охорони здоров'я [44].

5 травня 2023 року ВООЗ повідомила, що пандемія COVID-19 більше не є глобальною надзвичайною ситуацією в області суспільного здоров'я міжнародного значення [39], проте оголошення припинення пандемії так і не відбулося.

1.2 Патофізіологія вірусу та основні клінічні прояви

Поширення коронавірусної хвороби від людини до людини відбувається переважно повітряно-крапельним шляхом, через аерозоль, що виділяється під час кашлю, чхання, розмови. Вірус є доволі стійким у навколишньому середовищі і

може тривало зберігатися на поверхнях предметів, що в подальшому теж можуть стати джерелом зараження [52]. Після потрапляння в організм людини вірус SARS-CoV-2 проникає у клітини, зв'язуючись з рецепторами Ангіотензин Перетворювального Ферменту 2 (АПФ-2), що присутні на поверхні клітин дихальних шляхів, легенів, серця, нирок та шлунково-кишкового тракту [75, 176]. Після цього вірус використовує клітинні механізми для розмноження, що призводить до руйнування клітин та вивільнення нових вірусних частинок, які можуть інфікувати інші клітини [176]. Патофізіологічні механізми впливу SARS-CoV-2 на організм людини ще до кінця не вивчені, але дослідники вважається, що вони є множинними [66]. Серед них виділяють наступні:

1) пряма вірусна токсичність – пряме пошкодження тканин зумовлене реплікацією вірусу, найчастіше спостерігається в легенях, особливо щодо альвеолоцитів II типу, що часто призводить до розвитку пневмонії та ГРДС [27].

2) пошкодження ендотеліоцитів та тромбоз [152] наслідком прямого пошкодження ендотеліоцитів є запалення, що призводить до локального підвищення концентрації прокоагуляційних факторів, та подальшого підвищення ризику виникнення тромбозів [14]. Крім цього наявні дослідження, що підтверджують вплив гіпоксії на густину крові та підвищення рівні прокоагуляційних факторів, що значно підвищує ризику тромбозів [67].

3) Дизрегуляція імунної відповіді, що характеризується лімфопенією, та значним підвищенням інших прозапальних факторів, таких як: інтерлейкін-6, феритин, С-реактивний протеїн, фібриноген, лактатдегідрогеназа, та інші [125]. Подібні зміни лабораторних показників мають назву «цитокіновий штормом», а також є предикторами тяжкого перебігу захворювання та летальності у пацієнтів з COVID-19 [103, 125].

4) Дизрегуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), що може виступати ще одним фактором пошкодження тканин у багатьох системах органів людини [149, 151].

Клінічний перебіг захворювання може значно варіюватися від легкого перебігу, що потребує мінімального симптоматичного лікування, до критичного, що загрожує життю пацієнта та потребує лікування в умовах відділення інтенсивної терапії [63].

Основні симптоми захворювання представлені в таблиці 1.2.1.

Таблиця 1.2.1

Симптоми захворювання у залежності від тяжкості перебігу [35, 60, 168]

Тяжкість перебігу захворювання	Клінічні прояви	Потреба у госпіталізації
1	2	3
Безсимптомна форма	- жодних симптомів - позитивні серологічні тести	Не потребують
Легкий перебіг	- підвищення температури тіла; - кашель; - біль у горлі; - загальна слабкість та недомагання; - нудота, блювання; - біль у животі; - діарея; - біль у м'язах; - втрата нюху та смаку	Не потребують

Продовження таблиці 1.2.1

1	2	3
Перебіг середньої тяжкості	<ul style="list-style-type: none"> - прояви пневмонії (стійкий кашель та гіпертермія) без вираженої гіпоксемії (SpO₂ 90-94%); - наявні зміни на КТ ОГК. 	Потребують спостереження у стаціонарі
Тяжкий/критичний перебіг	<ul style="list-style-type: none"> - Пневмонія з тяжкою гіпоксемією (SpO₂ менше 90%) - Гострий респіраторний дистрес-синдром - Енцефалопатія - Гостре ураження нирок - Серцева недостатність - Шок - Порушення коагуляції крові 	Потребують госпіталізації у ВІТ

Примітки: SpO₂ – Насичення гемоглобіну киснем за даними пульсоксиметрії (%); КТ ОГК – комп'ютерна томографія органів грудної клітки

Також варто згадати типові ускладнення COVID-19, такі як гострий респіраторний дистрес-синдром; сепсис; гостре ураження нирок; гостре ушкодження печінки; тромбемболія легеневої артерії; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [40].

Крім того, типовими віддаленими наслідками COVID-19 та перебування у ВІТ [50] є постковідний синдром (post-COVID syndrome, long-COVID) та синдром наслідків інтенсивної терапії (PICS, Post-Intensive Care Syndrome).

1.3 Постковідний синдром

1.3.1 Термінологічні особливості

Зі зростанням кількості пацієнтів, що пройшли гостру фазу COVID-19 збільшується кількість тих, хто має залишкові симптоми хвороби [16, 45, 82].

Комплекс залишкових явищ після перенесеного CoVID-19 має різноманітні назви PCS (post-Covid syndrome), post-COVID-19 syndrome, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), long-term effects of COVID, chronic COVID, long COVID та багато інших [33, 82, 111, 116, 144].

Найбільш поширеними серед них є – «longCOVID» та «post-COVID syndrome» (PCS). Термін «longCOVID» був вперше використаний у травні 2020 року, як хештег у Twitter, археологом з університетського коледжу Лондона на ім'я Еліса Перего [123]. Окрім дискусій щодо назви для «постковідного синдрому», продовжується також обговорення самого визначення даного поняття. При чому підходи доволі швидко змінюються у часі.

Деякі з сучасних визначень представлено у таблиці 1.3.1

Таблиця 1.3.1

Таблиця визначень

Установа	Визначення
Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги англ. <i>National Institute for Health and Care Excellence, NICE</i>) [42]	Ознаки та симптоми, які розвиваються під час або після інфекції, що відповідає COVID-19, продовжують більше ніж 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Діагноз може бути встановлений і раніше за умови виключення інших можливих причин симптомів.

Продовження таблиці 1.3.1

1	2
Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) [136]	ВООЗ визначає постковідний синдром як стан, який включає симптоми, що зберігаються більше ніж через 3 місяці після зараження COVID-19, що тривають як мінімум 2 місяці, та не можуть бути поясненими іншими причинами. Симптоми можуть впливати на різні системи організму.
Центри з контролю та профілактики захворювань в США (англ. <i>Centers for Disease Control and Prevention, CDC, USA</i>) [96]	CDC описує постковідний синдром як сукупність симптомів, які можуть тривати більше 4 тижнів після первинного захворювання на COVID-19. Вони підкреслюють, що симптоми можуть включати фізичні, когнітивні та психічні проблеми.

Варто відмітити, що у 2021 році *National Institute for Health and Care Excellence, NICE* виділив наступні підвиди перебігу коронавірусної хвороби за тривалістю симптомів: гострий перебіг (acute COVID-19) - до 4 тижнів; постійний симптоматичний перебіг (ongoing symptomatic COVID-19) – від 4 до 12 тижнів, а також постковідний синдром (long COVID-19) – симптоми тривалістю більше 12 тижнів [42].

1.3.2 Потенційні механізми розвитку синдрому

Механізм виникнення залишкових симптомів не вивчений до кінця та вважається багатофакторним. До основних гіпотез виникнення постковідного синдрому відносять:

1) Персистенція SARS-CoV-2 в тканинах

Деякі дослідження припускають, що вірус SARS-CoV-2 може залишатися в певних тканинах або органах навіть після гострої фази інфекції, що може призводити до тривалих симптомів або реактивації вірусу, що сприяє появі довготривалих ефектів [128, 143].

2) Імунна дисрегуляція

Імунна дисрегуляція є однією з основних гіпотез, згідно з якою імунна система залишається активованою або дисфункціональною після інфекції [31]. Це може включати постійну запальну відповідь або неналежне активацію імунних шляхів, що не зникають після первинного очищення від вірусу [84, 126]. Крім того, це може призводити до реактивації інших патогенів, таких як вірус Епштейна–Барр (EBV) та людський герпесвірус 6 (HHV-6), які часто пов'язані з синдромом хронічної втоми [122, 178].

3) Вплив на мікробіом та віром

Інфекція SARS-CoV-2 може змінювати склад мікробіоти кишечника (колекції бактерій у кишечнику) і, можливо, також вірома, тобто колекції вірусів в організмі [98, 104, 166]. Порушення цієї мікробіологічної рівноваги може сприяти виникненню симптомів, зокрема тих, що спостерігаються при постковідному синдромі, через вплив на функцію імунної системи та системне запалення [128].

4) Активація аутоімунних реакцій

Ця теорія полягає в тому, що COVID-19 може викликати аутоімунні реакції. Це може статися через молекулярну мімікрію, коли імунна система помилково атакує власні тканини організму після того, як вона була активована для боротьби

з SARS-CoV-2. Це може сприяти тривалим симптомам, які відчувають деякі пацієнти [17, 155].

5) Мікрovasкулярне згортання крові та дисфункція ендотелію [128].

Відомо, що COVID-19 спричиняє проблеми зі згортанням крові, і припускається, що утворення тромбів в дрібних кровоносних судинах, а також дисфункція ендотелію судин можуть сприяти виникненню симптомів, таких як втома, пошгіршення когнітивних функцій та проблеми з диханням [32, 68, 127].

6) Порухення функціонування стовбура головного мозку та блукаючого нерва [128].

Стовбур головного мозку, який контролює багато життєвих функцій, таких як серцевий ритм і дихання, а також блукаючий нерв, що бере участь у регуляції кількох систем організму, можуть бути уражені SARS-CoV-2. Дисфункція сигналізації в цих областях може пояснити деякі неврологічні та автономні симптоми, такі як труднощі з координацією, втому та порушення когнітивної функції [138].

7) Зниження рівня серотоніну

Одним з можливих механізмів ментальних та когнітивних порушень у пацієнтів з перенесеним COVID -19 вважається зниження рівня серотоніну, що може бути зумовленим зменшенням його утворенням, та пришвидшеним розпадом у наслідок опосередкованої дії SARS-CoV-2 [69, 128, 162].

8) Психологічні фактори

Тривала госпіталізація, інтенсивне лікування та ізоляція під час хвороби можуть спричинити розвиток Пост Травматичного Стресового Розладу (ПТСР), тривожних та депресивних розладів. Психологічні травми, пов'язані з переживанням серйозної хвороби, також можуть стати фактором, що сприяє розвитку довготривалих симптомів [34, 53, 171].

9) Гормональні та метаболічні зміни

Деякі дослідження вказують на наявність впливу коронавірусної хвороби на ендокринну систему, зокрема через дизрегуляцію синтезу гормонів наднирників [77, 135] та щитовидної залози [94], а також через зниження чутливості тканин до інсуліну [38], що може призводити до тривалих порушень метаболізму. Не виключеним є вплив вірусу на функціонування мітохондрій, що також може впливати на енергетичний обмін [36, 38].

10) Інтегративна теорія - розглядає комбінацію декількох вищеперахованих патофізіологічних механізмів як причину розвитку постковідного синдрому [111].

1.3.3 Основні фактори ризику розвитку синдрому та його симптоми

Поширеність постковідного синдрому серед госпіталізованих пацієнтів згідно різних досліджень варіюється від 10% до 70%. [113, 167]. Даний відсоток залежить від тривалості та кількості симптомів, що використовувалися для встановлення діагнозу постковідного синдрому, а також від географічного регіону [18]. Важливо пам'ятати, що близько 80% пацієнтів з ковідом не потребують госпіталізації, проте все одно можуть відчувати тривалі симптоми після гострого захворювання [76]. Згідно даних Tenforde MW et al., 2020 серед негоспіталізованих пацієнтів частота залишкових симптомів складала 10-30%, а серед госпіталізованих поширеність симптомів складала 50-70% [30, 146].

До основних факторів ризику постковідного синдрому відносять: жіночу стать [22, 167], старший вік [130], та надлишкова вага тіла [130], наявність супутніх захворювань (депресія [157], хронічне обструктивне захворювання легень [130], діабет 2 типу [142], системні захворювання сполучної тканини [145], більша кількість симптомів у гострій фазі захворювання [22, 76, 141], тяжкий перебіг захворювання [26, 130, 142].

Симптоматика постковідного синдрому дуже різноманітна та може включати більше 50 симптомів [97]. Впродовж останніх років дослідники намагаються згрупувати їх у певні кластери, та виділити на їх основі підтипи

перебігу постковідного синдрому, але консенсусу поки не досягнуто [6, 43, 131, 147, 172]. Багато в чому симптоми постковідного синдрому, особливо у категорії найтяжчих пацієнтів, схожі на симптоми іншого, раніше відомого синдрому – синдрому наслідків інтенсивної терапії (англ. Post-intensive care syndrome, PICS) [114, 118]. Зазвичай симптоми характерні для цього синдрому діляться на три домени: 1) фізичні порушення; 2) когнітивні порушення; 3) ментальні порушення [114, 175]. Саме ці 3 категорії ми використали для класифікації симптомів постковідного синдрому, які були визначені у метааналізі проведеному Hanson et al., 2022 році, що охопило 54 дослідження та 22 країни [164].

Таблиця 1.3.3.1

Типові симптоми постковідного синдрому [26, 62, 106, 129]

Симптом	Частота у популяції
1	2
Фізичні порушення	
Втома	Від 15% до 87%
Задишка	Від 10% до 71%
Дискомфорт у грудній клітці	Від 11% до 44%
Кашель	Від 17% до 34%
Аносмія	Від 10% до 13%
Менш типові симптоми (міалгія, алопеція, зниження лібідо, головний біль, зниження апетиту, аутоімунні хвороби)	<10%
Ментальні порушення	
Тривога/Депресія	Від 22% до 23%
Посттравматичний стресовий розлад	Від 7% до 24%
Безсоння	Від 10% до 15%
Когнітивні порушення	

Продовження таблиці 1.3.3.1

1	2
Погіршення пам'яті	Від 18% до 21%
Порушення концентрації	Від 16% до 20%
«Затуманений розум» (Brain fog)	Від 30% до 35%
Інші прояви	
Погіршення загальної якості життя	Більше 50%
Порушення зі сторони серцево-судинної системи (аритмії, стенокардія, розвиток серцевої недостатності)	До 30% пацієнтів

Варто зазначити, що близько третини пацієнтів з постковідним синдромом страждають від більше ніж одного симптому [164]. Разом з тим у дослідженнях де була наявна контрольна група поширеність симптомів була в декілька разів нижчою ніж вказано у таблиці [18, 107].

До прикладу у дослідженні проведеному Ballering, Aranka V et al., 2022 у Нідерландах, що охопило близько 70 тисяч учасників, порівнювалась поширеність симптомів постковідного синдрому у пацієнтів, що дійсно перехворіли, та у контрольної групи, до якої увійшли пацієнти, що не хворіли на COVID-19. Оцінка здійснювалась за допомогою стандартизованого опитування через рівні проміжки часу. Виявилось, що через 90-150 днів від початку спостереження, у 12,7% пацієнтів були симптоми, які можна було пов'язати із постковідним синдромом. Серед тих хто перехворів на COVID-19 симптоми були наявні у 21,4%, а у тих хто не хворів у 8,7%. Дослідники пов'язали наявність симптомів у групі контролю з високим рівнем стресу, що відчували учасники через ізоляцію та страх бути інфікованими [18]. У дослідженні проведеному Larsson SB et al. 2023, у Швеції також оцінювалась поширеність та ступінь вираженості постковідних симптомів

за допомогою спеціально розробленого опитувальника. Виявилося, що серед пацієнтів, що не хворіли на COVID-19 близько п'ятої частини теж відмічали наявність симптомів, але прояви їх були легшими [91].

Дані дослідження вказують на поліетіологічність залишкових симптомів після ковіду, що потребує подальшого вивчення.

1.3.4 Постковідний синдром та синдром наслідків інтенсивної терапії

Як уже зазначалося раніше, пацієнти, що мали тяжчий перебіг частіше мали симптоми постковідного синдрому [142]. Тяжкість стану при коронавірусній хворобі часто зумовлена наявністю дихальної недостатності на фоні ГРДС [19], а відповідно такі пацієнти потребують госпіталізації у ВІТ.

У більшості пацієнтів після виписки з ВІТ спостерігаються залишкові симптоми різної тяжкості, які об'єднують під назвою «синдром наслідків інтенсивної терапії» (PICS) [114]. Причини виникнення синдрому достеменно не відомі, проте як і при постковідному синдромі виділяються деякі специфічні фактори ризику, такі як: жіноча стать, старший вік, ментальні порушення в анамнезі, наявність негативних спогадів про ВІТ, тяжчий перебіг захворювання, а також делірій [93]. Усі ці фактори асоційовані зі значними фізичними, когнітивними та ментальними порушеннями у пацієнтів, що можуть довготривало зберігатися, та суттєво погіршувати якість життя пацієнтів [58]. Деякі дослідники вважають, що вища частота та тяжкість симптомів постковідного синдрому у пацієнтів з тяжким та критичним перебігом гострого захворювання пов'язана безпосередньо з перебуванням у ВІТ [90, 134]. Багато симптомів постковідного синдрому дійсно співпадають з симптомами синдрому наслідків інтенсивної терапії (PICS) [154]. Що призводить до проблем з проведенням диференційної діагностики між вказаними синдромами [121]. Частина дослідників пропонує для пацієнтів, що перебували у ВІТ, об'єднати обидва синдроми в один, приєднавши прояви постковідного синдрому до синдрому наслідків інтенсивної терапії у

пацієнтів з COVID-19 [161]. Проте існує велика кількість і відмінних симптомів між цими синдромами, тому дискусії продовжуються [154]. Але в одному дослідники одностайні, що обидва симптоми негативно впливають на якість життя пацієнтів, та суттєво навантажують систему охорони здоров'я та потребують розробки ефективних лікувальних алгоритмів [36, 58, 133, 134].

З урахуванням складної природи синдромів, профілактика та лікування цих патологій вимагають мультидисциплінарного підходу [36, 86, 133]. Серед ключових складових такого підходу виділяють: медикаментозну терапію, а також різні види нефармакологічної терапії [61]. Ще до початку пандемії було відомо про позитивний вплив фізичної реабілітації на наслідки перебування пацієнтів у ВІТ [29, 57, 137, 148]. А з урахуванням подібності симптомів між синдромом наслідків інтенсивної терапії та постковідним синдромом, фізична реабілітація у ВІТ може мати позитивний ефект і для пацієнтів, що перенесли COVID 19 [59, 86].

Так, за результатами рандомізованого контрольованого дослідження проведеного Carvalho, Ana Cristina et al. 2023 було з'ясовано, що використання ранньої фізичної реабілітації у ВІТ у пацієнтів, що хворіють на COVID-19 достовірно покращує м'язову силу, покращує функціональні резерви пацієнтів, а також скорочує тривалість госпіталізації [28].

За даними мета-аналізу проведеного Deng, Jie et al. 2024, визначено, що фізична реабілітація у пацієнтів старших за 60 років з постковідним синдромом суттєво покращує динаміку захворювання, позитивно впливаючи на фізичний функціональний стан пацієнтів, покращує якість життя пацієнтів, а також зменшує вираженість інших симптомів [47]. І це лише декілька з багатьох наявних досліджень, що підтверджують ефективність фізичної реабілітації в лікуванні та попередженні постковідного синдрому.

1.4 Фізична реабілітація у ВІТ

1.4.1 Основи фізичної реабілітації, термінологія та види

Згідно статті 20 закону України «Про реабілітацію в сфері охорони здоров'я» Реабілітацією називають комплекс заходів, що здійснюють фахівці з реабілітації, які працюють в реабілітаційних закладах, відділеннях, підрозділах, а також у територіальних громадах, у складі мультидисциплінарної реабілітаційної команди або самостійно, надають реабілітаційну допомогу особі з обмеженнями повсякденного функціонування (або такій, у якої можуть виникнути обмеження повсякденного функціонування) з метою досягнення та підтримання оптимального рівня функціонування та якості життя у її середовищі [12]. Згідно статті 26 закону України «Про реабілітацію в сфері охорони здоров'я» у реабілітаційному процесі виділяють декілька етапів у залежності від часу та місця проведення: Гострий (в умовах відділень ІТ, лікувальних стаціонарів); Післягострий (переважно лікувальні стаціонари, реабілітаційні стаціонари); Довготривалий (реабілітаційні заклади, амбулаторна реабілітація) [12].

Термін «реабілітація» інколи помилково ототожнюють з поняттям «фізична реабілітація», що насправді є лише одним з її компонентів.

Фізична реабілітація фокусується переважно на відновленні саме фізичних спроможностей та мобільності пацієнта з метою швидкого повернення до нормального повсякденного життя. Варто зазначити, що серед методів фізичної реабілітації виділяють: фізичну терапію, мануальну терапію, лікувальний масаж; функціональні тренування; навчання пацієнта (для зменшення ризику ускладнень, адаптації до нових обставин), та багато інших.

Ці методи часто комбінуються в залежності від тяжкості стану пацієнта, його супутніх захворювань та поставлених цілей терапії.

1.4.2 Фізична реабілітація у відділені IT та її компоненти

Фізична реабілітація - один з компонентів лікувального процесу у ВІТ, що має за мету пришвидшити відновлення критично хворого або післяопераційного пацієнта [105]. Цей метод фокусується на попередженні ускладнень, що пов'язані з тривалим постільним режимом, має покращувати мобільність пацієнта та позитивно впливати на інші аспекти лікування [50].

Згідно Connolly, Bronwen et al. 2016 до основних методів фізичної реабілітації у ВІТ відносять [37]: Ранню мобілізацію та позиціонування; Велоергометрію; Нервово-м'язову стимуляцію; Дихальні вправи; Гімнастику (пасивну, активно-пасивну, активну).

Згідно «Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19)» МОЗ України від 20.04.2021 [10] виділяють наступні клінічні протипокази до початку реабілітаційних втручань у пацієнтів з COVID-19:

- ЧСС менше 40 та більше 130 уд/хв;
- САТ ≤ 90 мм.рт.ст. та ≥ 180 мм.рт.ст.;
- Високі дози вазопресорів (норадреналін/адреналін $> 0,1$ мкг/кг/хв);
- ЧДР > 40 вдихів/хв ;
- SpO₂ менше 90% у спокої, та/або менше 85% у процесі заняття;
- Наявність тромбозу глибоких вен;
- Біль за грудиною (стенокардія).

Багато в чому дані обмеження подібні рекомендацій іноземних експертів з реабілітації та професійних спілок [74, 139]. Проте навіть за наявності протипоказів прийняття рішення про можливість реабілітації здійснюється мультидисциплінарною командою, що безпосередньо лікує пацієнта [28, 73, 120]. В умовах пандемії COVID-19 було адаптовано та розроблено низку рекомендацій щодо застосування методів фізичної реабілітації для пацієнтів із різним ступенем

тяжкості захворювання та зроблено акцент на важливості саме ранньої фізичної реабілітації [13, 105, 137].

Рання фізична реабілітація у ВІТ передбачає початок мобілізації та активізації пацієнта за першої можливості, як тільки він відповідає базовим критеріям стабільності [46]. Згідно багатьох досліджень використання фізичної реабілітації у ВІТ має наступні ефекти:

- 1) Попередження атрофії м'язів та їх слабкості [89].
- 2) Відновлює здатність пацієнтів до повсякденної активності, та покращує їх якість життя [24, 25, 148, 169].
- 3) Покращує легеневу функцію [54, 83].
- 4) Зменшує тривалість перебування у ВІТ [83].
- 5) Знижує рівень тривоги та депресії, а також когнітивних порушень [64, 70, 120, 165].

1.4.3 Сучасні обмеження використання фізичної реабілітації у ВІТ

Не дивлячись на позитивні ефекти фізичної реабілітації для пацієнтів у ВІТ імплементація подібних програм є вкрай рідкісним явищем у світі та Україні. До прикладу у Бразилії лише близько 10% пацієнтів у ВІТ отримували реабілітаційні втручання, серед них пацієнтів на штучній вентиляції легень було 2%, на неінвазивній вентиляції 23% [56]. Краща статистика у лікарнях США, за даними опитування фізичних терапевтів у 2009 році більше 50% пацієнтів у ВІТ отримували реабілітаційні втручання [73]. Разом з тим 90% госпіталів не мали затверджених чітких критерії початку реабілітації пацієнтів у ВІТ, через що реабілітаційні втручання починалися лише після попереднього клінічного огляду пацієнта лікарем, що у більшості випадків призводило або до відмови від реабілітації, або до значної відстрочки початку [73]. Статистика щодо поширеності використання фізичної реабілітації у відділеннях інтенсивної терапії в Україні – відсутня. Пошук у наукометричних базах українською мовою дає до 10 посилань

на статті де у назві комбінувалися б слова “фізична реабілітація” та “відділення інтенсивної терапії”, переважна більшість досліджень присвячена реабілітації після виписки пацієнта з інтенсивної терапії. Основною причиною доволі низької поширеності ранніх реабілітаційних заходів у ВІТ є відсутність широкодоступної інформації про безпеку та критерії початку подібних втручань, а також значний дефіцит працівників у відділеннях ІТ. Крім того, в умовах пандемії співвідношення кількості персоналу до кількості пацієнтів різко скоротилося, з’явилися додаткові обмеження пов’язані з ризиками інфікування персоналу, а також потреба в ізоляції пацієнтів.

Незважаючи на додаткові обмеження, більшість дослідників продовжують наголошувати на важливості ранньої реабілітації у пацієнтів з COVID-19, особливо тих, що лікуються у ВІТ [19, 23, 25, 58, 83, 93, 139].

Разом з тим у декількох рандомізованих клінічних досліджень було отримано суперечливі дані щодо наявності впливу фізичної реабілітації на кінцевий результат лікування пацієнтів [109, 110, 163]. Можливими причинами розбіжностей між дослідженнями є відсутність чітких протоколів досліджень, відсутність чіткого опису методів реабілітації, тривалості реабілітаційних втручань, а також різний час початку реабілітації та різна щоденна частота проведення занять [29, 148]. Це вказує на необхідність уніфікації та розробки стандартизованих програм ранньої фізичної реабілітації для ВІТ.

Підводячи підсумок огляду літератури, можна зробити висновок, що рання фізична реабілітація у відділеннях інтенсивної терапії може слугувати ефективним методом для профілактики та зменшення проявів постковідного синдрому. Фізична реабілітація сприяє поліпшенню м’язової сили, функціональних резервів, психоемоційного стану й когнітивних функцій у пацієнтів, які перенесли критичний перебіг COVID-19. Разом з тим, досі бракує масштабних стандартизованих досліджень, особливо в контексті оптимальної частоти та інтенсивності занять. Формування програм ранньої фізичної реабілітації у ВІТ,

адаптованих до індивідуальних особливостей пацієнта, може стати вагомим кроком у профілактиці та лікуванні постковідного синдрому.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та характеристика пацієнтів

2.1.1 Дизайн дослідження

Дослідження було когортним проспективним та включало декілька етапів.

Етапність дослідження зображено на рисунку 2.1.1.

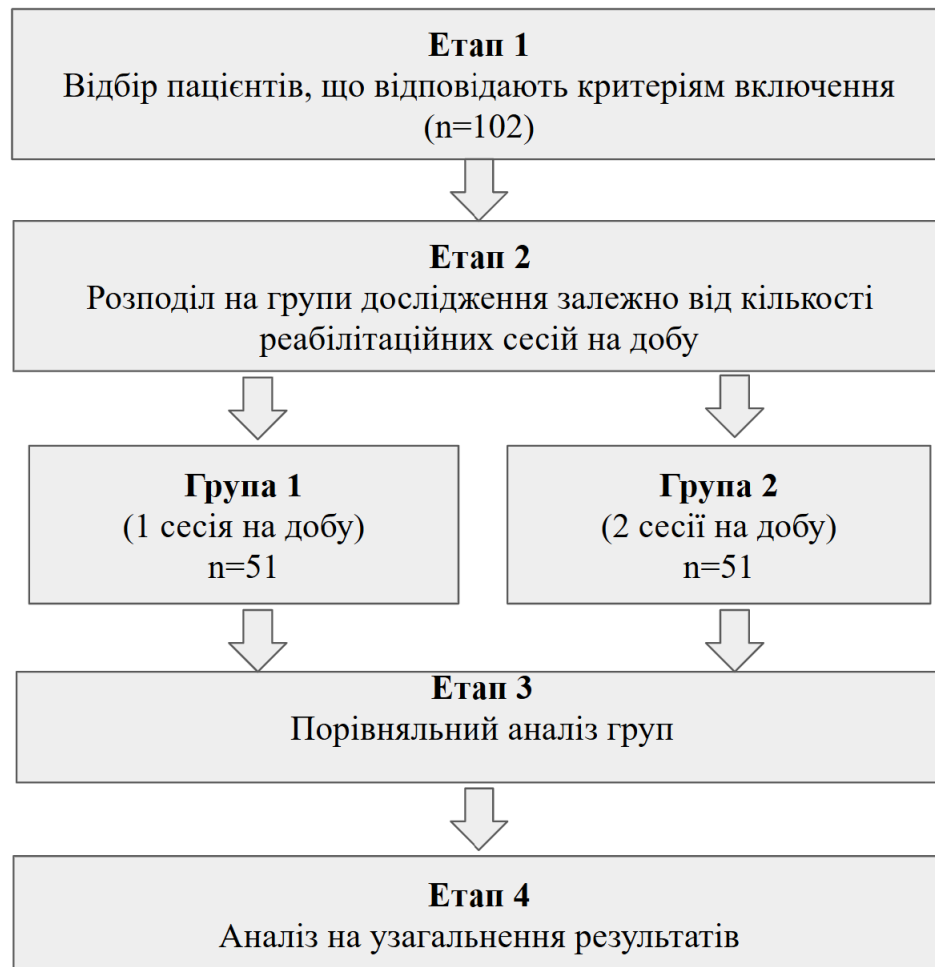


Рис. 2.1.1. Етапи проведення дослідження

Дослідження проводилось на базі Відділення інтенсивної терапії Лікувально-Діагностичного центру «Добробут-поліклініка» у період жовтень 2020 – березень 2021 рр.

Для включення пацієнтів у дослідження нами використовувалися наступні критерії:

- вік від 18 років;
- підтверджений полімеразною ланцюговою реакцією діагноз COVID-19;
- госпіталізація у ВІТ по причині дихальної недостатності на фоні ГРДС.

Критеріями виключення були:

- попередні захворювання опорно-рухового апарату, що обмежують рухливість;
- неврологічні захворювання, що обмежують рухливість;
- наявність онкологічних захворювань;
- смерть пацієнта або переведення до іншого закладу охорони здоров'я;
- відмова пацієнта від участі.

2.1.2 Характеристика пацієнтів, що увійшли до дослідження

Загалом у дослідженні прийняли участь 102 пацієнти з підтвердженим діагнозом COVID-19, що потребували госпіталізації до ВІТ у зв'язку з дихальною недостатністю. Серед них жіночої статі було – 33 особи (32%), а чоловічої статі 69 осіб (68%). (рис. 2.1.2.1)



Рис. 2.1.2.1. Розподіл пацієнтів за статтю

Середній вік пацієнтів, що увійшли в дослідження склав $56,82 \pm 13,19$ років. Детальніше вікову структуру досліджуваних зображено на рис. 2.1.2.2

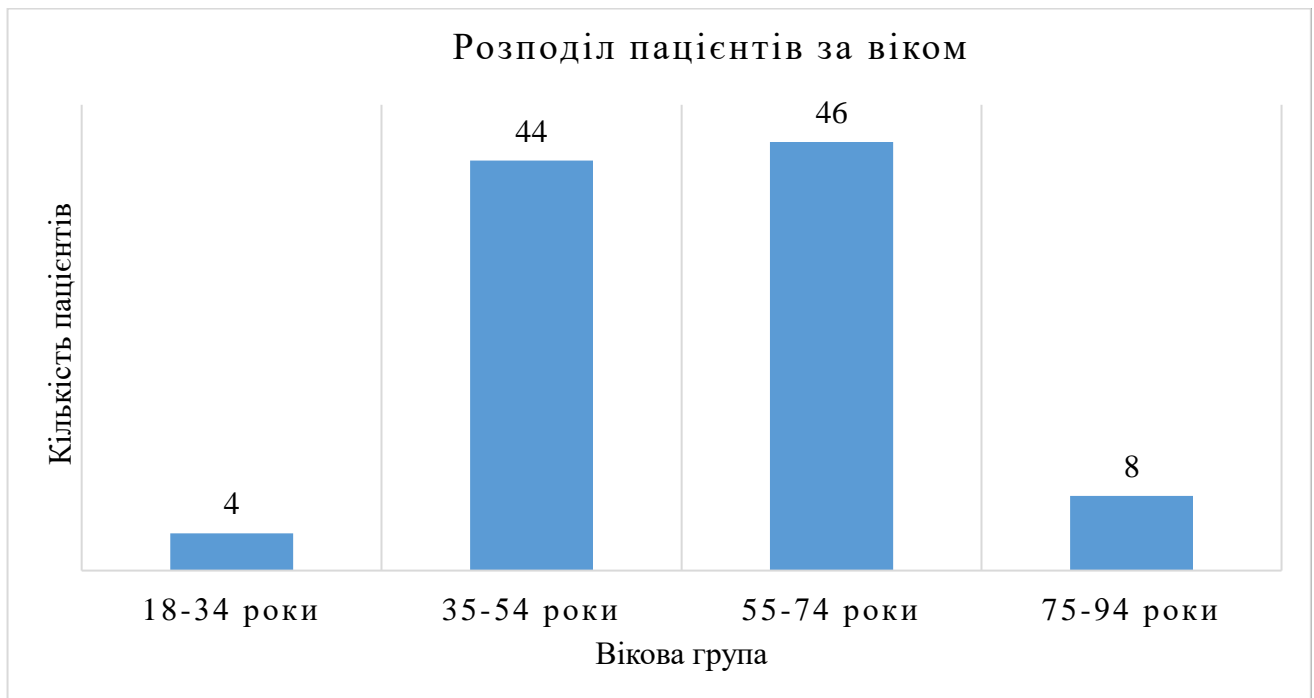


Рис. 2.1.2.2. Розподіл пацієнтів за віком

Всім пацієнтам був здійснений підрахунок Індексу маси тіла (ІМТ). За даним показником пацієнти розподілились наступним чином: нормальний ІМТ (18,5-24,9) мали 13 пацієнтів (13%); надлишкову вагу тіла (ІМТ 25-29,9) мали 39 пацієнтів (38%); ожиріння І ст (ІМТ 30-34,9) було у 29 пацієнтів (28%); ожиріння II ст (ІМТ 35,0-39,9) – у 13 пацієнтів (13%); ожиріння III ст (ІМТ $\geq 40,0$) - 8 пацієнтів (8%). Детальніше – див рисунок 2.1.2.3

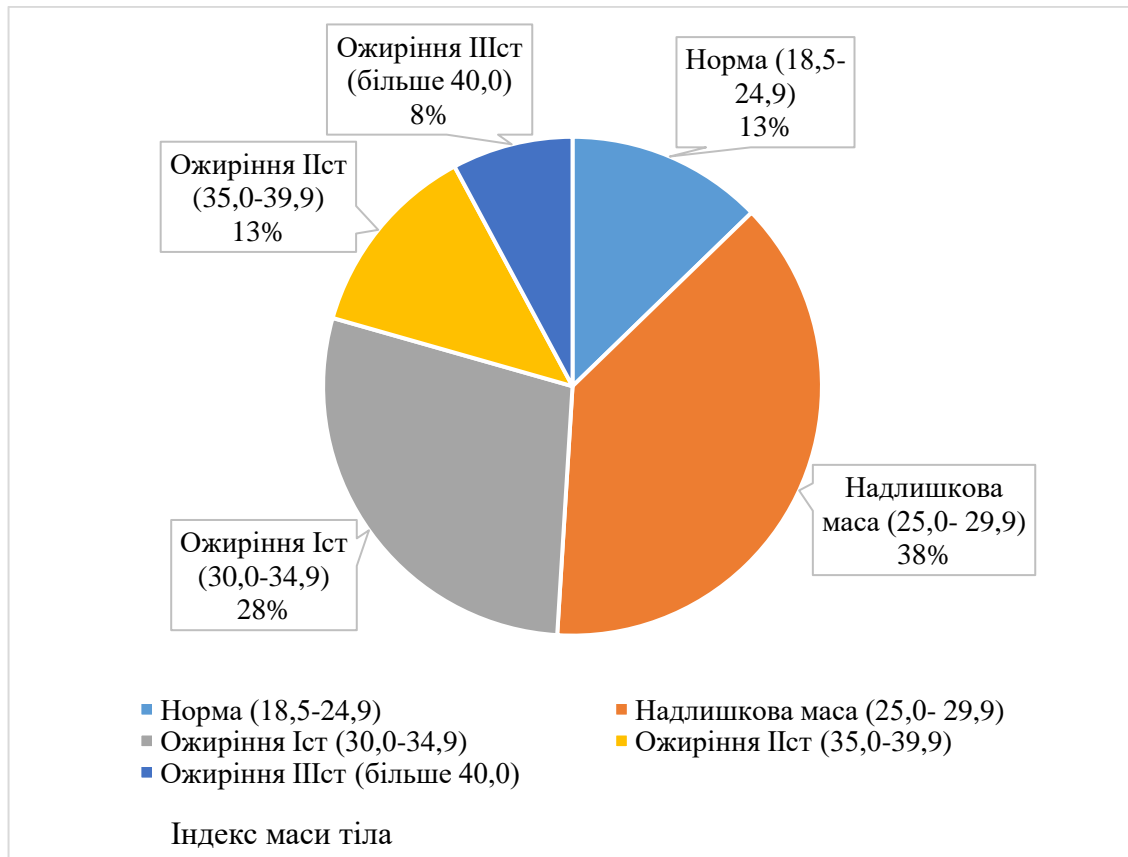


Рис. 2.1.2.3. Розподіл пацієнтів за індексом маси тіла

Також було проаналізовано наявність супутніх захворювань у пацієнтів. Найбільш поширеними серед них були: Артеріальна гіпертензія – 64 пацієнта (63%); Цукровий діабет – 37 пацієнтів (36%); Хронічна хвороба нирок - 21 пацієнт (21%). Серед досліджуваних курцями були 23 особи (23%).

Всі пацієнти, що увійшли у дослідження мали виражену кисневу залежність $SpO_2 < 90\%$ та потребували неінвазивної ШВЛ.

Лікування пацієнтів здійснювалось однією командою лікарів, що керувалися протоколом "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. [7] та внутрішнім локальним протоколом лікування, що ґрунтувався на рекомендаціях NICE та Brigham and Women`s hospital 2020 року. Лікування також включало активне використання ранньої фізичної реабілітації в умовах відділення інтенсивної терапії.

У подальшому пацієнти, що увійшли в дослідження були розподілені на 2 групи у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу. До групи 1 (стандартний режим реабілітації) (n=51) увійшли пацієнти з 1 заняттям на добу, до групи 2 (розширений режим реабілітації) (n=51) – з 2 заняттями на добу.

Варто зазначити, що групи без фізичної реабілітації не було виділено у зв'язку з етичними міркуваннями.

2.1.3 Характеристика досліджуваних груп

Характеристика груп та їх базові параметри наведені в *таблиці*. Кожна група містила по 51 пацієнту, середній вік яких у першій групі склав ($57,55 \pm 14,34$) років, у другій – ($56,10 \pm 12,02$) років. У кожній з груп було близько 70 % чоловіків та 30 % жінок. Найчастішою супутньою патологією була артеріальна гіпертензія (61 % у першій групі та 65 % у другій). На другому місці за частотою був цукровий діабет (43 % та 29 % відповідно). Середнє значення індексу маси тіла було більше 30 кг/м^2 у обох групах, що свідчить про наявність надлишкової маси тіла у учасників дослідження. На момент госпіталізації до ВІТ здійснювалась оцінка тяжкості стану пацієнтів. Одним з показників був % враження паренхіми легень за даними комп'ютерної томографії. Були отримані наступні значення по групам: 50 [35; 70]% та 45 [35; 55]% відповідно, без статистично значимої різниці між групами за даними U-тесту ($p=0,23$). Іншими критеріями тяжкості виступали сатурація та частота

дихання. Середні значення цих двох показників вказані в таблиці 1. Вони статистично не відрізняються між групами.

Таблиця 2.1.3

Характеристика пацієнтів досліджуваних груп

Характеристика, одиниця виміру (відображення)	Група (кількість осіб)		p
	1 (n=51)	2 (n=51)	
Вік, роки (M±SD)	57,55±14,34	56,10±12,02	0,58
Стать (осіб, %):			
- чоловіки	35 (69)	34 (67)	>0,05
- жінки	16 (31)	17 (33)	>0,05
ІМТ, кг/м ² (M±SD)	31,34±6,72	30,87±5,92	0,63
Супутні захворювання (осіб, %):			
Артеріальна гіпертензія	31(61%)	33(65%)	>0,05
Цукровий діабет	22(43%)	15(29%)	>0,05
Хронічна хвороба нирок	13(25%)	8(16%)	>0,05
Куріння	9(18%)	14 (27%)	>0,05
Тяжкість стану на момент поступлення:			
-КТ, %	50 [35; 70]	45 [35; 55]	0,23
-SpO ₂ , %	82 [78; 84]	82 [81; 83]	0,56
-ЧД, разів за хвилину	24 [24; 26]	24 [22; 24]	0,12

2.1.4 Характеристика фізичної реабілітації

Заняття фізичної реабілітації здійснювались фізичним терапевтом під наглядом медичної сестри та лікаря-анестезіолога.

Обсяг фізичної реабілітації визначався відповідно до рівня свідомості та можливості пацієнта співпрацювати з фізичним терапевтом.

Протипоказами до реабілітаційних втручань було визначено:

- ЧСС менше 40 та більше 130 уд/хв;
- САТ ≤ 90 мм.рт.ст. та ≥ 180 мм.рт.ст;
- Високі дози вазопресорів (норадреналін/адреналін $> 0,3$ мкг/кг/хв);
- ЧДР > 40 вдихів/хв ;
- Неможливість досягнути SpO₂ більше 90% на фоні кисневої/респіраторної терапії, FiO₂ більше 80% або PEEP більше 15 см H₂O;
- Відмова пацієнта або родичів від проведення занять.

Заняття фізичної реабілітації розпочиналися з першого дня госпіталізації у ВІТ та мали тривалість 15–20 хв.

Заняття включали:

1. Пасивні та активно-пасивні вправи (виконання пасивних рухів у суглобах верхніх і нижніх кінцівок для попередження виникнення контрактур, а також таких самих вправ з частковим задіюванням пацієнта);

2. Активні вправи (Активну мобілізація) (Вправи спрямовані на підвищення (або підтримку) фізичного функціонування та незалежності активності повсякденної життєдіяльності):

- вертикалізація пацієнта сидячи та стоячи,
- переміщення з ліжка на стілець та назад,
- ходьба, у тому числі підйом сходами,
- вправи для тренування координації рухів та рівноваги.

3. Позиціонування пацієнтів у ліжку (позиціонування пацієнта з метою оптимізації легеневої вентиляції, вентиляційно-перфузійного співвідношення та попередження виникнення ускладнень);

4. Дихальні вправи (втручання скеровані на контроль дихання, збільшення дихальних екскурсій грудної клітки для збільшення життєвої ємності легень, очищення дихальних шляхів, збільшення сили дихальних м'язів).

Протягом кожного заняття з пацієнтом фізичний терапевт намагався досягнути максимально можливої інтенсивності.

Обов'язковою умовою безпечного проведення фізичної реабілітації була можливість динамічного моніторингу вітальних функцій пацієнта (ЧСС/пульс; АТ; ЧД, SpO₂).

Заняття припинялися у разі декомпенсації стану пацієнта або у разі його відмови від продовження. Критеріями декомпенсації вважалися: гемодинамічна нестабільність, зниження SpO₂ більше 10% від стартової, поява аритмії або ЧСС більше 130/хв, ознаки ішемії, зміна рівня свідомості, запаморочення, головокружіння, пітливість, біль або втома.

2.2 Методи дослідження

Для обстеження пацієнтів у процесі дослідження використовувались клінічні, лабораторні, інструментальні методи діагностики. Для оцінки фізичного функціонального статусу використовувались шкали (АМ-РАС (ADL та ВМ); JH HLM). Для оцінки ментального стану пацієнтів використовувалась шкала HADS (Госпітальна шкала тривоги та депресії). Для оцінки когнітивних функцій шкала MMSE (Mini mental state examination). Для оцінки проявів постковідного синдрому шкала PCFS (шкала оцінки загального функціонального стану пацієнта після перенесеного COVID-19). Для аналізу отриманих результатів використовувалися статистичні методи.

2.2.1 Обстеження пацієнтів на момент поступлення у ВІТ

Під час госпіталізації пацієнта до ВІТ проводився фізикальний огляд пацієнта за алгоритмом ABCDE. Дані огляду вносилися до медичної карти стаціонарного пацієнта.

Інструментальне обстеження включало вимірювання основних вітальних показників (АТ, ЧД, SpO₂, пульс/ЧСС, ЕКГ, температура тіла), та їх моніторинг в

динаміці. Крім того, усім госпіталізованим пацієнтам виконувалась комп'ютерна томографія органів грудної клітки (КТ ОГК) з метою оцінки тяжкості враження легень.

На момент госпіталізації у ВІТ відбувався забір наступних аналізів: загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, біохімічний аналіз крові (креатинін, сечовина, АсАТ, АлАТ, білірубін загальний та прямий, електроліти), коагулограма +D-димер, С-реактивний білок, прокальцитонін, ІЛ-6, феритин, ЛДГ, газометрія артеріальної крові. Всі дослідження виконувались на базі лабораторії «DILA».

2.2.2 Оцінка фізичного функціонального стану

Оцінка фізичного функціонального стану здійснювалася фізичним терапевтом та лікарем анестезіологом при первинному огляді пацієнта.

Оцінювання здійснювалось двічі: на момент поступлення (оцінювався фізичний функціональний статус до захворювання) та на момент виписки зі стаціонару.

Для вимірювання фізичного функціонального статусі ми використали 3 показники: рівень повсякденної активності (здатність до самообслуговування); базова рухливість пацієнта та найвищий рівень мобільності пацієнта.

Для отримання вищезгаданих показників нами використовувались наступні шкали:

1) Activity Measure for Post-Acute Care (AM-PAC, українською – Шкала вимірювання активності після гострої фази лікування) - з двома доменами оцінки [78, 79]:

а) Activities of Daily Living (ADL, українською – повсякденна активність, здатність до самообслуговування).

За цією шкалою оцінюють 6 параметрів: здатність пацієнта до одягання штанів, купання, відвідування туалету, одягання футболки, чистки зубів, прийому

їжі. Шкала оцінки кожного параметру містить 4 категорії: 1 бал – пацієнт не здатний виконати завдання; 2 – потребує суттєвої допомоги; 3 – мінімальна допомога; 4 – виконує без допомоги. Максимальний бал за шкалою – 24, мінімальний – 6. Основною перевагою даної шкали є її простота та швидкість заповнення.

Приклад шкали зображений на рисунку 2.2.2.1.

BOSTON UNIVERSITY AM-PAC (short form)

Пацієнт: _____ Дата _____

Заповнюється в процесі виконання маніпуляцій пацієнтом, або ж відповідями на питання

Повсякденна активність (DAILY ACTIVITY INPATIENT SHORT FORM)				
Скільки допомоги від сторонньої особи пацієнт потребує:	Не може (навіть з допомогою)	Суттєва допомога	Мінімальна допомога	Не потребує допомоги
1. Одягання та зняття штанів	1	2	3	4
2. Купання (намилювання, витирання)	1	2	3	4
3. Туалет (судно)	1	2	3	4
4. Одягання та роздягання футболки, сорочки	1	2	3	4
5. Чистка зубів, гоління	1	2	3	4
6. Прийом їжі	1	2	3	4
Сума балів (має 24):				

Рис. 2.2.2.1. Шкала вимірювання активності після гострої фази лікування (AM-PAC (ADL) здатність до самообслуговування)

б) Basic Mobility (BM, українською – базова рухливість) [78, 79].

За цією шкалою оцінюють здатність пацієнта рухатися за наступними параметрами: здатність пацієнта повертатися у ліжку, сісти у ліжку, сісти з положення лежачи на край ліжка, спроможність пересісти з ліжка на стілець і назад, можливість пройти по кімнаті, спроможність піднятися сходами на 3–5 сходинок з

наявністю поручнів. Шкала оцінки кожного параметру містить 4 категорії та може бути оцінена від 1 до 4 балів: 1 бал означає, що пацієнт не спроможний виконати завдання навіть з допомогою, 2 – що пацієнт потребує суттєвої допомоги, 3 – мінімальної допомоги; 4 – виконує без допомоги. Максимальний бал за шкалою – 24, мінімальний – 6.

Основною перевагою опитувальника є простота та швидкість заповнення. Шкала в більшій мірі акцентує увагу на об'ємі сторонньої допомоги якого потребує пацієнт для здійснення переміщень. Зразок опитувальника наведений на рисунку 2.2.2.2

BOSTON UNIVERSITY AM-PAC (short form)

Пацієнт: _____ Дата _____

Заповнюється в процесі виконання маніпуляцій пацієнтом, або ж відповідями на питання

Базова мобільність (BASIC MOBILITY INPATIENT SHORT FORM)				
На скільки складно пацієнту виконати:	НЕ МОЖЕ	ДУЖЕ складно	Мінімальні складнощі	ВИКОНУЄ вільно
1. Перевертається в ліжку (включно з укриванням, облаштуванням подушки)	1	2	3	4
2. Самостійно сідає та встає на стілець/крісло (з допомогою рук)	1	2	3	4
3. Самостійно з положення лежачи може сісти на край ліжка	1	2	3	4
Скільки допомоги від сторонньої особи потребує пацієнт:	Не може	Суттєва допомога	Мінімальна допомога	Не потребує допомоги
4. Для переміщення зі стільця у ліжку і назад	1	2	3	4
5. Для прогулянки по кімнаті	1	2	3	4
6. Для підняття по сходам 3-5 сходинок (з поручнями)	1	2	3	4
Сума балів (має 24):				

Рис. 2.2.2.2. Шкала вимірювання активності після гострої фази лікування (AM-PAC (BM) базова рухливість)

2) Johns Hopkins: Highest Level of Mobility (JH-HLM) scale (Шкала оцінки найвищого рівня мобільності, розроблена університетом Джонса Хопкінса) [72]. Ця шкала складається з 8 рівнів активності в діапазоні від стану, коли пацієнт прикутий до ліжка – 1 бал, і до спроможності пройти більше 100 м – 8 балів. Шкала в більшій мірі зосереджена на пацієнтах, що здатні до переміщення без сторонньої допомоги. А також дозволяє додатково стратифікувати рівні мобільності пацієнта в залежності від відстані, що він може пройти. Ця шкала певною мірою доповнює дані, отримані при оцінці базової рухливості пацієнта за AM-PAC (BM). Зразок шкали зображений на рисунку 2.2.2.3.

Найвищий рівень мобільності пацієнта (Johns Hopkins: Highest level of mobility scale)

1	2	3	4	5	6	7	8
Потребує допомоги для переміщення у межах ліжка	Здатний до руху в межах ліжка	Може сісти на край ліжка	Самостійно може пересісти з ліжка на стілець	Може самостійно стояти понад 1 хвилину	Проходить 10 кроків та більше	Проходить 10 метрів та більше	Проходить 100 метрів та більше
Збільшення рівня мобільності							

Рис. 2.2.2.3. Шкала оцінки найвищого рівня мобільності, розроблена університетом Джонса Хопкінса

2.2.3 Оцінка ментального стану пацієнтів

Для оцінки ментального статусу використовувалась шкала – Госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety Depression Scale, HADS) [21, 177] - відноситься до суб'єктивних методик і призначена для скринінгового виявлення тривоги і депресії у пацієнтів стаціонару. Госпітальна шкала тривоги і депресії відрізняється простотою застосування і обробки (заповнення опитувальника не вимагає тривалого часу і не викликає ускладнень у пацієнта). Опитувальник містить 14 тверджень, що розділені на дві підгрупи: підгрупа А – «тривога» (anxiety) та підгрупа D – «депресія» (depression). Кожному твердженню

відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь вираженості симптомів від 0 до 3. Фрагмент опитувальника представлений на рисунку 2.2.3.1.

Госпітальна шкала тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Інструкція: не звертайте уваги на цифри та літери, розташовані у лівій частині опитувальника. Прочитайте уважно кожне твердження, і обведіть кружечком відповідну цифру зліва біля варіанта відповіді, яка найбільше відповідає тому, як Ви себе почували минулого тижня. Не роздумуйте занадто довго над кожним твердженням. Відповідь, яка першою приходить Вам в голову, завжди буде найбільш правильною. Час заповнення 20-30 хвилин.

1.Т Я відчуваю напруженість, мені не по собі.

- 3 Весь час.
- 2 Часто.
- 1 Час від часу, іноді.
- 0 Зовсім не відчуваю.

2.Д Те, що раніше приносило мені велике задоволення, і зараз викликає у мене таке ж почуття.

- 0 Безумовно це так.
- 1 Напевно, це так.
- 2 Лише в дуже малому ступені це так.
- 3 Це зовсім не так.

3.Т Я відчуваю страх, здається, ніби щось жахливе може ось-ось статися.

- 3 Безумовно це так, і страх дуже сильний.
- 2 Це так, але страх не дуже сильний.
- 1 Іноді, але це мене не турбує.
- 0 Зовсім не відчуваю.

Рис. 2.2.3.1 Фрагмент опитувальника Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS)

Загальноприйнята інтерпретація балів за HADS по підгрупам тривога (А) та депресія (D) наведена на рисунку 2.2.3.2

HADS інтерпретація балів	
Бали	Інтерпретація
0-7	Норма
8-10	Субклінічна тривога/депресія
11 та більше	Клінічно виражена тривога/депресія

Рис. 2.2.3.2. Загальноприйнята інтерпретація балів за HADS.

У нашому дослідженні за Госпітальною шкалою тривоги та депресії окрім класичних показників HADS A (вираженість симптомів тривоги) та HADS D (вираженість симптомів депресії), вимірювався також сумарний показник HADS A+D (сумарний бал тривога+депресія).

Клінічно значимим результатом у даному дослідженні вважалося 8 та більше балів для підгруп A та D, а також 11 та більше балів за сумарною оцінкою HADS (A+D).

2.2.4 Оцінка когнітивних функцій пацієнтів

Для оцінки когнітивного статусу використовувалась шкала - MMSE
Коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE) [15, 55, 177] – це, стандартизований опитувальник, що складається з 22 запитань та завдань. Він дає змогу оцінити когнітивні здібності пацієнта у 5 вимірах: орієнтація у часі та просторі, сприйняття, увага та рахунок, пам'ять, мова. Максимальна оцінка за шкалою – 30 балів, а мінімальна – 0 балів. Інтерпретація результатів здійснювалась за наступним розподілом: 0-10 балів – тяжка деменція; 11-19 балів – деменція середнього ступеню; 20-23 балів – деменція легкого ступеню; 24-27 балів – легкі когнітивні порушення; 28-30 балів – норма.

Фрагмент опитувальника зображено на рисунку 2.2.4

Коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE)

ОРІЄНТАЦІЯ		
Яке сьогодні число?	1	0
Який сьогодні місяць?	1	0
Який зараз рік?	1	0
Яка зараз пора року?	1	0
Який сьогодні день тижня?	1	0
В якому місті ми знаходимось?	1	0
В якій області ми знаходимось?	1	0
В якому закладі ми зараз?	1	0
На якому поверсі ми зараз?	1	0
В якій країні ми зараз знаходимось?	1	0
СПРИЙНЯТТЯ (Просимо пацієнта уважно послухати та повторити 3 слова – повільно і чітко вимовляємо – ЯБЛУКО, СТІЛ, ГРИВНЯ)		
ЯБЛУКО	1	0
СТІЛ	1	0
ГРИВНЯ	1	0
УВАГА ТА РАХУНОК (просимо віднімати від 100 по 7) (або слово ЗЕМЛЯ навпаки)		
93 - Я	1	0
86 - Л	1	0
79 - М	1	0
72 - Е	1	0
65 - З	1	0
ПАМ'ЯТЬ		
ЯБЛУКО	1	0
СТІЛ	1	0
ГРИВНЯ	1	0

Рис. 2.2.4 Фрагмент опитувальника MMSE

2.2.5 Оцінювання проявів постковідного синдрому

Для оцінки вираженості постковідних симптомів використовувалась шкала: Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) [85] – первинна оцінка здійснювалась при першому візиті до лікаря, або під час контакту з лікарем по телефону (термін в середньому 5-7 днів після виписки зі стаціонару). На рисунку 2.2.5. приведений зразок алгоритму опитування.

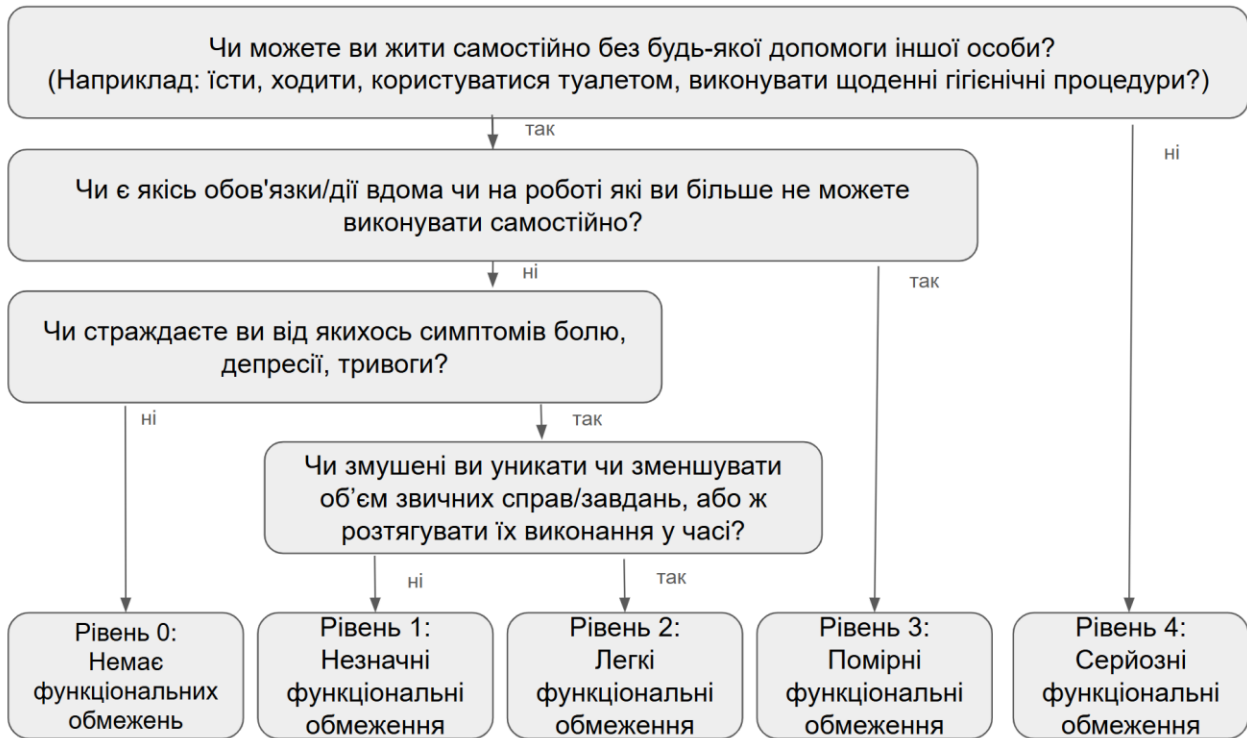


Рис. 2.2.5. Алгоритм оцінки пацієнта за шкалою Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) [85]

Вторинна оцінка динаміки залишкових симптомів COVID-19 здійснювалася приблизно через 4-6 тижнів після виписки, у очному форматі при відвідуванні лікаря, або у телефонному режимі фахівцем супроводу пацієнта.

2.2.6 Статистичні методи обробки даних

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакету EZR версія 1.54 (Y. Kanda) [2, 81] (Free statistical software: EZR on R commander: R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Базу даних дослідження було систематизовано в редакторі Microsoft Excel.

Статистичний аналіз кількісних даних передбачав перевірку на нормальність за критерієм Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу для статистичного аналізу використовувалися параметричні критерії: для представлення даних -

середнє значення (X) та стандартне відхилення ($\pm SD$); для попарних порівнянь – критерій Стюдента для двох незалежних вибірок; для множинних порівнянь – дисперсійний аналіз та метод множинних порівнянь Шеффе. У випадку розподілу даних, відмінному від нормального, для статистичного аналізу використовувалися непараметричні критерії: для представлення даних – медіана та квартилі [перший; третій] – Me [QI; QIII]; для попарних порівнянь - W -критерій Вілкоксона для пов'язаних вибірок та U -критерій Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок; для множинних порівнянь - ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса.

Для оцінки кореляційного зв'язку – використовувалися коефіцієнт лінійної кореляції Пірсона (при нормальному розподілі даних) та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (при розподілі даних відмінному від нормального). Інтерпретація результатів кореляційного аналізу проводилась за шкалою Чеддока: сила зв'язку визначалася за значенням коефіцієнту кореляції r (0,00- 0,29 – «слабкий», 0,30-0,69 – «середній», 0,70-0,89 – «сильний», 0,90-1,0 – «дуже сильний»); напрямок кореляційного зв'язку визначався за знаком коефіцієнта кореляції (- чи +). Критичний рівень значимості (p) при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05. Різницю між порівнюваними величинами вважали статистично значущою на рівні p .

2.2.7 Етичні аспекти дослідження

Дослідження було проведено згідно з біоетичними та законодавчими вимогами Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 рік), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 рік) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 року, Гельсінської декларації, ухваленої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових

медичних досліджень за участю людини (1964 рік, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 року) [1, 9, 11].

Дизайн дослідження був схвалений Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №161 від 17.10.2022 року). Діагностичні обстеження та лікувальні втручання не містили підвищеного ризику для суб'єктів дослідження. Всі суб'єкти дослідження підписували інформовану згоду на участь у дослідженні.

Отже, дизайн та методи дослідження, що використовувались відповідали меті та завданням дисертаційної роботи.

Основні положення цього розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Коваленко В. Особливості проведення ранньої фізичної реабілітації для пацієнтів з важким перебігом COVID 19 : тези доповідей. В: Бацилева О. В. (ред). Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я в умовах війни : матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 14 листопада 2024» р.). Київ, 2024. с. 105-107 с.

2. Kovalenko V. Early physical rehabilitation in intensive care unit and its impact on Post-COVID syndrome manifestations. *Inter Collegas*. 2024;11(3):17-22. doi: <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.kov>

Розділ 3

ОЦІНКА ВПЛИВУ РАННЬОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ВІТ НА ФІЗИЧНИЙ ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН

Метою даної частини дослідження було визначення та аналіз показників фізичного функціонального стану пацієнтів у загальній популяції, а також з урахуванням статевих та вікових особливостей, у групах з різним режимом реабілітаційних занять.

3.1 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів у загальній популяції

У дослідженні взяли участь 102 пацієнти, що були розподілені на 2 групи у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу.

Усім пацієнтам при первинному огляді було визначено рівень фізичного функціонального статусу до захворювання. Для оцінки цього статусу використовувалися наступні показники: здатність до самообслуговування (за шкалою AM-PAC ADL; базова рухливість (за шкалою AM-PAC BM) та найвищий рівень мобільності (за шкалою JH-HLM). Отримані результати оцінки були внесені до таблиці Excel, та порівняні між досліджуваними групами.

Розподіл даних згідно тесту Шапіро-Уїлка відрізнявся від нормального тому представлення показників було здійснене у вигляді медіани і кuartилів (Me [QI; QIII]). Результати первинної оцінки відображені у таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1.

Базовий рівень фізичного функціонального статусу пацієнтів у групі 1 та групі 2

Характеристика, одиниця виміру (відображення)	Група (кількість осіб)		p
	1 (n=51)	2 (n=51)	
AM-PAC (ADL), бали (Me [QI; QIII])	24 [24; 24]	24 [24; 24]	0,61
AM-PAC (BM), бали (Me [QI; QIII])	24 [24; 24]	24 [24; 24]	0,74
JH-HLM, бали (Me [QI; QIII])	8 [8; 8]	8 [8; 8]	0,61

У подальшому з метою перевірки однорідності груп дослідження було здійснено порівняння груп за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. У результаті було підтверджено однорідність досліджуваних груп за показниками фізичного функціонального статусу на момент госпіталізації.

Вторинна оцінка даних показників здійснювалася на момент виписки пацієнтів зі стаціонарного лікування. Характер розподілу даних також відрізнявся від нормального. Тому статистичні методи були використанні аналогічні первинній оцінці. Результати оцінки фізичного функціонального статусу на момент виписки представлені в таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Оцінка фізичного функціонального статусу пацієнтів у групах 1 та групі 2 (на момент виписки)

Характеристика, одиниця виміру (відображення)	Група (кількість осіб)		p
	1 (n=51)	2 (n=51)	
AM-PAC (ADL), бали (Me [QI; QIII])	24 [23; 24]	24 [24; 24]	0,24
AM-PAC (BM), бали (Me [QI; QIII])	24 [23; 24]	24 [24; 24]	0,31
JH-HLM, бали (Me [QI; QIII])	8 [7; 8]	8 [8; 8]	0,13

За результатами порівняння показників фізичного функціонального статусу (на момент виписки) між групами 1 та 2 не було виявлено статистично значимої різниці.

Разом з тим помічено, що у обох групах спостерігалася негативна динаміка за всіма показниками фізичного функціонального статусу за час від поступлення госпіталізації до виписки, особливо за шкалою здатності до самообслуговування АМ-РАС (ADL). Графічно дане спостереження зображене на рисунку 3.1.1

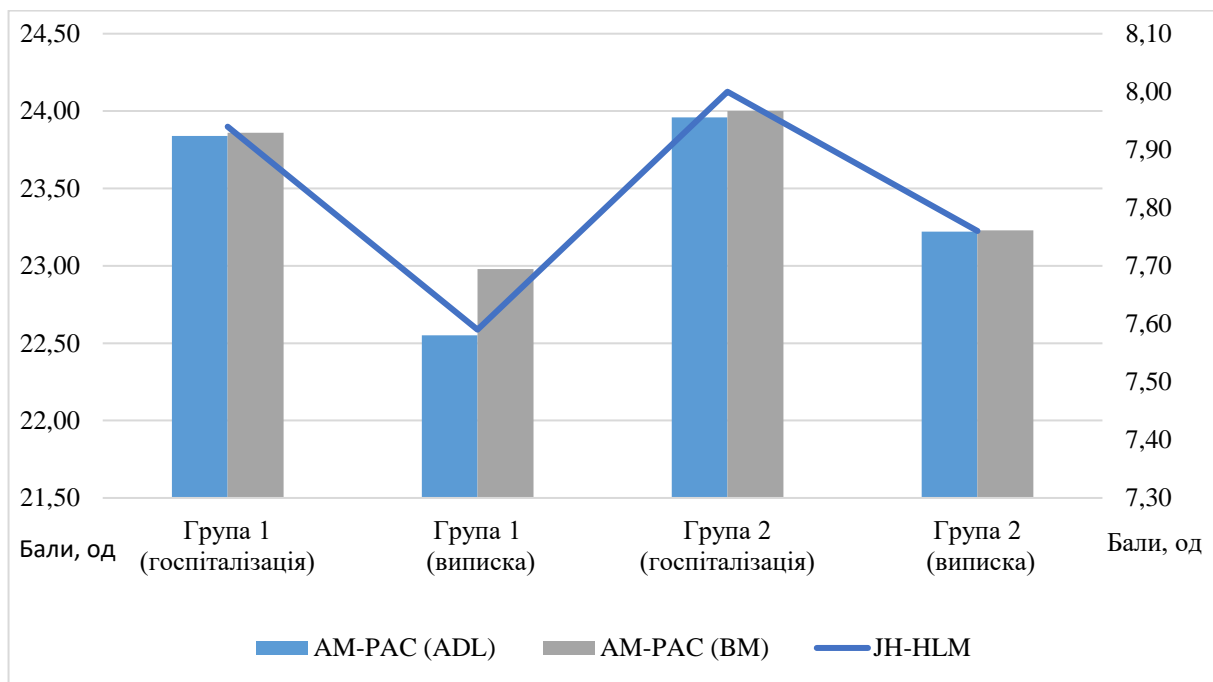


Рис. 3.1.1. Динаміка середніх значень показників фізичного функціонального статусу від часу госпіталізації до виписки [3]

Подальший статистичний аналіз показників за t-критерієм Вілкоксона, підтвердив статистичну значущість даного спостереження всередині груп ($p < 0,05$). Графічне зображення змін показника здатності до самообслуговування по групам у загальній популяції представлено на рис. 3.1.2 та 3.1.3

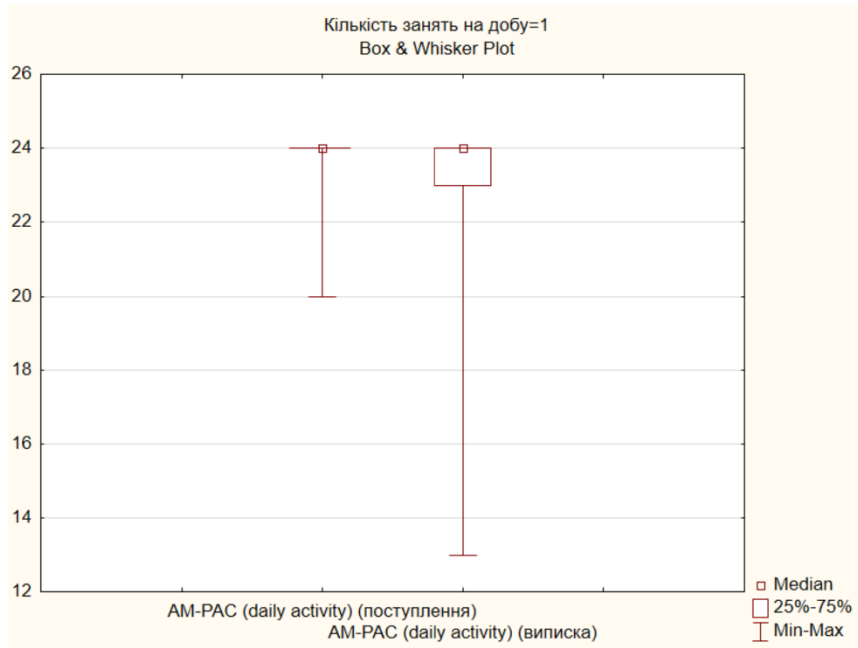


Рис. 3.1.2. Динаміка параметру здатності до самообслуговування (AM-PAC ADL) у групі 1

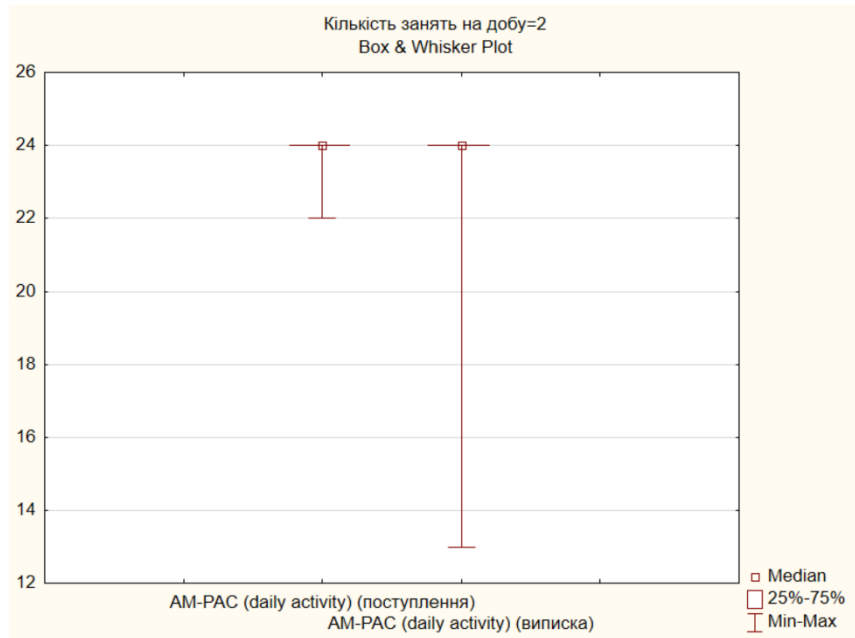


Рис. 3.1.3. Динаміка параметру здатності до самообслуговування у групі 2.

Проте при подальшому порівнянні кінцевих показників фізичного функціонального статусу між групами значущої різниці виявлено не було.

Результати отримані нами підтверджують наявність негативного впливу перебування у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів, навіть за умови проведення регулярних реабілітаційних занять. Однак, розширення режиму реабілітації не призвело до статистично значущої різниці між групами за показниками фізичного функціонального статусу пацієнтів у загальній популяції.

3.2 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів різник вікових груп

Для подальшого аналізу пацієнтів у обох групах було розподілено за віковими групами. Граничним значенням віку для поділу було обрано 55 років, оскільки у нашій вибірці пацієнтів це забезпечувало однорідний розподіл пацієнтів поміж групами. У групі 1 було 23 пацієнти молодші за 55 років та 28 пацієнтів старших за 55 років. У групі 2 – молодшими за 55 років було 25 пацієнтів, а старшими 26 пацієнтів. Окрім кількісного складу груп, були також оцінені базові параметри фізичного функціонального статусу пацієнтів по групам з урахуванням розподілу за віком. Характеристика груп за вищезгаданими показниками наведена у таблиці 3.2.1

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і квартилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест).

Таблиця 3.2.1

Характеристика фізичного функціонального статусу пацієнтів з урахуванням розподілу за віком (на момент поступлення)

Показник	Група	Загалом (n=102)	< 55 років (n=48)	≥ 55 років (n=54)
AM-PAC (ADL), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	p	0,61	0,99	0,52
AM-PAC (BM), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	p	0,74	0,99	0,66
JH-HLM, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [8; 8]
	Група 2	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [8; 8]
	p	0,61	0,99	0,51

Для точної оцінки впливу фізичної реабілітації на кінцеві показники фізичного функціонального статусу на момент виписки важливо мати однорідні групи не лише за базовим функціональним статусом, але й за тяжкістю стану пацієнтів. Саме тому цей параметр також був оцінений. За результатами аналізу даних у вікових когортах не було виявлено статистично значимих відмінностей за показниками фізичного функціонального статусу, що підтверджує однорідність розподілу. Результати оцінки показників тяжкості стану відображені у таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Характеристика тяжкості стану пацієнтів по групах з урахуванням розподілу за віком (на момент поступлення)

Показник	Група	Загалом (n=102)	< 55 років (n=48)	≥ 55 років (n=54)
SpO ₂ , %	Група 1	82 [78; 84]	82 [76; 83]	84 [81,5; 85]
	Група 2	82 [81; 83]	82 [81; 83]	82 [81; 84]
	p	0,56	0,27	0,66
ЧД, разів за хвилину	Група 1	24 [24; 26]	24 [24; 25]	24 [22; 24]
	Група 2	24 [22; 24]	24 [23; 24]	24 [22; 24]
	p	0,12	0,13	0,99
КТ %	Група 1	50 [35; 70]	50 [35; 75]	46,5 [35; 57,5]
	Група 2	45 [35; 55]	45 [28; 65]	44 [35; 55]
	p	0,23	0,11	0,80

У результаті статистичного аналізу даних не було знайдено значимих відмінностей по тяжкості стану пацієнтів у досліджуваних групах з урахуванням вікового розподілу, що підтверджує однорідність груп.

Подальша оцінка фізичного функціонального статусу пацієнтів здійснювалася безпосередньо перед випискою зі стаціонару. Для цієї оцінки використовували ті ж показники, що і під час госпіталізації.

Характер розподілу даних відрізнявся від нормального, тому дані оцінки репрезентовані у вигляді медіани і кватилів (Me [QI; QIII]). Результати оцінки показників на момент виписки та результати їх порівняння між групами з урахуванням розподілу за віком відображені в таблиці 3.2.3

Таблиця 3.2.3

Характеристика фізичного функціонального статусу пацієнтів з урахуванням вікового розподілу (на момент виписки)

Показник	Група	Загалом (n=102)	< 55 років (n=48)	≥ 55 років (n=54)
AM-PAC (ADL), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [23; 24]	24 [24; 24]	24 [19; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [22; 24]
	p	0,24	0,61	0,30
AM-PAC (BM), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [23; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [23; 24]
	p	0,31	0,80	0,32
JH-HLM, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	8 [7; 8]	8 [8; 8]	8 [7; 8]
	Група 2	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [8; 8]
	p	0,13	0,45	0,23

За результатами вимірювання та порівняння показників на момент виписки не було виявлено статистично значимої різниці між досліджуваними групами. Подібний результат свідчить про те, що розширення режиму реабілітації не призводить до суттєвих відмінностей у показниках фізичного функціонального стану пацієнтів на момент виписки, та ця тенденція не залежить від віку пацієнтів.

У обох групах з урахуванням розподілу за віком зберігалися тенденції до погіршення фізичного функціонального статусу за період госпіталізації (особливо щодо показника здатності до самообслуговування AM-PAC ADL).

У пацієнтів старше 55 років у групі 1 спостерігалось статистично значиме зниження показника здатності до самообслуговування ($p=0,004$ за t —критерієм Вілкоксона). Аналогічною була динаміка показника у групі 2 ($p=0,019$ за t —критерієм Вілкоксона). (рис. 3.2.1, рис.3.2.2.)

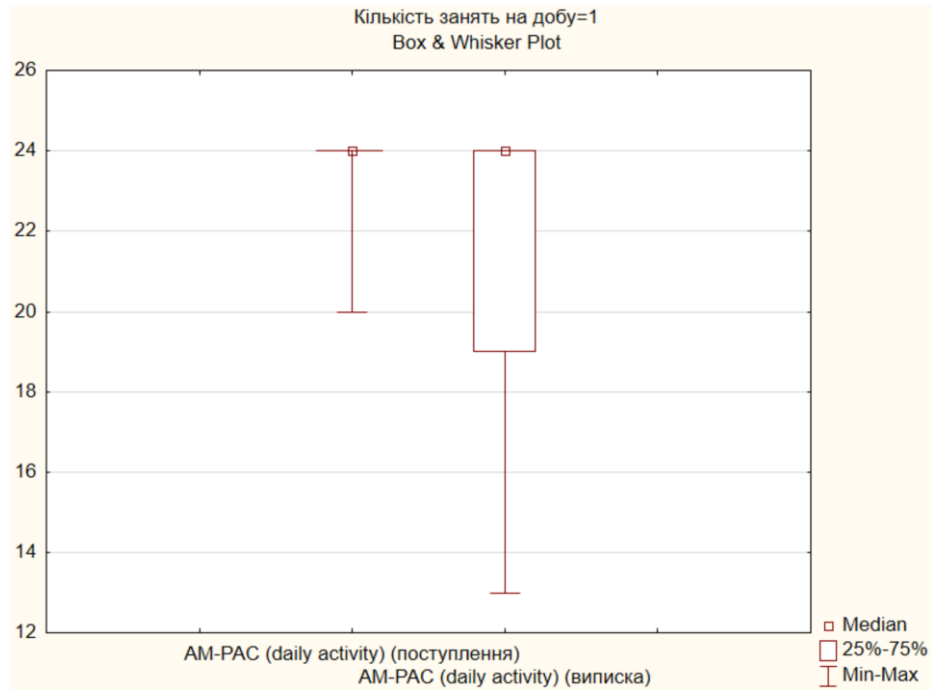


Рис. 3.2.1. Динаміка показника здатності до обслуговування (AM-PAC ADL) у пацієнтів старше 55 років у групі 1.

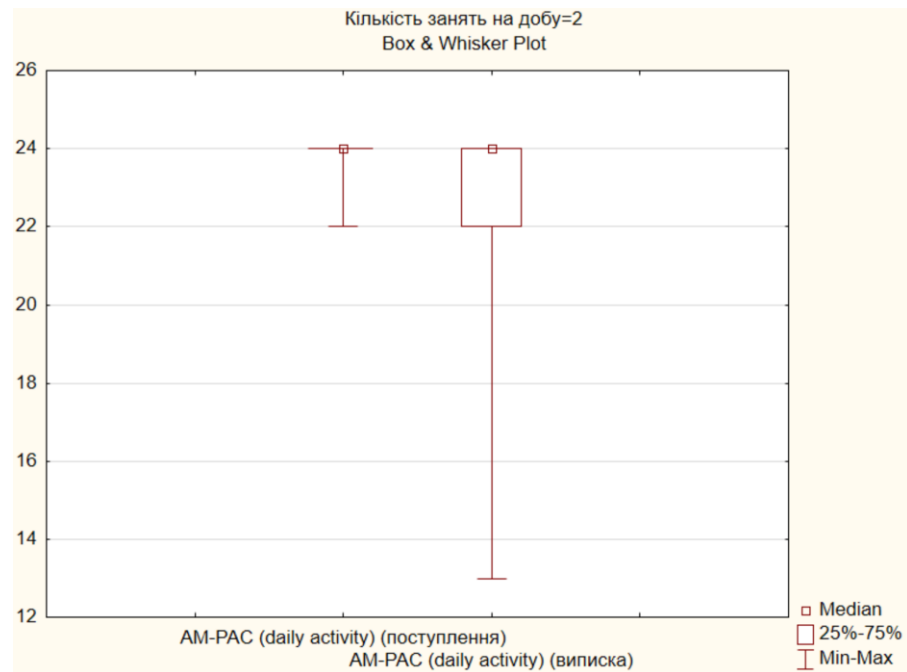


Рис. 3.2.2. Динаміка показника здатності до обслуговування (AM-PAC ADL) у пацієнтів старше 55 років у групі 2.

У той же час у пацієнтів молодше 55 років у групі з однією реабілітаційною сесією на добу зниження показників здатності до самообслуговування не було статистично значимим ($p=0,19$ за t —критерієм Вілкоксона) (рис. 3.2.3), а у групі з 2 сесіями на добу зниження показників не було зафіксовано взагалі. (рис. 3.2.4).

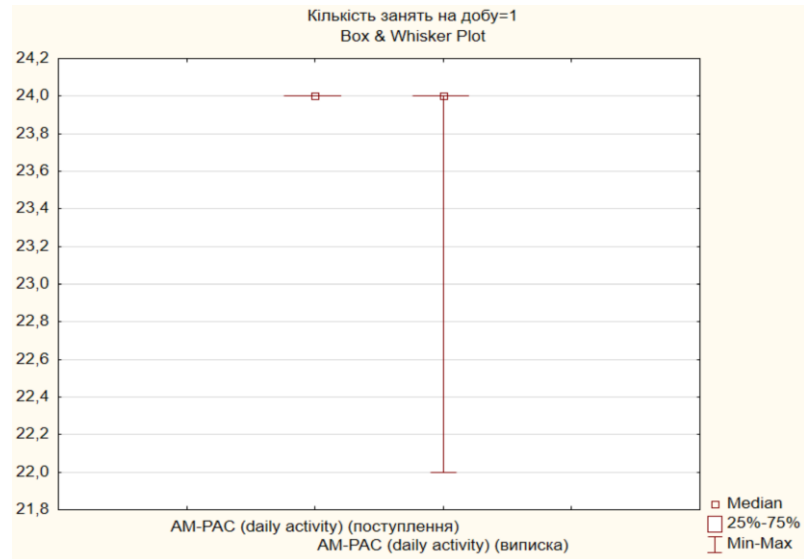


Рис. 3.2.3. Динаміка показника здатності до обслуговування (AM-PAC ADL) у пацієнтів молодше 55 років у групі 1.

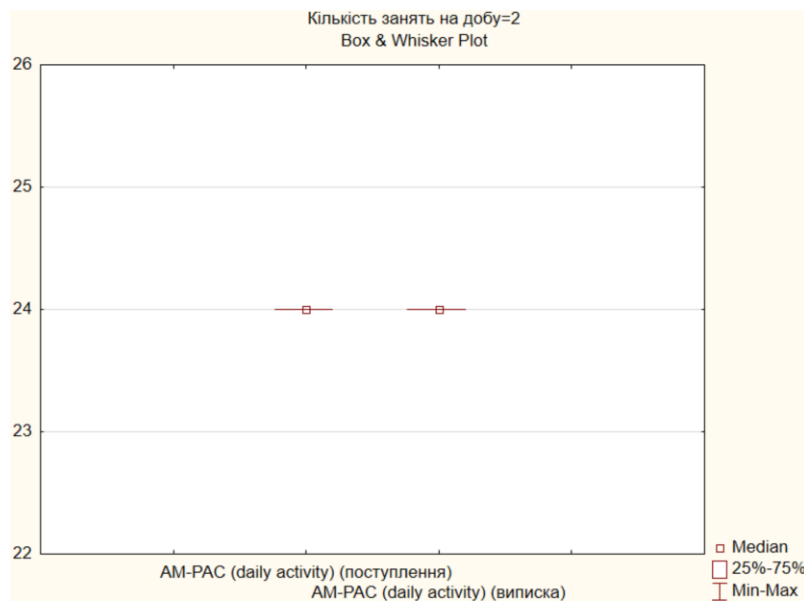


Рис. 3.2.4. Динаміка показника здатності до обслуговування (AM-PAC ADL) у пацієнтів молодше 55 років у групі 2.

Отримані результати підтверджують, що пацієнти молодші за 55 років менше схильні до погіршення фізичного функціонального статусу за час госпіталізації. Окрім того, у пацієнтів молодших за 55 років, збільшення кількості реабілітаційних сесій потенційно може позитивно впливати на збереження базового фізичного функціонального статусу (за показником здатності до самообслуговування).

3.3 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів у залежності від статі

На даному етапі дослідження пацієнтів у досліджуваних групах було додатково розподілено за статтю. За результатами цього поділу було визначено, що у групу 1 увійшли 35 чоловіків та 16 жінок, а у групу 2 – 34 чоловіка та 17 жінок. Окрім цього також були оцінені базові параметри фізичного функціонального статусу пацієнтів по групах з урахуванням розподілу за статтю. Показники, що були використані для характеристики статусу були тими ж, що у загальній популяції. Характеристика груп за вищезгаданими показниками наведена у таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Характеристика показників фізичного функціонального статусу пацієнтів по групах з урахуванням розподілу за статтю (поступлення)

Показник	Група	Загалом (n=102)	чоловіки (n=69)	жінки (n=33)	
	1	2	3	4	5
AM-PAC (ADL), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [24; 24]	24 [24;24]	24 [24; 24]	
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]	
	p	0,61	0,85	0,55	

Продовження таблиці 3.3.1

1	2	3	4	5
AM-PAC (BM), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [24; 24]
	p	0,74	0,84	0,76
JH-HLM, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [8; 8]
	Група 2	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [8; 8]
	p	0,61	0,68	0,76

Також було проаналізовано тяжкість стану чоловіків та жінок у досліджуваних групах на момент госпіталізації. Результати оцінювання відображені у таблиці 3.3.2.

Таблиця 3.3.2

Характеристика показників тяжкості стану пацієнтів по групах з урахуванням розподілу за статтю (поступлення)

Показник	Група	Загалом (n=102)	чоловіки (n=69)	жінки (n=33)
SpO ₂ , %	Група 1	82 [78; 84]	82 [78; 84]	83,5[81,5; 85,5]
	Група 2	82 [81; 83]	82 [81; 84]	82 [80; 83]
	p	0,56	0,64	0,09
ЧД, разів за хвилину	Група 1	24 [24; 26]	24 [24; 26]	24 [23; 24]
	Група 2	24 [22; 24]	24 [22; 24]	24 [24; 24]
	p	0,12	0,14	0,70
КТ %	Група 1	50 [35; 70]	50 [32; 70]	50 [40; 67,5]
	Група 2	45 [35; 55]	42,5 [35; 55]	45 [28; 50]
	p	0,23	0,43	0,36

За показниками базового фізичного функціонального статусу та тяжкістю стану на момент госпіталізації у ВІТ не було виявлено статистично значущих відмінностей. Це підтверджує однорідність груп, та дозволяє ефективно оцінювати вплив кількості реабілітаційних сесій на добу на фізичний функціональний статус пацієнтів на момент виписки.

Як і на попередніх етапах дослідження нами були виміряні показники фізичного функціонального статусу на момент виписки у чоловіків та жінок, та розподілені по групах 1 та 2. Також був проведений статистичний аналіз даних, у процесі якого виявлено, що розподіл всіх оцінених показників відрізнявся від нормального. По цій причині дані були представлені у вигляді медіани та кватрилів, а для попарного порівняння показників використовувався тест Манна-Уїтні. З детальним описом цифрових значень можна ознайомитися у таблиці 3.3.3

Таблиця 3.3.3.

Характеристика показників фізичного функціонального статусу пацієнтів по групам з урахуванням розподілу за статтю (виписка)

Показник	Група	Загалом (n=102)	Чоловіки (n=69)	Жінки (n=33)
AM-PAC (ADL), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [21; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [22; 24]
	p	0,61	0,23	0,73
AM-PAC (BM), бали (Me [QI; QIII])	Група 1	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [21; 24]
	Група 2	24 [24; 24]	24 [24; 24]	24 [22; 24]
	p	0,74	0,30	0,73
JH-HLM, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	8 [8; 8]	8 [7; 8]	8 [7; 8]
	Група 2	8 [8; 8]	8 [8; 8]	8 [7; 8]
	p	0,61	0,10	0,76

За результатами вимірювання та порівняння показників на момент виписки не було виявлено статистично значимої різниці між досліджуваними групами. Подібний результат свідчить про те, що збільшення кількості реабілітаційних сесій з 1 до 2 на добу не призводить до суттєвих відмінностей у показниках фізичного функціонального стану на момент виписки, як у чоловіків, так і у жінок. Разом з тим, у чоловіків виявлено мінімальну тенденцію до поліпшення за показником JH-NLM (найвищий рівень мобільності) у групі з 2 сесіями реабілітації на добу. ($p=0,10$)

У обох дослідних групах і у чоловіків, і у жінок спостерігалась негативна динаміка фізичного функціонального статусу за період госпіталізації за усіма показниками.

Висновки до розділу:

Таким чином, описані у даному розділі результати вимірювання та статистичного аналізу показників фізичного функціонального статусу пацієнтів свідчать про те, що збільшення кількості сесій фізичної реабілітації на добу не призводить до значущих змін показників фізичного функціонального статусу пацієнтів на момент виписки.

Було виявлено, що у обох групах показники фізичного функціонального статусу на момент виписки зі стаціонару статистично значимо зменшились у порівнянні з базовими рівнями тих самих показників. Особливо це стосувалося показника здатності пацієнтів до самообслуговування.

При подальшому аналізі даних з урахуванням розподілу пацієнтів за віком було виявлено, що у пацієнтів молодших за 55 років негативний вплив перебування у стаціонарі не був статистично значимим. У цих пацієнтів групі з 2 сесіями фізичної реабілітації на добу зниження показників не було зафіксовано взагалі.

В той же час у пацієнтів старших за 55 років, динаміка зниження показника здатності до самообслуговування у обох групах була значно більш вираженою, ніж у загальній популяції.

Подальший розподіл пацієнтів у дослідних групах за статтю не виявив жодних особливостей у порівнянні із загальною популяцією.

Основні положення цього розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

1. Коваленко В. Вплив ранньої фізичної реабілітації у відділенні інтенсивної терапії на функціональний статус та тривалість госпіталізації пацієнтів з COVID-19. *Експеримент і клініч мед.* 2024;93(3):47-55. doi: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.kov>

Розділ 4

ОЦІНКА ВПЛИВУ РАННЬОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ВІТ НА КОГНІТИВНИЙ ТА МЕНТАЛЬНИЙ СТАТУС ПАЦІЄНТІВ

4.1 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів у загальній популяції

У дослідженні взяли участь 102 пацієнти, що були розподілені на 2 групи у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу.

Для оцінки ефекту від кількості реабілітаційних сесій здійснювалося порівняння показників когнітивного та ментального статусу пацієнтів на момент виписки між групами зі стандартним та розширеним режимом реабілітації.

Характеристика груп за антропометричними даними, супутньою патологією, тяжкістю стану відображено у розділі Матеріали та методи.

Для оцінки когнітивного статусу нами застосовувалася шкала MMSE, а для оцінювання ментального статусу – оцінювання рівнів тривоги та депресії за шкалою HAD, що включала оцінку за 3 підпунктами: HADS A+D (сумарний бал тривога+депресія), HADS A (тривога), HADS D (депресія).

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і кuartилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест). Результати оцінювання наведені у таблиці 4.1.1.

Таблиця 4.1.1.

Характеристика когнітивного та ментального статусу пацієнтів

Характеристика, одиниця виміру (відображення)	Група (кількість осіб)		p
	1 (n=51)	2 (n=51)	
HADS A+D, бали (Me [QI; QIII])	10 [8; 13]	8 [6; 12]	0,02
HADS A, бали (Me [QI; QIII])	7 [5; 9]	5,5 [4; 7,5]	0,10
HADS D, бали (Me [QI; QIII])	3,5 [2; 5]	3 [2; 4]	0,06
MMSE, бали (Me [QI; QIII])	28 [25; 30]	28 [26; 30]	0,24

За результатами оцінки медіана сумарного балу за HADS A+D Me [QI; QIII] у групі 1 склала 10 [8; 13] балів, а у групі 2 - 8 [6; 12] балів ($p=0,02$). Отриманий результат підтверджує наявність статистично достовірної різниці між досліджуваними групами, що може свідчити про наявність позитивного ефекту розширення режиму реабілітації на рівні тривоги і депресії пацієнтів оцінені за HADS A+D. Графічне зображення на рисунку 4.1.1

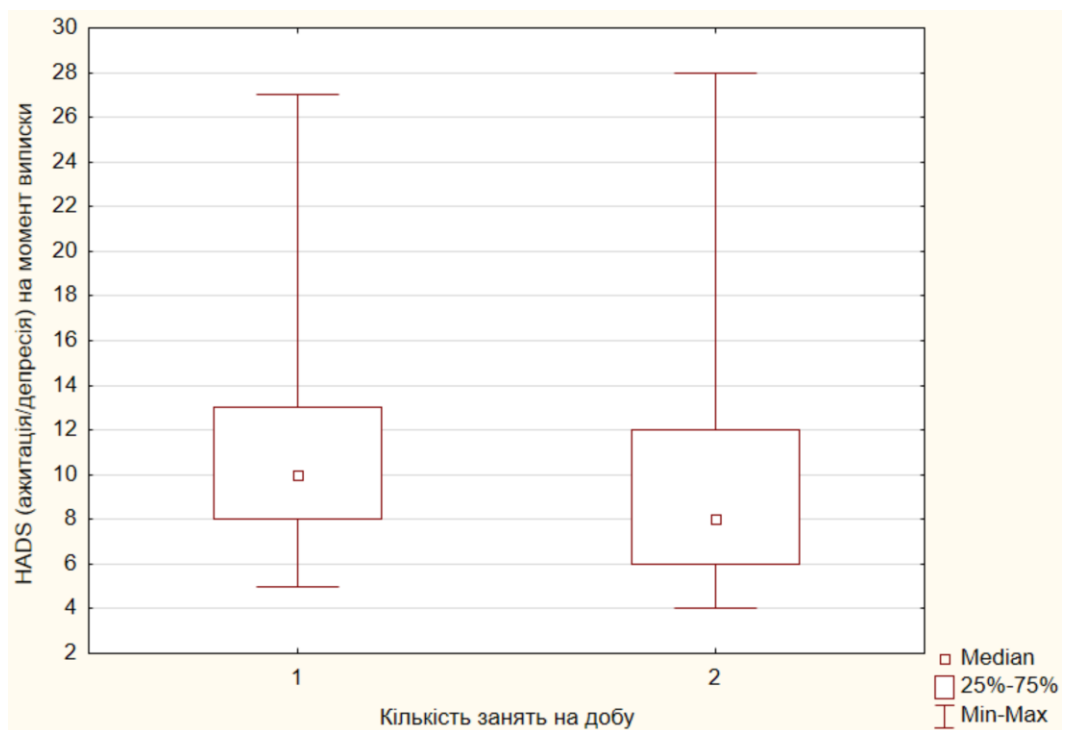


Рис. 4.1.1. Оцінка за HADS A+D у групі 1 та групі 2

При подальшому визначенні сили зв'язку між показником HADS A+D та кількістю реабілітаційних сесій на добу коефіцієнт кореляції Спірмена (R) склав - 0,249 з вірогідністю $p=0,017$ ($p<0,05$). Подібне значення свідчить про наявність слабого негативного зв'язку між показниками. Поле кореляції зображене на рисунку 4.1.2



Рис. 4.1.2. Поле рангової кореляції Спірмена (HADS A+D та кількість занять на добу)

Показники HADS A та HADS D у загальній популяції демонстрували аналогічну до попереднього показника тенденцію. Проте відмінності між групами, хоча й були близькими до статистичної значущості, але все ж її не досягали ($p=0,10$ та $p=0,06$, відповідно).

Що ж стосується когнітивної складової, то медіана балів за MMSE Me [QI; QIII] у групі 1 складала 28 [25; 30] балів, а у групі 2 - 28 [26; 30] балів ($p=0,24$). Графічно на рис. 4.1.3.

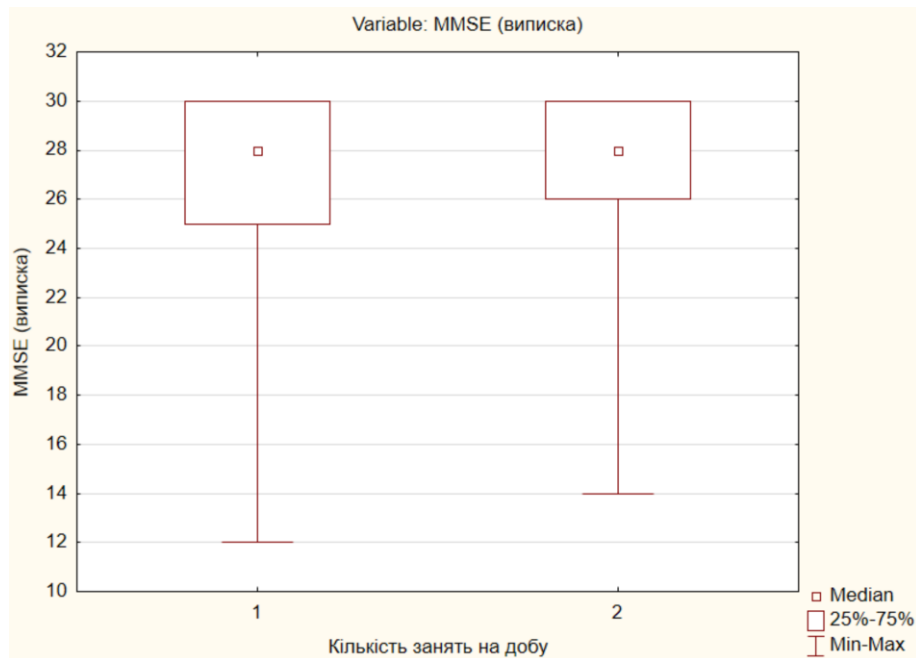


Рис. 4.1.3. Оцінка за MMSE у групі 1 та групі 2.

Такий результат свідчить про відсутність значимої різниці між групами, а відповідно незначний ефект від розширення режиму реабілітації на когнітивний статус пацієнтів

4.2 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів у різних вікових групах

Для подальшого дослідження впливу реабілітації на когнітивний та ментальний статусу пацієнтів додатково було розділено на 2 вікові когорти. Граничним значенням віку для поділу було обрано 55 років, оскільки у нашій вибірці пацієнтів це забезпечувало однорідний розподіл пацієнтів поміж групами. У групі 1 було 23 пацієнти молодші за 55 років та 28 пацієнтів старших за 55 років. У групі 2 – молодшими за 55 років було 25 пацієнтів, а старшими 26 пацієнтів. Порівняння відбувалося в межах кожної вікової когорти, з розподілом на 2 групи за кількістю реабілітаційних сесій на добу. Групи були однорідними за показниками фізичного статусу та тяжкості стану на момент поступлення. Показники, що використовувалися для оцінки ментального та когнітивного статусу

не відрізнялися від використаних у загальній популяції. Результати по групах з урахуванням вікового розподілу відображені в таблиці 4.2.1.

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і квартилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест).

Таблиця 4.2.1

Характеристика когнітивного та ментального статусу пацієнтів (на момент виписки) з урахуванням вікового розподілу

Показник	Група	Загалом (n=102)	< 55 років (n=48)	≥ 55 років (n=54)
HADS A+D, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	10 [8; 13]	10 [8; 14]	10 [8; 12]
	Група 2	8 [6; 12]	7 [6; 10]	11 [7; 14]
	p	0,02	0,006	0,59
HADS A, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	7 [5; 9]	7 [5; 9]	8 [4; 9]
	Група 2	5,5 [4; 7,5]	5 [4; 7]	7 [4; 10]
	p	0,10	0,03	0,69
HADS D, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	3,5 [2; 5]	4 [2; 5]	3 [2; 5]
	Група 2	3 [2; 4]	2 [2; 4]	3 [3; 4]
	p	0,06	0,011	0,90
MMSE, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	28 [25; 30]	29 [27; 30]	26 [22,5; 28]
	Група 2	28 [26; 30]	30 [29; 30]	26,5 [24; 28]
	p	0,24	0,22	0,69

За результатами оцінки медіана сумарного балу за HADS A+D Me [QI; QIII] серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 склала 10 [8; 14] балів, а серед пацієнтів

полодше 55 років у групі 2 - 7 [6; 10] балів ($p < 0,05$). Графічне зображення на рисунку 4.2.1.

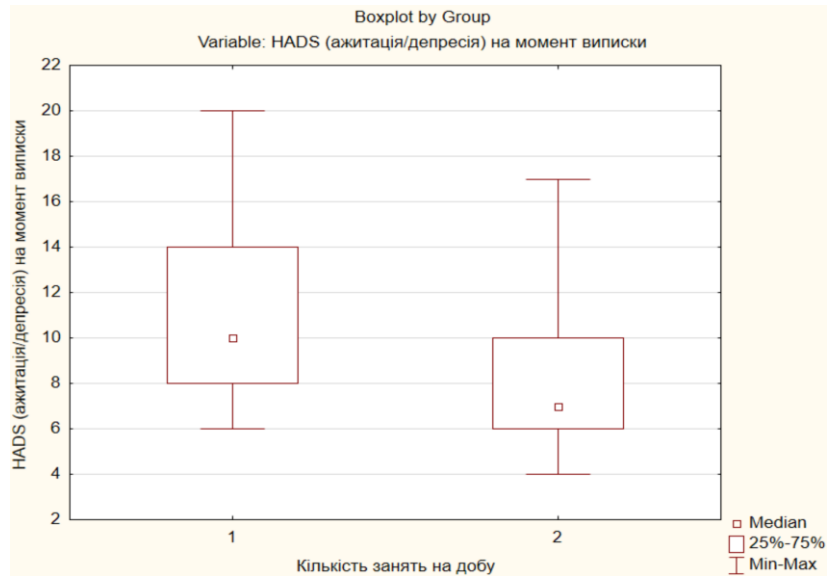


Рис. 4.2.1. Оцінка за HADS A+D серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 та групі 2

За субтестом HADS A медіана Me [QI; QIII] серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 склала 7 [5; 9] балів, а серед пацієнтів молодших за 55 років у групі 2 - 5 [4; 7] балів ($p < 0,05$). Графічне зображення на рисунку 4.2.2.

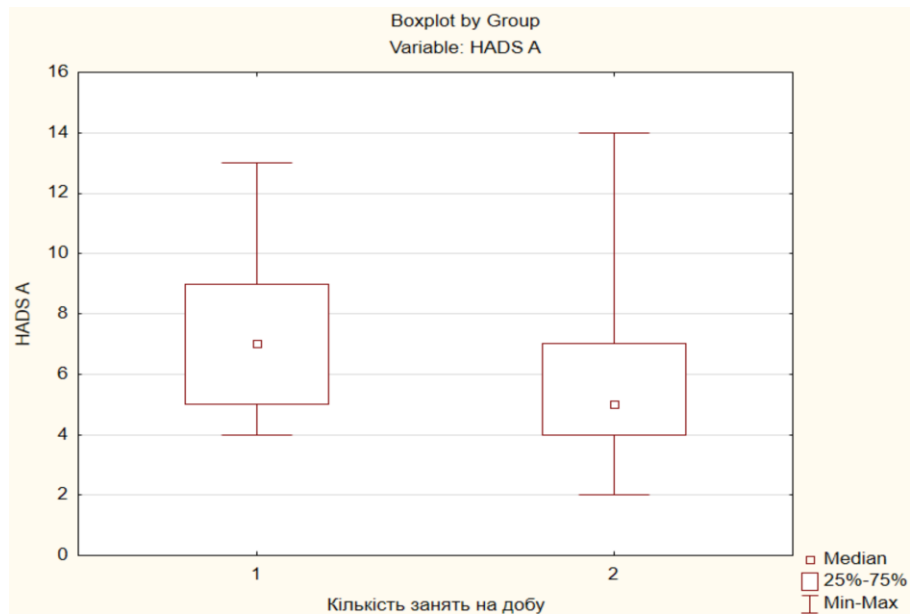


Рис. 4.2.2. Оцінка за HADS A серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 та групі 2

За субтестом HADS D медіана Me [QI; QIII] серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 склала 4 [2; 5] балів, а серед пацієнтів молодших за 55 років у групі 2 - 2 [2; 4] балів ($p < 0,05$). Графічне зображення на рисунку 4.2.3.

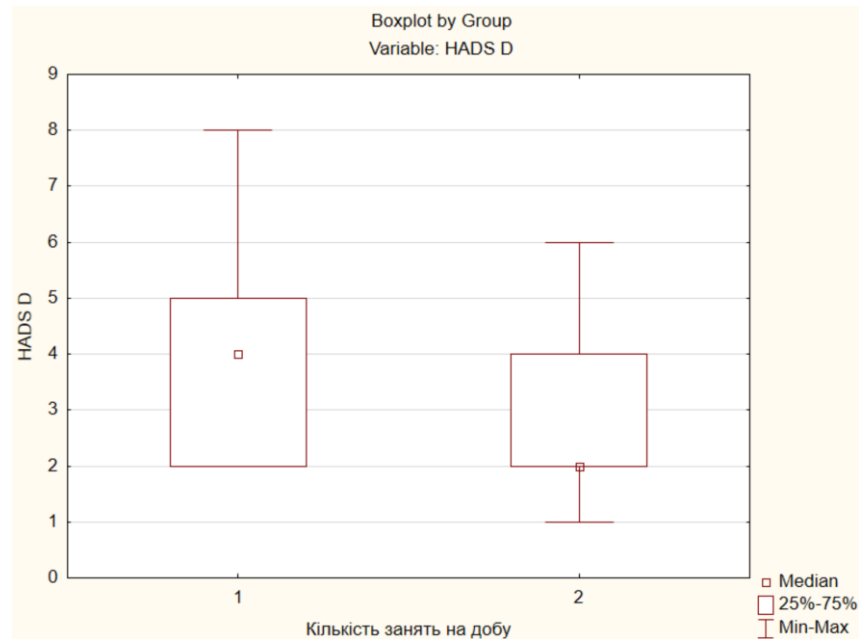


Рис. 4.2.3. Оцінка за HADS D серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 та групі 2

Отриманий результат підтверджує наявність статистично достовірної різниці між досліджуваними групами за усіма показниками оціненими за шкалою HAD, з кращими результатами у групі з 2 сесіями реабілітації на добу. Такі результати свідчать про потенційну наявність позитивного впливу більшої кількості занять фізичної реабілітації на добу на ментальний статус пацієнтів молодших за 55 років.

На наступному етапі аналізу за допомогою коефіцієнту кореляції Спірмена (R) визначалася наявність та сила зв'язку між показниками HADS A+D, HADS A та HADS D (у когорті пацієнтів до 55 років) та кількістю реабілітаційних сесій на добу. З результатами аналізу можна ознайомитися у таблиці 4.2.2.

Таблиця 4.2.2

Результати кореляційного аналізу за показниками ментального статусу та кількістю реабілітаційних сесій на добу

Показник	HADS A+D	HADS A	HADS D
Коефіцієнт кореляції Спірмена (R)	-0,400	-0,327	-0,378
p	0,005*	0,023*	0,008*

Примітки: * - позначені значення $p < 0,05$

За всіма показниками виявлено наявність зв'язку середньої сили. Найсильніший зв'язок спостерігався за показником сумарного рівня тривоги та депресії (HADS A+D). Поле кореляції за показником HADS (A+D) зображене на рисунку 4.2.4

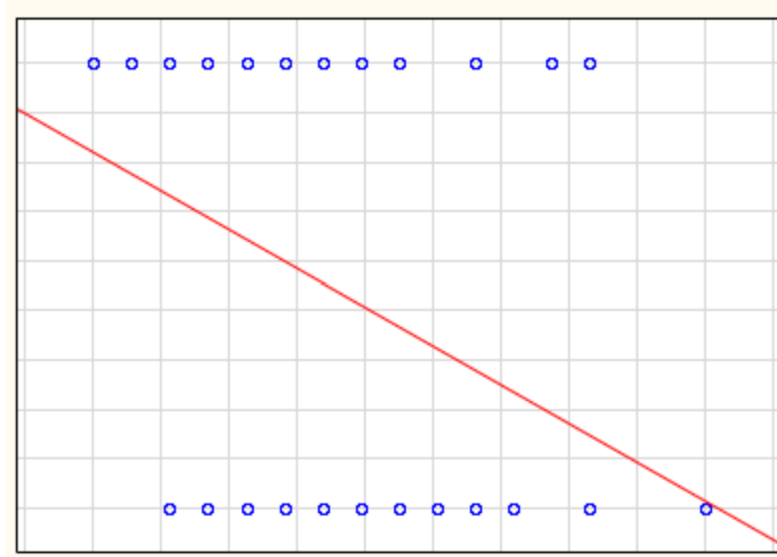


Рис. 4.2.4. Поле рангової кореляції Спірмена (показник HADS A+D (у віковій групі молодше 55 років) та кількість занять на добу)

Негативна кореляція для всіх трьох показників свідчить про те, що збільшення кількості сесій реабілітації зменшує ступінь прояву симптомів тривоги

та депресії у пацієнтів у віковій когорті до 55 років. Статистично значущі значення p (усі $< 0,05$) підтверджують, що ці зв'язки не випадкові.

Когнітивний статус у пацієнтів молодше 55 років мав наступні характеристики: медіана балу за шкалою MMSE Me [QI; QIII] серед пацієнтів молодше 55 років у групі 1 склала 29 [27; 30] балів, а у групі 2 - 30 [29; 30] балів ($p=0,22$). Група 2 демонструвала дещо кращі показники когнітивного статусу, але ця різниця не була статистично значущою. В обох групах показники мали значення більше 28 балів, що вказувало на нормальний рівень когнітивних здібностей пацієнтів. Графічне зображення на рисунку 4.2.5.

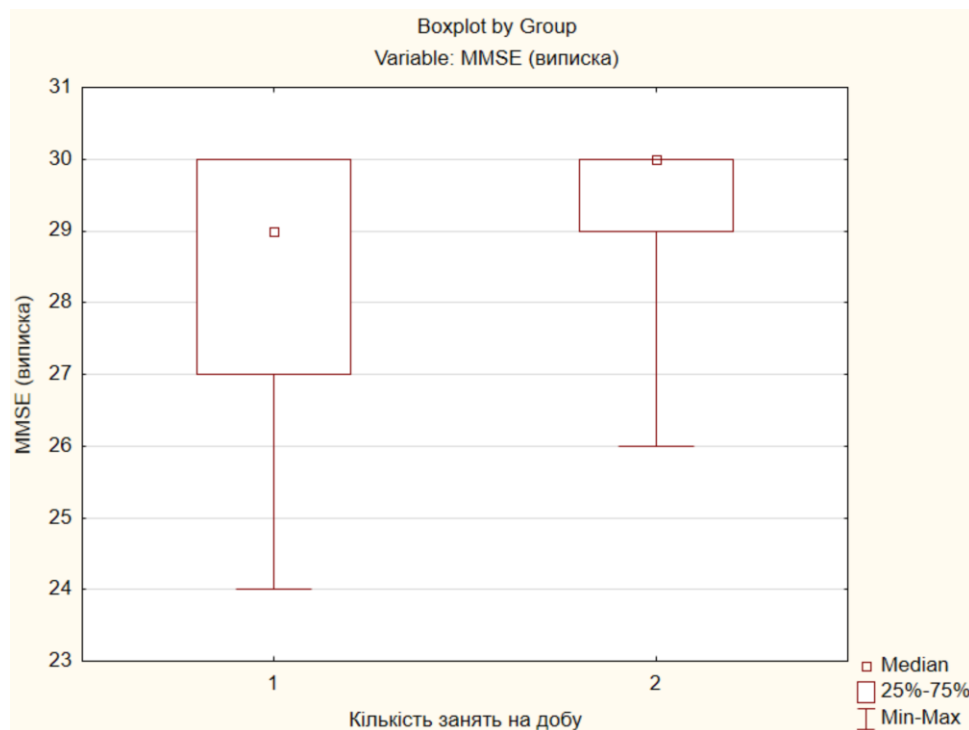


Рис. 4.2.5. Оцінка когнітивного статусу серед пацієнтів віком молодше 55 років у групі 1 та групі 2

За результатами оцінки медіана балу за шкалою MMSE Me [QI; QIII] серед пацієнтів старше 55 років у групі 1 склала 26 [22,5; 28] балів, а у групі 2 – 26,5 [24; 28] балів. Показники когнітивних функцій не мали статистично значущих відмінностей між групами ($p=0,69$). Крім того, у обох групах пацієнти старші за 55

років мали оцінку за шкалою MMSE нижчу за 27 балів, що інтерпретується як легкі когнітивні порушення. Графічне представлено на рисунку 4.2.6.

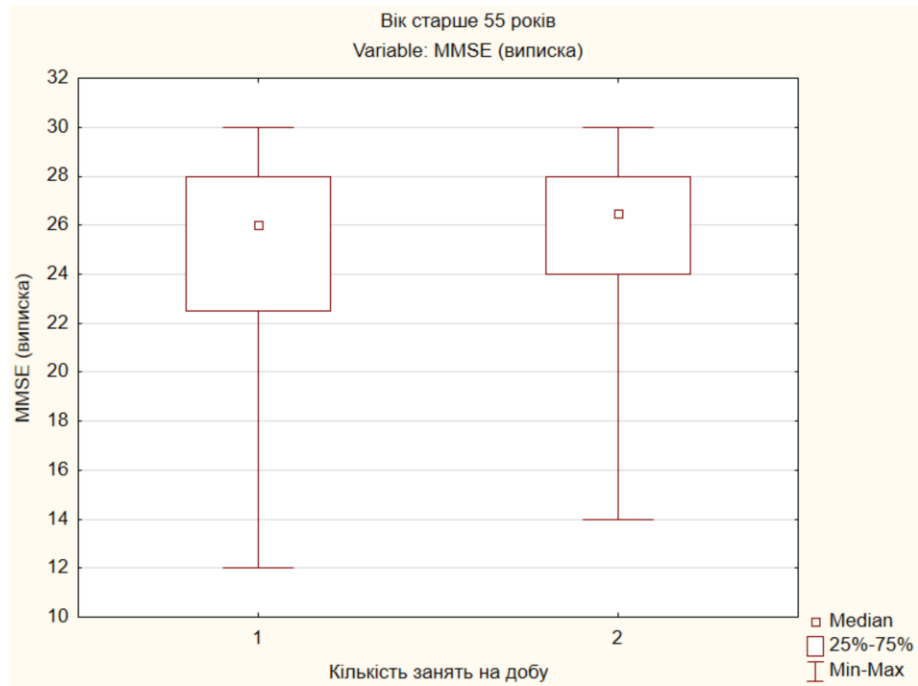


Рис. 4.2.6. Оцінка когнітивного статусу серед пацієнтів віком старше 55 років у групі 1 та групі 2

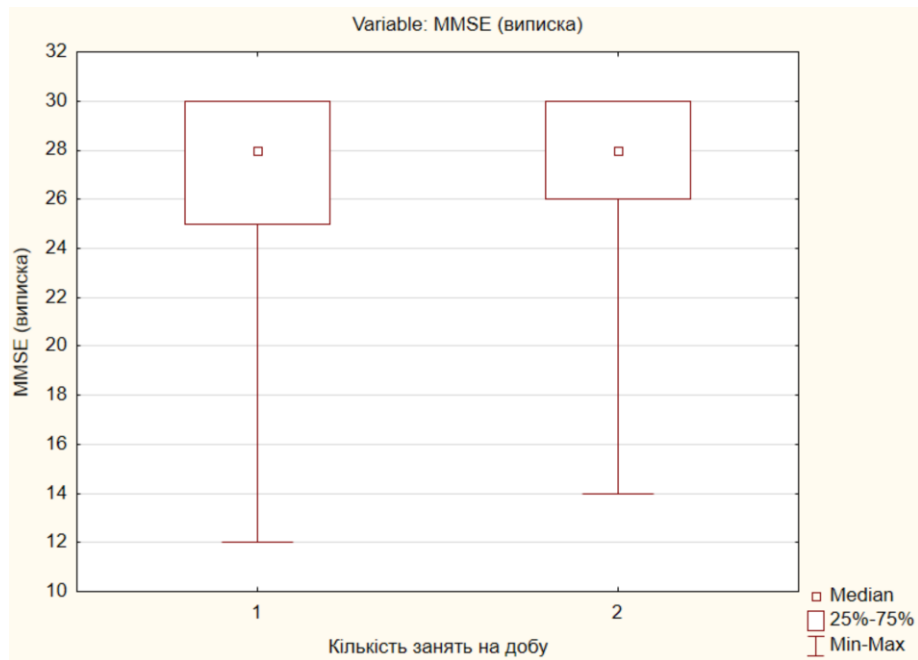


Рис. 4.2.7. Оцінка когнітивного статусу пацієнтів у групі 1 та групі 2 (загальна популяція)

Подібна динаміка показників може свідчити про негативні вікові зміни когнітивних функцій, що є типовим для старших пацієнтів.

4.3 Вплив фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів з урахуванням розподілу за статтю

На даному етапі дослідження пацієнтів у групах було додатково розподілено за статтю. За результатами цього поділу було визначено, що у групу 1 увійшли 35 чоловіків та 16 жінок, а у групу 2 – 34 чоловіка та 17 жінок. Порівняння відбувалося в межах кожної статевої когорти, з розподілом на 2 групи за кількістю реабілітаційних сесій на добу. Групи були однорідними за показниками фізичного статусу та тяжкості стану на момент поступлення. Показники, що використовувалися для оцінки ментального та когнітивного статусу не відрізнялися від задіяних у загальній популяції. Результати по групах з урахуванням вікового розподілу відображені в таблиці 4.3.1.

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і квартилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест).

Таблиця 4.3.1

Характеристика когнітивного та ментального статусу пацієнтів з урахуванням вікового розподілу

Показник	Група	Загалом (n=102)	Чоловіки (n=69)	Жінки (n=33)
1	2	3	4	5
HADS A+D, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	10 [8; 13]	11 [8; 13,5]	9,5 [9; 11]
	Група 2	8 [6; 12]	8 [6; 11]	10 [7; 12]
	p	0,02	0,02	0,62

Продовження таблиці 4.3.1

1	2	3	4	5
HADS A, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	7 [5; 9]	7 [5; 9]	7 [4; 8]
	Група 2	5,5 [4; 7,5]	5 [4; 7]	6 [4; 8]
	p	0,10	0,09	0,68
HADS D, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	3,5 [2; 5]	4 [2; 5,5]	3 [2; 5]
	Група 2	3 [2; 4]	3 [2; 4]	4 [3; 5]
	p	0,06	0,02	0,88
MMSE, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	28 [25; 30]	28 [26; 30]	26 [23; 28,5]
	Група 2	28 [26; 30]	29,5 [27; 30]	27 [26; 28]
	p	0,24	0,12	0,79

За результатами оцінки медіана сумарного балу за HADS A+D Me [QI; QIII] серед чоловіків у групі 1 склала 11 [8; 13,5] балів, а серед чоловіків у групі 2 – 8 [6; 11] балів ($p < 0,05$). Графічне зображення предсталене на рисунку 4.3.1

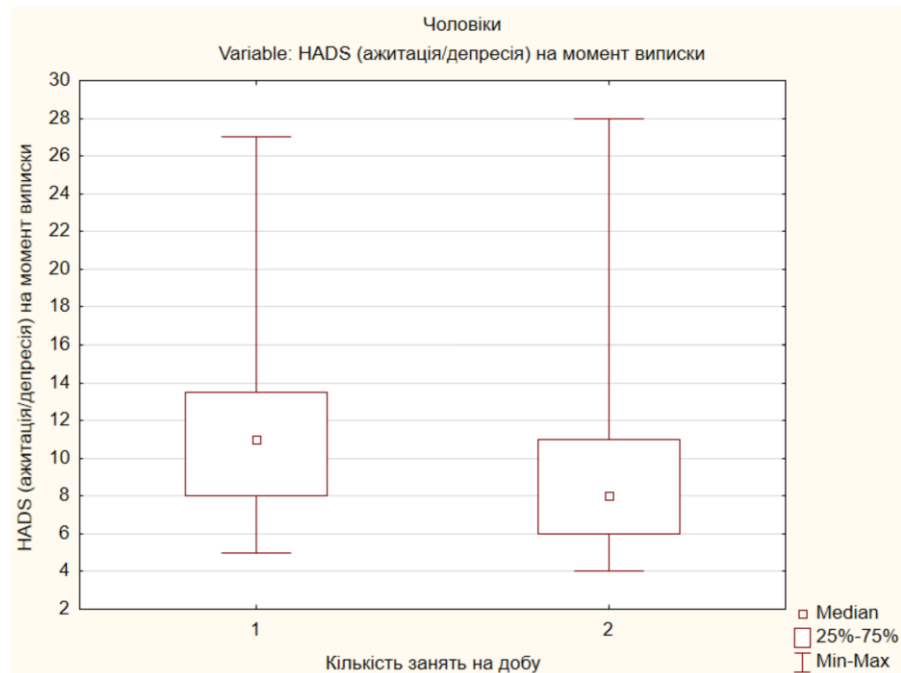
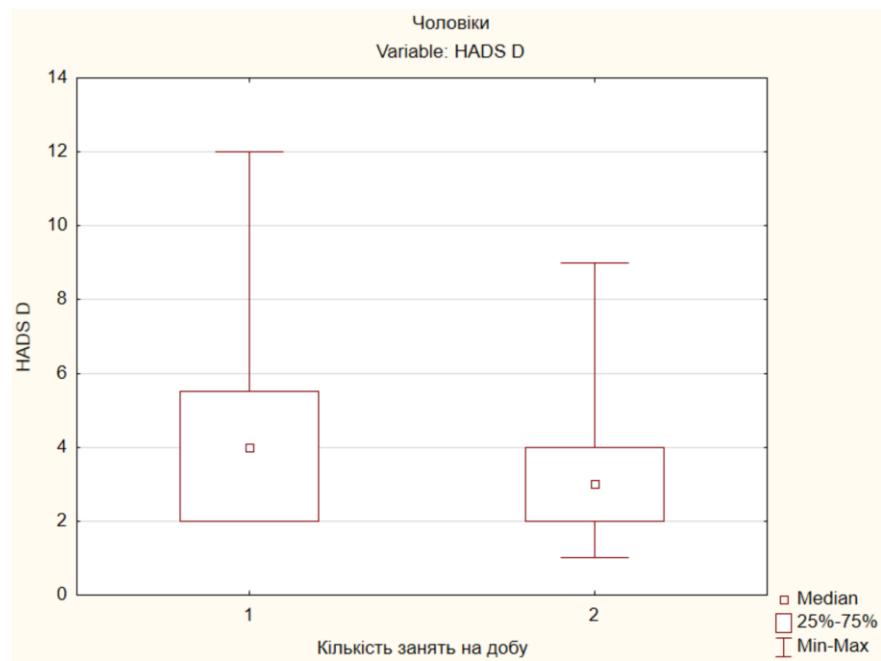


Рисунок 4.3.1. Оцінка за HADS A+D серед чоловіків у групі 1 та групі 2

За субтестом HADS A (тривога) медіана Me [QI; QIII] серед чоловіків у групі 1 склала 7 [5; 9] балів, а серед чоловіків у групі 2 - 5 [4; 7] балів. Різниця між групами була близькою до статистичної значущості ($p=0,09$). Саме бали за тривожність склали більшу частину сумарного балу за HADS A+D.

Що ж до симптомів депресії (субтест HADS D) медіана Me [QI; QIII] серед чоловіків у групі 1 склала 4 [2; 5,5] балів, а серед чоловіків у групі 2 - 3 [2; 4] балів ($p<0,05$). Графічне зображення на рисунку 4.3.2.



Рисунк 4.3.2. Оцінка за HADS D серед чоловіків у групі 1 та групі 2

Отриманий результат підтверджує наявність статистично достовірної різниці між досліджуваними групами за сумарним балом HADS A+D, а також субтестом HADS D, з кращими результатами у групі з 2 сесіями реабілітації на добу.

На наступному етапі аналізу (у чоловіків) за допомогою коефіцієнту кореляції Спірмена (R) визначалася наявність та сила зв'язку між показниками HADS A+D, HADS D та кількістю реабілітаційних сесій на добу. З результатами аналізу можна ознайомитися у таблиці 4.3.2.

Таблиця 4.3.2

Результати кореляційного аналізу за показниками ментального статусу та кількістю реабілітаційних сесій на добу

Показник	HADS A+D	HADS D
Коефіцієнт кореляції Спірмена (R)	-0,290	-0,298
p	0,02*	0,02*

Примітки: * - позначені значення $p < 0,05$

Отримані результати свідчать про наявність слабого негативного зв'язку між кількістю реабілітаційних сесій та показниками за шкалою HADS D та HADS A+D. Подібна кореляція вказує на те що, збільшення кількості реабілітаційних занять на добу веде до зменшення проявів ментальних порушень. Статистично значущі значення p (усі $< 0,05$) підтверджують, що ці зв'язки не випадкові.

Серед жінок медіанні значення показників ментального статусу були співставними з чоловічими. За результатами оцінки медіана сумарного балу за HADS A+D Me [QI; QIII] серед жінок у групі 1 склала 9,5 [9; 11] балів, а серед жінок у групі 2 – 10 [7; 12] балів ($p=0,62$). Графічна характеристика параметру відображена на рисунку 4.3.3.

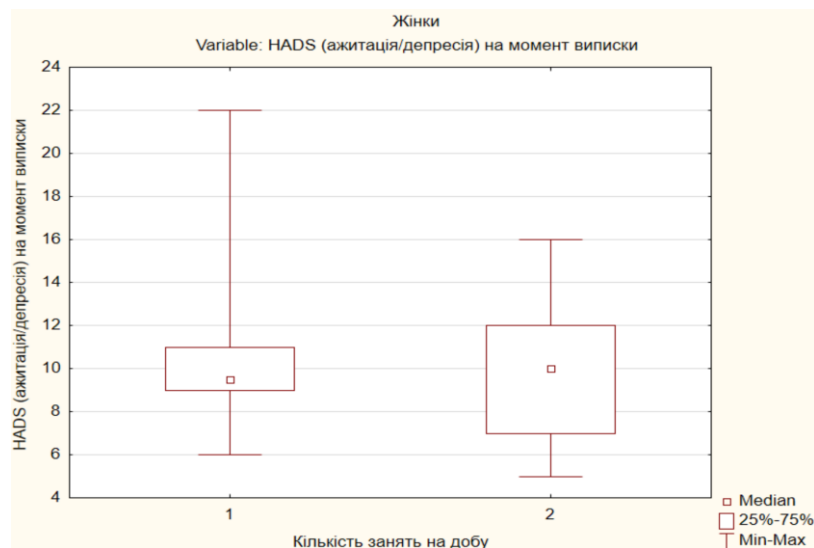


Рисунок 4.3.3. Оцінка за HADS A+D серед жінок у групі 1 та групі 2

Не дивлячись на те, що візуально графіки відрізняються, значущої різниці між групою 1 та 2 у жіночій когорті виявлено не було. При подальшій оцінці результатів субтестів HADS A та HADS D, відслідковується перевага симптомів тривоги, аналогічна тенденції у чоловіків. Характеристика розподілу за субтестом оцінки тривоги (HADS A) зображена на рисунку 4.3.4.

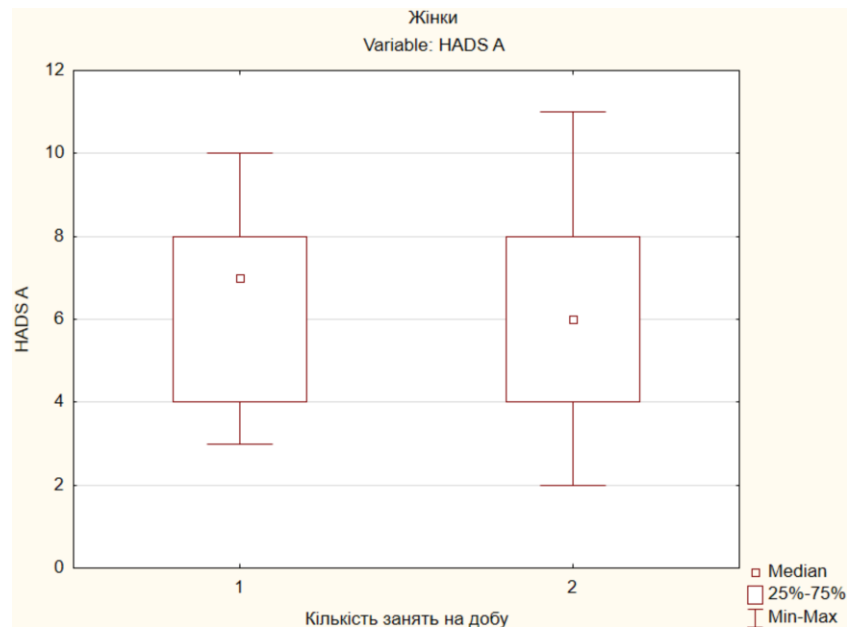


Рис. 4.3.4. Оцінка за HADS A серед жінок у групі 1 та групі 2

У жінок при порівнянні між групами 1 та 2 за жодним з параметрів оцінки ментального статусу не було виявлено статистично значущої різниці. Що вказує нам на відсутність ефекту від розширення режиму реабілітації.

Окрім ментального статусу оцінювався також когнітивний статус пацієнтів.

У чоловіків медіана балу за шкалою MMSE Me [QI; QIII] у групі 1 склала 28 [26; 30] балів, а у групі 2 – 29,5 [27; 30] балів ($p=0,12$). Група 2 демонструвала трохи кращі показники когнітивного статусу, але ця різниця не була статистично значущою. В обох групах показники мали значення більше 28 балів, що вказувало на нормальний рівень когнітивних здібностей пацієнтів. Графічна характеристика параметру відображена на рисунку 4.3.5

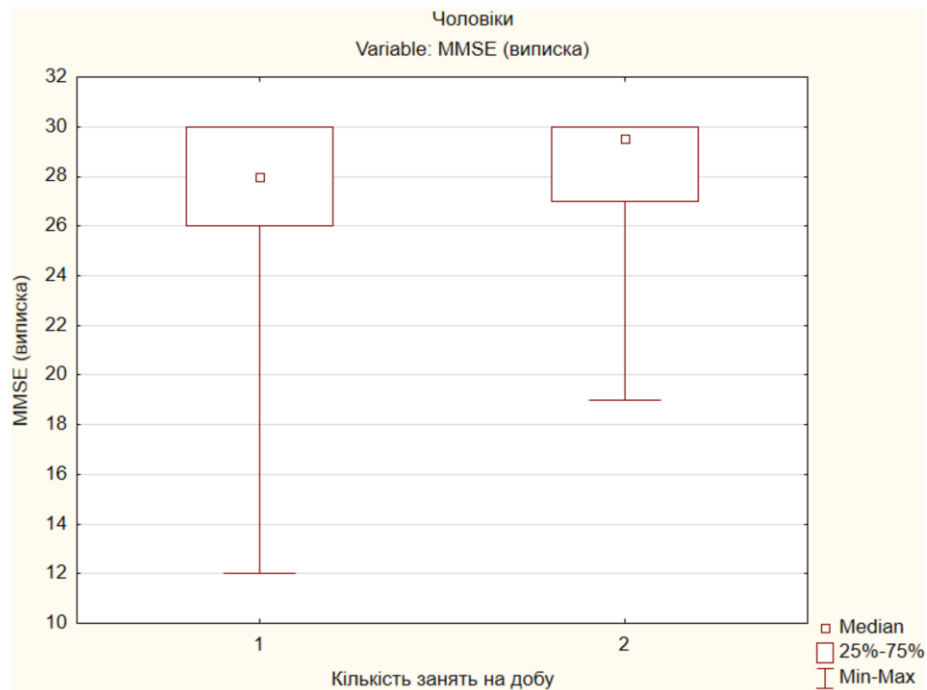


Рис. 4.3.5. Оцінка за MMSE серед чоловіків у групі 1 та групі 2

В той же час у жінок медіана балу за шкалою MMSE Me [Q1; Q3] у групі 1 склала 26 [23; 29] балів, а у групі 2 – 27 [26; 28] балів. У групі 1 медіана за MMSE меншою за 27 балів, що свідчить про наявність у жінок цієї групи легких когнітивних порушень, у другій групі ситуація була дещо кращою. Подальший аналіз відмінностей показників між групами не виявив значущої різниці ($p=0,79$). Графічна характеристика параметру відображена на рисунку 4.3.6.

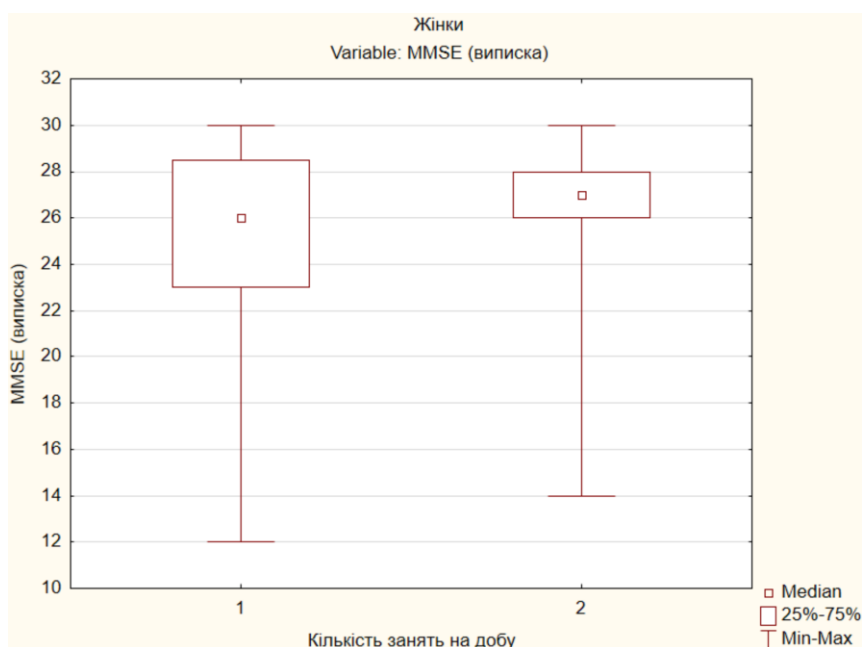


Рис. 4.3.6. Оцінка за MMSE серед жінок у групі 1 та групі 2

Відсутність статистично значимої різниці між групами 1 та 2 серед як серед чоловіків, так і серед жінок вказує на те, що збільшення кількості реабілітаційних сесій на добу не впливає на когнітивний статус пацієнтів на момент виписки зі стаціонару. Крім того, на момент виписки рівень когнітивних функцій за MMSE у чоловіків в обох групах був нормальним, у жінок же спостерігалась тенденція до когнітивних порушень легкого ступеню, незалежно від кількості реабілітаційних сесій на добу.

Висновки до розділу:

Таким чином було виявлено, що збільшення кількості реабілітаційних сесій до двох на добу сприяє зниженню рівнів тривоги та депресії за сумарним показником HADS A+D у загальній популяції ($p < 0,05$).

У пацієнтів віком до 55 років інтенсивніший режим занять асоціюється зі зниженням рівнів показників тривоги HADS A, депресії HADS D та сумарного балу HADS A+D ($p < 0,05$).

Чоловіки з двома реабілітаційними сесіями на добу демонстрували кращі результати за показником субтесту HADS D (депресія), та за сумарним показником HADS A+D ($p < 0,05$), порівняно з чоловіками, які проходили одну сесію. Наявність позитивного впливу більшої кількості реабілітаційних сесій на добу на ментальний статус пацієнтів вказаних груп було додатково підтверджено кореляційним аналізом ($p < 0,05$).

У пацієнтів віком старше (\geq)55 років та у жінок статистично значущого впливу 2 сесій фізичної реабілітації на добу на показники тривоги, депресії виявлено не було.

Збільшення кількості реабілітаційних сесій на добу не мало значущого впливу на показники когнітивного статусу пацієнтів у жодній з дослідних груп. Крім того було виявлено, що серед жінок та особливо серед пацієнтів віком старше 55 років показники когнітивних функцій на момент виписки були дещо нижчими за норму, що потенційно може вказувати на більшу чутливість даних категорій пацієнтів до наслідків COVID-19 та перебування у ВІТ.

Основні положення цього розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

Kovalenko V, Kuchyn I. The impact of early physical rehabilitation in the intensive care unit on the mental state and cognitive functions of patients with COVID-19. ScienceRise: Medical Science. 2024;3(60):16–21. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.318329..>

Розділ 5

ОЦІНКА ВПЛИВУ РАННЬОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ВІТ НА ТРИВАЛІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 ТА ПРОЯВИ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

5.1 Оцінка впливу ранньої фізичної реабілітації на прояви постковідного синдрому у загальній популяції пацієнтів, що потребували госпіталізації у ВІТ

У дослідженні взяли участь 102 пацієнти, що були розподілені на 2 групи у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу.

Для оцінки ефективності стандартного та розширеного режимів реабілітації здійснювалося порівняння тривалості госпіталізації пацієнтів, ступеню проявів залишкових симптомів COVID-19 у групах з однією та двома реабілітаційними сесіями на добу.

Характеристика досліджуваних груп за антропометричними даними, супутньою патологією, тяжкістю стану відображена у розділі Матеріали та методи.

Враховуючи величезне розмаїття залишкових симптомів після коронавірусної хвороби, було прийняте рішення про використання інтегральної шкали, яка б одночасно була зрозумілою для пацієнта та інформативною для лікаря. Такою шкалою було визначено Post-COVID-19 Functional Status (PCFS), вона об'єднує в собі вищеперераховані переваги, а також дає змогу оцінювати загальний функціональний статус пацієнта, що включає в себе фізичний, когнітивний та ментальний статуси, та інші симптоми.

Оцінювання здійснювалась двічі:

- 1) при першому візиті до лікаря, або під час контакту з лікарем по телефону (термін в середньому 5-7 днів після виписки зі стаціонару) – показник PCFS 1;
- 2) через 4-6 тижнів після виписки у попередньому форматі – показник PCFS 2.

Порівняння показників відбувалося між групами 1 та 2.

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і квартилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест). Результати оцінювання наведені у таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1.

Вираженість постковідних симптомів згідно шкали PCFS по групах
(загальна популяція)

Характеристика, одиниця виміру (відображення)	Група (кількість осіб)		p
	1 (n=51)	2 (n=51)	
PCFS 1 (Me [QI; QIII]), бали	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0,03
PCFS 2 (Me [QI; QIII]), бали	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0,0005

За результатами оцінки медіана Me [QI; QIII] показника PCFS 1 у групі 1 склала 2 [1; 3] балів, а у групі 2 – 1 [1; 2] балів ($p=0,03$). Вищі значення PCFS означають більш виражені обмеження функціонального стану пацієнтів, тож порівняно нижча медіана у Групі 2 свідчить про кращий функціональний стан пацієнтів, а відповідно, меншу вираженість постковідних симптомів. Ця різниця між групами є статистично значущою ($p<0,05$).

За показником PCFS 2 (повторна оцінка через 4-тижнів) медіана Me [QI; QIII] у групі 1 склала 1 [0; 2] балів, а у групі 2 – 0 [0; 1] балів ($p=0,0005$). Ця різниця між групами теж була статистично значущою ($p<0,05$).

При подальшому аналізі ми підтвердили наявність статистично значущої динаміки від PCFS 1 до PCFS 2 всередині груп за t-критерієм Вілкоксона ($p<0,05$).

Таким чином, нам вдалося виявити позитивну динаміку вищезгаданих показників від першого вимірювання до повторного вимірювання у обох групах. Варто відмітити, що група з розширеним режимом реабілітації демонструвала

значно кращі результати, ніж група зі стандартним режимом реабілітації на обох етапах вимірювання показників.

Графічне зображення оцінок показників представлено на рис. 5.1.1 та рис. 5.1.2.

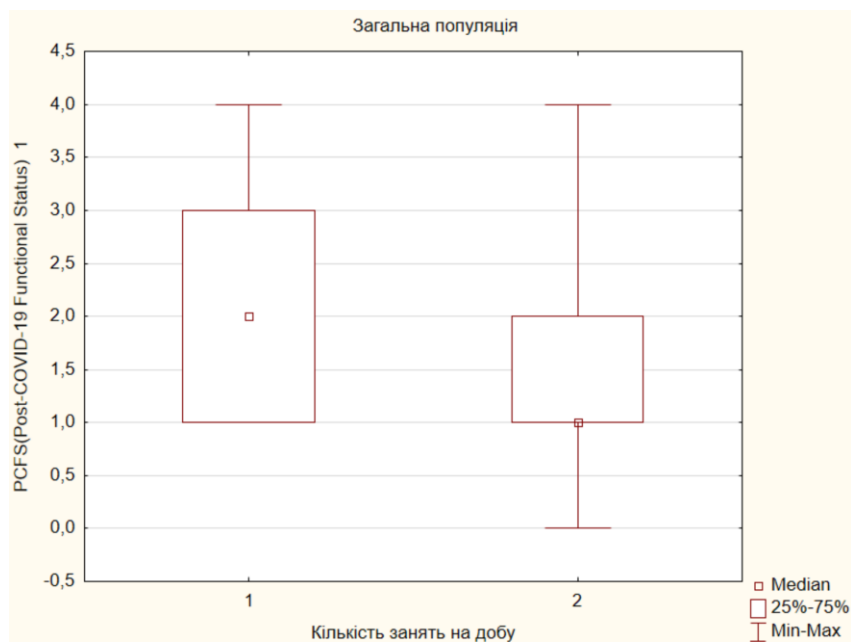


Рис. 5.1.1. Оцінка за PCFS (1) у групі 1 та групі 2 (загальна популяція)

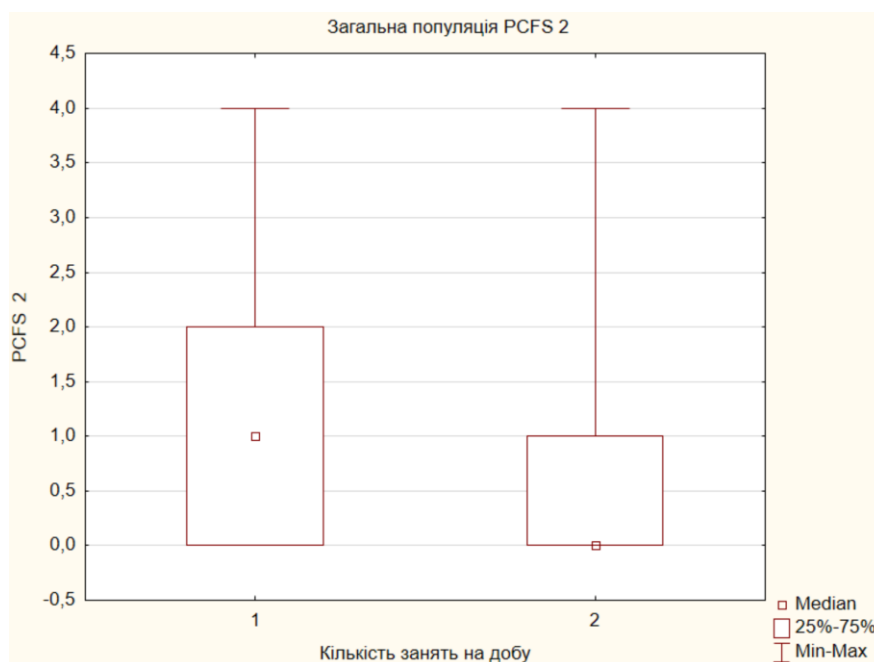


Рис. 5.1.2. Оцінка за PCFS (2) у групі 1 та групі 2 (загальна популяція).

На подальшому етапі дослідження ми з'ясували кількість пацієнтів по категоріям ступеню вираженості постковідних симптомів. Детальний опис категорій відображений у таблиці 5.1.2. А розподіл пацієнтів за категоріями у таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.2.

Категорії вираженості постковідних симптомів за PCFS (посилання).

Бал за PCFS	Ступінь вираженості залишкових симптомів	Опис симптомів
1	2	3
0	Симптоми відсутні	Пацієнт не має жодних симптомів
1	Незначні симптоми	Пацієнт має незначні обмеження, що зумовлені періодично наявними симптомами болю, депресії, тривоги, когнітивними порушеннями і т.д. (проте може виконувати всі повсякденні/робочі завдання)
2	Легкі симптоми	Пацієнт має незначні обмеження, що зумовлені періодичними помірними проявами болю, депресії, тривоги, когнітивними порушеннями, та іншими симптомами (проте змушений зменшувати повсякденні/робочі завдання)
3	Помірні симптоми	Пацієнт має обмеження у повсякденному житті, що зумовлені стійкими проявами болю, депресії, тривоги та інших симптомів. (не здатний виконувати деякі домашні/робочі обов'язки, проте не потребує сторонньої допомоги для догляду)

Продовження таблиці 5.1.2

1	2	3
4	Виражені симптоми	Пацієнт має значні обмеження у повсякденному житті, зумовлені стійкими та вираженими проявами болю, депресії, тривоги, когнітивних порушень та інших залишкових симптомів. (потребує сторонньої допомоги та догляду)

Таблиця 5.1.3

Розподіл пацієнтів за категоріями тяжкості постковідних симптомів

Загальна популяція (n=102)				
Група	Група 1 (n=51)		Група 2 (n=51)	
	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)
Відсутні (0)	0 (0)	14	3	32
Незначні(1)	19 (37,3)	14	28	11
Легкі (2)	18(35,3)	13	11	2
Помірні (3)	6 (11,8)	3	3	4
Виражені (4)	8(15,7)	7	6	2

У результаті аналізу частот поширеності симптомів між групами виявлено, що під час первинної оцінки за PCFS у групі 1 переважають пацієнти з незначними та легкими проявами симптомів, у групі 2 більшість пацієнтів також мають в основному легкі та незначні симптоми, з перевагою останніх. Проте за результатами χ^2 -тесту (порівняння розподілу «0–4» між Групою 1 та Групою 2) різниця не була статистично значущою ($p>0,05$).

При порівнянні поширеності симптомів через 4-6 тижнів після виписки у групі 2 в порівнянні з групою 1, спостерігається значно більша частка пацієнтів без симптомів 62,7% та 27,5%, відповідно. Крім того, у Групі 2 у порівнянні з Групою 1 майже втричі знизилась частка пацієнтів з вираженими симптомами, 3,9% та 13,7% відповідно. За результатами χ^2 -тесту, розбіжності між групами статистично значущі ($p < 0,01$). Детальний розподіл за групами представлений на рисунку 5.1.3

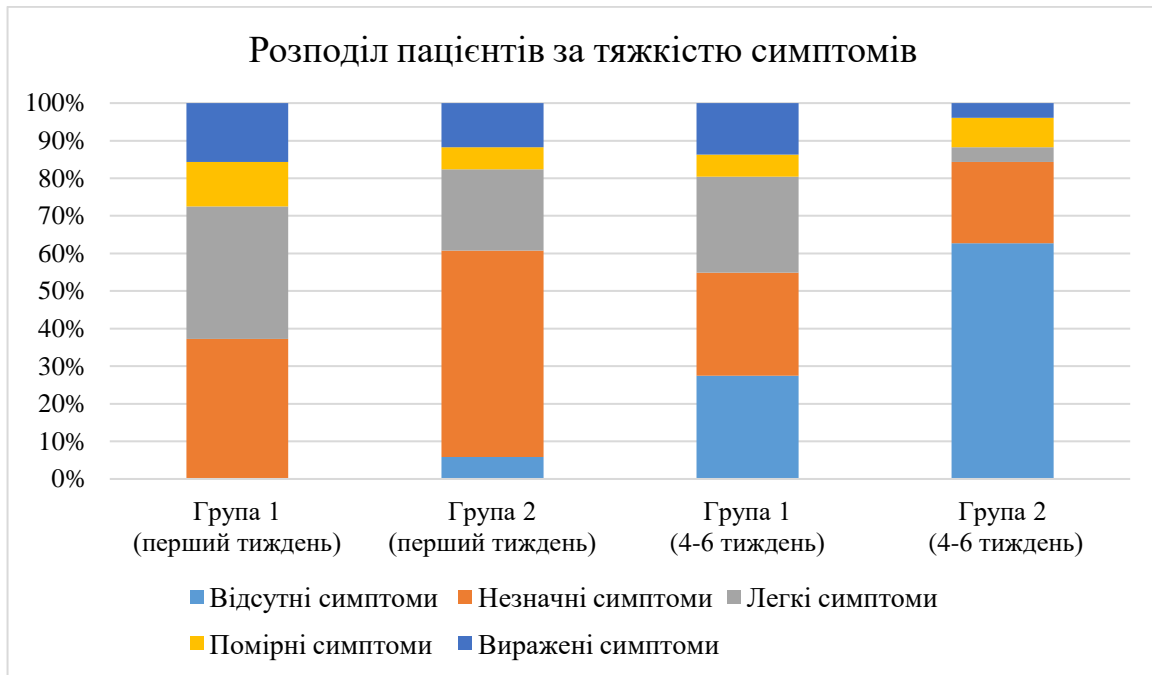


Рис. 5.1.3. Розподіл пацієнтів за категоріями тяжкістю постковідних симптомів

Таким чином, на цьому етапі дослідження було виявлено, що у загальній популяції пацієнтів, Інтенсивніша фізична реабілітація у порівнянні з менш інтенсивною статистично достовірно позитивно впливала на показник загального функціонального стану пацієнтів, як при первинній оцінці (у термін тиждень після виписки), так і при повторній (через 4-6 тижнів) ($p < 0,05$). При чому в середині обох груп спостерігалась статистично значима позитивна динаміка вищезгаданого показника.

Крім того при аналізі розподілу пацієнтів за тяжкістю симптомів виявлено, що при первинній оцінці групи демонстрували схожий розподіл пацієнтів по категоріям тяжкості. Проте на момент вторинної оцінки Група 2 значимо переважала Групу 1 за кількістю пацієнтів без симптомів, а також мала майже втричі менше пацієнтів з вираженими симптомами. ($p < 0,05$).

5.2 Оцінка впливу ранньої фізичної реабілітації ВІТ на прояви постковідного синдрому, у пацієнтів різних вікових груп

На цьому етапі дослідження аналізувались особливості відповіді різних вікових груп пацієнтів на режим фізичної реабілітації з одним заняттям на добу та з двома заняттями на добу.

Для подальшого дослідження впливу режиму реабілітації на прояви та поширеність постковідних симптомів пацієнтів додатково було розділено на 2 вікові когорти. Граничним значенням віку для поділу було обрано 55 років, оскільки у нашій вибірці пацієнтів це забезпечувало однорідний розподіл пацієнтів поміж групами. У групі 1 було 23 пацієнти молодші за 55 років та 28 пацієнтів старших за 55 років. У групі 2 – молодшими за 55 років було 25 пацієнтів, а старшими 26 пацієнтів. Порівняння відбувалося в межах кожної вікової когорти, з розподілом на 2 групи за кількістю реабілітаційних сесій на добу. Групи були однорідними за показниками фізичного статусу та тяжкості стану на момент поступлення.

Показники, за якими відбувалося порівняння були аналогічним показникам використаним у загальній популяції.

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і кватилі ($Me [QI; QIII]$), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест). Результати оцінювання наведені у таблиці 5.2.1.

Таблиця 5.2.1

Характеристика вираженості постковідних симптомів у групі 1 та групі 2 з урахуванням розподілу за віком

Показник	Група	Загалом (n=102)	< 55 років (n=48)	≥ 55 років (n=54)
PCFS 1, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	2 [1; 3]	2 [1; 2]	2 [1; 4]
	Група 2	1 [1; 2]	1 [1; 1]	2 [1; 3]
	p	0,03	0,015	0,45
PCFS 2, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1,5 [1; 3,5]
	Група 2	0 [0; 1]	0 [0; 0]	1 [0; 1]
	p	0,0005	0,008	0,02

За результатами оцінки медіана Me [QI; QIII] показника PCFS 1 у групі 1 серед пацієнтів молодше 55 років склала 2 [1; 2] балів, а у групі 2 – 1 [1; 1] балів ($p=0,015$). Вищі значення PCFS означають більш виражені обмеження функціонального стану пацієнтів, тож порівняно нижча медіана у Групі 2 свідчить про кращий функціональний стан пацієнтів, а відповідно, меншу вираженість постковідних симптомів. Ця різниця між групами є статистично значущою ($p<0,05$). При повторній оцінці показників у цієї ж вікової когорти значення медіани Me [QI; QIII] у групі 1 склало 1 [0; 2], а у групі 2 - 0 [0; 0] ($p=0,008$), Різниця була статистично значимою, отже кращі показники у групі 2 спостерігалися і на цьому етапі не випадково. У подальшому у даній віковій когорті також було порівняно показники PCFS 1 та PCFS 2 всередині кожної з груп. Спостерігалось зменшення вираженості постковідних симптомів від першого до другого виміру у обох групах серед пацієнтів до 55 років, ця різниця виявилася статистично значимою згідно t-критерієм Вілкоксона ($p<0,05$).

У пацієнтів старших за 55 років медіана Me [QI; QIII] показника PCFS 1 у групі 1 склала 2 [1; 4] балів, а у групі 2 – 2 [1; 3] балів. Не дивлячись на те, що

показники дещо відрізнялися, ця різниця не була статистично значущою ($p=0,45$). Дещо кращі показники серед пацієнтів цієї вікової когорти були на момент повторного вимірювання і склали у групі 1 - 1,5 [1; 3,5], а у групі 2 - 1 [0; 1], зі статистично значимою різницею ($p<0,05$). Додатково також було оцінено динаміку в часі показників всередині кожної вікової групи t-критерієм Вілкоксона. Для групи 1 значення p склало 0,002, а для групи 2 - 0,00002, обидва показники p знаходяться в діапазоні $p<0,05$, отже виявлені відмінності між показниками у часі є достовірними.

У віковій когорті до 55 років режим реабілітації з двома сесіями на добу достовірно зменшує вираженість постковідних симптомів у пацієнтів і на першому тижні після виписки, і через 4-6 тижнів після.

У пацієнтів старше 55 років дві сесії на добу статистично значуще не впливали на показники вираженості постковідних симптомів на першому тижні після виписки, але через 4-6 тижнів після виписки група з інтенсивнішою реабілітацією все ж мала кращі показники за групу з однією реабілітаційною сесією на добу.

Крім того було відмічено, що у обох вікових когортах незалежно від режиму реабілітації, спостерігалось відносне зменшення тяжкості прояву постковідних симптомів у часі (від 1 тижня до 4-6 тижнів).

Також у цьому розділі нами оцінювався розподіл пацієнтів за категоріями тяжкості проявів постковідних симптомів. Детальний розподіл пацієнтів з урахуванням віку відображений у таблиці 5.2.2.

Таблиця 5.2.2

Розподіл пацієнтів за категоріями тяжкості постковідних симптомів

Пацієнти віком <55років (n=48)				
Група	Група 1 (n=23)		Група 2 (n=25)	
	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)
Відсутні (0)	0	9(39,1)	3(12)	20(80)
Незначні(1)	10(43,5)	5(21,7)	17(68)	3(12)
Легкі (2)	9(39,1)	8(34,8)	3(12)	2(8)
Помірні (3)	4(17,4)	1(4,3)	2(8)	0
Виражені (4)	0	0	0	0
Група Пацієнти віком ≥55років (n=54)				
Група	Група 1 (n=28)		Група 2 (n=26)	
	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)
Відсутні (0)	0	5(17,9)	0	12(46,2)
Незначні(1)	9(32,1)	9(32,1)	11(42,3)	8(30,8)
Легкі (2)	9(32,1)	5(17,9)	8(30,8)	0
Помірні (3)	2(7,14)	2(7,14)	1(3,8)	4(15,4)
Виражені (4)	8(28,6)	7(25)	6(23,07)	2(7,7)

У віковій когорті до 55 років у обох групах на час первинної оцінки превалюють пацієнти з незначними або легкими категоріями постковідних симптомів, приблизно по 80% у обох групах, проте у групі 2 частка пацієнтів з

незначними проявами на 30% більша. Під час повторної оцінки в обох групах спостерігалось збільшення кількості пацієнтів без симптомів узагалі, при чому у групі 2 таких пацієнтів було майже удвічі більше (80%), ніж у групі 1(40%). Проведений χ^2 -тест підтвердив наявність статистично значимих відмінностей розподілу пацієнтів між групами ($p < 0,05$). Графічне зображення розподілу пацієнтів за категоріями зображене на рисунку 5.2.1.

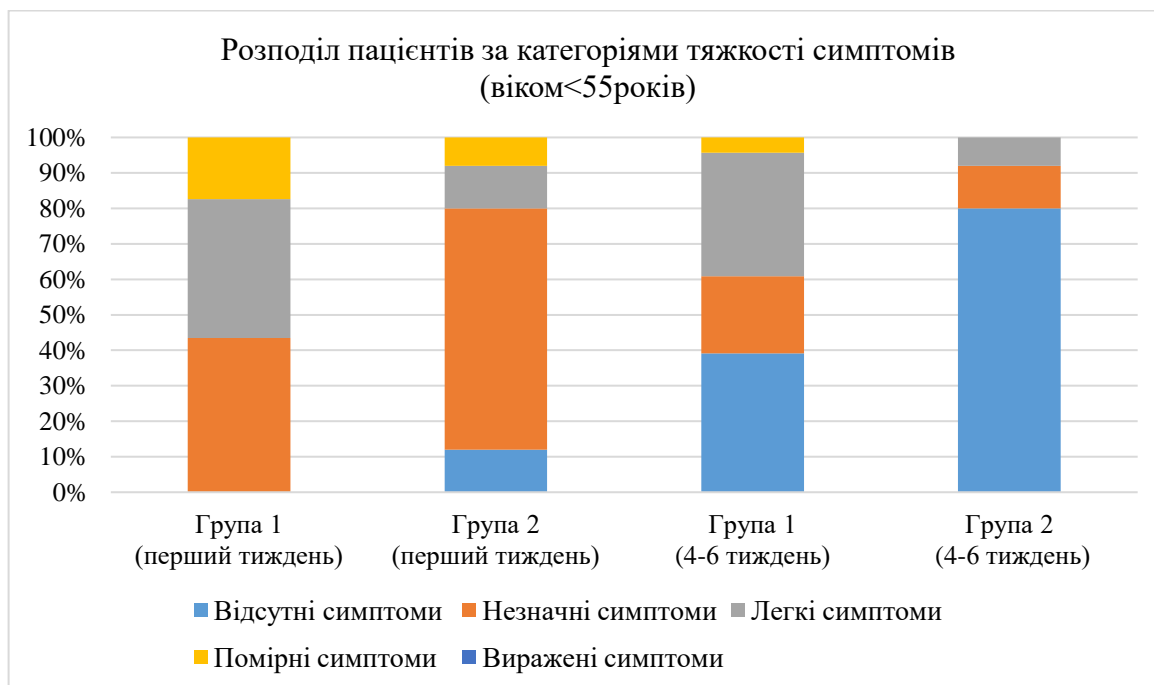


Рис. 5.2.1. Розподіл пацієнтів за категоріями тяжкості постковідних симптомів

У віковій когорті старше 55 років під час первинної оцінки у обох групах близько половини пацієнтів мали незначні, або легкі симптоми, у жодній з груп не було пацієнтів без симптомів, а близько чверті від всіх пацієнтів склали пацієнти з вираженими проявами. При вторинній оцінці у обох групах значно зросла кількість пацієнтів без симптомів, з перевагою групи 2 більше ніж удвічі (Група 1- 17,6% проти 46,2% у групі 2). Окрім того у групі 2 частка пацієнтів з вираженими симптомами зменшилась з 23% до 7%. Проведений χ^2 -тест підтвердив наявність статистично значимих відмінностей розподілу пацієнтів між групами при

повторному вимірюванні (PCFS 2) показників ($p < 0,05$). Проте при первинному вимірюванні статистично значимої різниці між групами виявлено не було. Графічне зображення розподілу пацієнтів за категоріями зображене на рисунку 5.2.2.

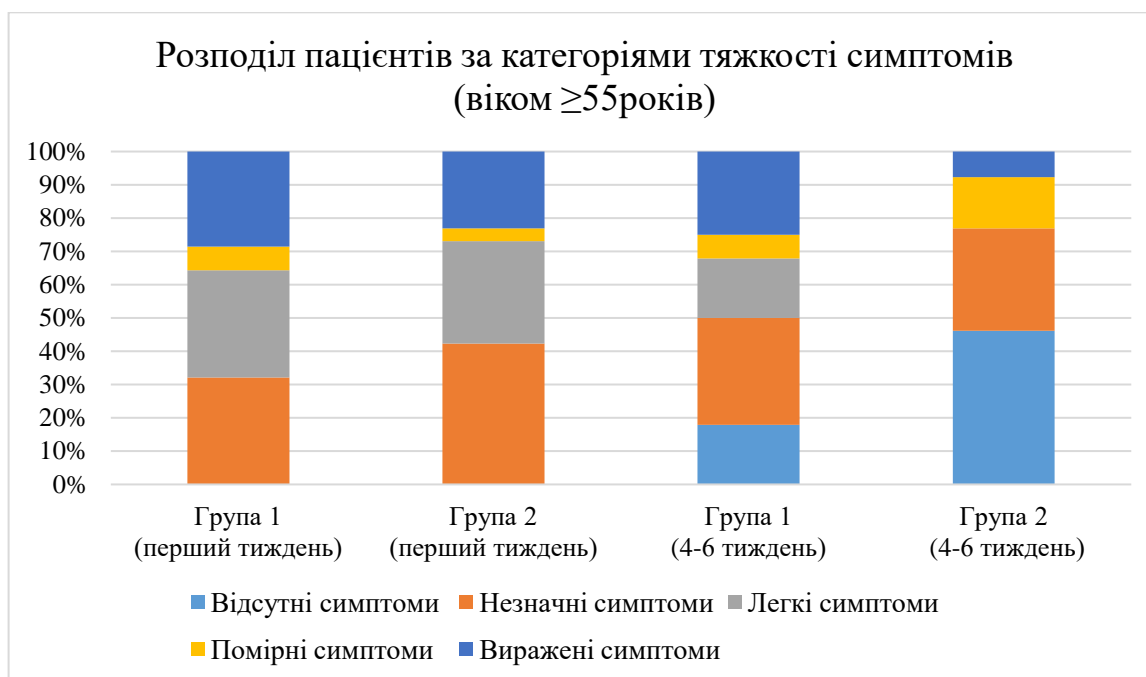


Рис. 5.2.2. Розподіл пацієнтів старше 55 років за категоріями тяжкості постковідних симптомів

У віковій когорті до 55 років, вже на першому тижні після виписки (показник PCFS 1) розширений режим реабілітації дає статистично кращі результати, а протягом тривалішого періоду спостереження цей ефект стає ще більш вираженим.

У віковій когорті старше 55 років на першому тижні спостереження не було виявлено значущих відмінностей між групами. Разом з тим, при повторній оцінці показників тяжкості постковідних симптомів група 2 демонструє достовірно кращі результати.

Обидві групи незалежно від віку демонстрували збільшення частки пацієнтів без симптомів, а також зменшення кількості пацієнтів з вираженими симптомами. Вказана динаміка була більше вираженою у групі з розширеним режимом реабілітації.

Таким чином, розширений режим реабілітації у ВІТ має більш виражений вплив на зменшення постковідних симптомів, причому в осіб молодших за 55 років цей вплив помітний і на першому тижні, а у старших за 55 років стає достовірно значущим на віддаленому етапі (через 4–6 тижнів). У всіх випадках відзначається також загальне зменшення тяжкості проявів постковідних симптомів у часі незалежно від режиму реабілітації, однак перевага інтенсивнішої реабілітації є статистично достовірною.

5.3 Оцінка впливу ранньої фізичної реабілітації у ВІТ на прояви постковідного синдрому з урахуванням розподілу за статтю

На даному етапі дослідження пацієнтів у групах було додатково розподілено за статтю. За результатами цього поділу було визначено, що у групу 1 увійшли 35 чоловіків та 16 жінок, а у групу 2 – 34 чоловіка та 17 жінок. Порівняння відбувалося в межах кожної статевої когорти, з розподілом на 2 групи за кількістю реабілітаційних сесій на добу. Групи були однорідними за показниками фізичного статусу та тяжкості стану на момент поступлення. Показники, що використовувалися для оцінки ефективності різних режимів реабілітації не відрізнялися від використаних у загальній популяції. Результати по групах з урахуванням вікового розподілу відображені в таблиці 5.3.1.

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і кватилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест). Результати оцінювання наведені у таблиці 5.3.1.

Таблиця 5.3.1.

Характеристика вираженості постковідних симптомів у групі 1 та групі 2 з урахуванням розподілу за статтю

Показник	Група	Загалом (n=102)	чоловіки	жінки
PCFS 1, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	2 [1; 3]	2 [1; 3]	2 [1; 3]
	Група 2	1 [1; 2]	1 [1; 2]	2 [1; 3]
	p	0,03	0,009	0,84
PCFS 2, бали (Me [QI; QIII])	Група 1	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1,5 [0,5; 2,5]
	Група 2	0 [0; 1]	1 [0; 1]	1 [0; 2]
	p	0,0005	0,0005	0,23

За результатами оцінки медіана Me [QI; QIII] показника PCFS 1 у групі 1 чоловіків склала 2 [1; 3] балів, а у групі 2 – 1 [1; 2] балів ($p=0,009$). Вищі значення PCFS означають більш виражені обмеження функціонального стану пацієнтів, тож порівняно нижча медіана у Групі 2 свідчить про кращий функціональний стан пацієнтів, а відповідно, меншу вираженість постковідних симптомів. Ця різниця між групами є статистично значущою ($p<0,05$). При повторній оцінці показників (PCFS 2) у даної когорти значення медіани Me [QI; QIII] у групі 1 склало 1 [0; 2], а у групі 2 - 0 [0; 1] ($p=0,0005$), Різниця була статистично значимою. У подальшому також було порівняно показники PCFS 1 та PCFS 2 всередині кожної з груп з урахуванням розподілу за статтю. Порівняння відбувалося з використанням t-критерія Вілкоксона. У результаті визначено, що серед чоловіків не залежно від режиму реабілітації спостерігається статистично значуща позитивна динаміка параметрів у часі ($p<0,05$), з перевагою у групі 2.

У жінок медіана Ме [QI; QIII] тяжкості прояву постковідних симптомів при первинному оцінюванні (PCFS 1) у групі 1 склала 2 [1; 3] балів, а у групі 2 – 2 [1; 3] балів. При повторному вимірюванні аналогічного параметра медіана Ме [QI; QIII] у групі 1 склала 1,5 [0,5; 2,5], а у групі 2 - 1 [0; 2]. За жодним з цих показників не було виявлено статистично значущої різниці між групами. В той же час, серед жінок в обох групах було виявлено зменшення показника тяжкості прояву постковідних симптомів від першого до повторного вимірювання. Подальше порівняння за t-критерієм Вілкоксона, підтвердило наявність достовірної різниці між вимірами ($p < 0,05$).

Таким чином, виявлено, що серед чоловіків режим реабілітації з 2 сеансами на добу, у порівнянні з 1 сеансом на добу показав статистично значущий позитивний вплив як на першому тижні після виписки, так і через 4-6 тижнів ($p < 0,05$).

У жінок не було виявлено статистично значимої різниці між групами ні на першому тижні, ні через 4-6 тижнів.

Виявлено, що у обох статей незалежно від режиму реабілітації спостерігалась позитивна внутрішньогрупова динаміка показників у часі. ($p < 0,05$)

Отже, режим розширеної реабілітації впевнено демонструє переваги у чоловіків (статистично підтверджено на обох етапах). У жінок ефект від розширеного режиму реабілітації був менш вираженим, та збільшувався з часом.

Також у цьому розділі нами оцінювався розподіл пацієнтів за категоріями тяжкості проявів постковідних симптомів. Детальний розподіл пацієнтів з урахуванням віку відображений у таблиці 5.3.2.

Таблиця 5.3.2.

Розподіл пацієнтів за категоріями тяжкості постковідних симптомів

Чоловіки (n=69)				
Група	Група 1 (n=35)		Група 2 (n=34)	
	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)
Відсутні (0)	0	10(28,6)	2(5,9)	24(70,6)
Незначні(1)	12(34,3)	10(28,6)	21(61,8)	7(20,6)
Легкі (2)	14(40)	9(25,7)	7(20,6)	1(2,9)
Помірні (3)	4(11,4)	2(5,7)	2(5,9)	1(2,9)
Виражені (4)	5(14,3)	4(11,4)	2(5,9)	1(2,9)
Жінки (n=33)				
Група	Група 1 (n=16)		Група 2 (n=17)	
	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)	PCFS 1 n (%)	PCFS 2 n (%)
Відсутні (0)	0	4(25)	1(5,9)	8(47,05)
Незначні(1)	7(43,8)	4(25)	7(41,2)	4(23,5)
Легкі (2)	4(25)	4(25)	4(23,5)	1(5,9)
Помірні (3)	2(12,5)	1(6,3)	1(5,9)	3(17,6)
Виражені (4)	3(18,8)	3(18,8)	4(23,5)	1(5,9)

У чоловіків в обох групах на час первинної оцінки превалюють пацієнти з незначними або легкими категоріями постковідних симптомів, приблизно по 80% у обох групах, проте у групі 2 частка пацієнтів з незначними проявами удвічі більша ніж у групі 1. Під час повторної оцінки в обох групах спостерігалось збільшення кількості пацієнтів без симптомів узагалі, при чому у групі 2 таких пацієнтів було удвічі більше (70,6%), ніж у групі 1(28,6%). Проведений χ^2 -тест

підтвердив наявність статистично значимих відмінностей розподілу пацієнтів між групами ($p < 0,05$). Графічне зображення розподілу пацієнтів за категоріями зображене на рисунку 5.3.1.

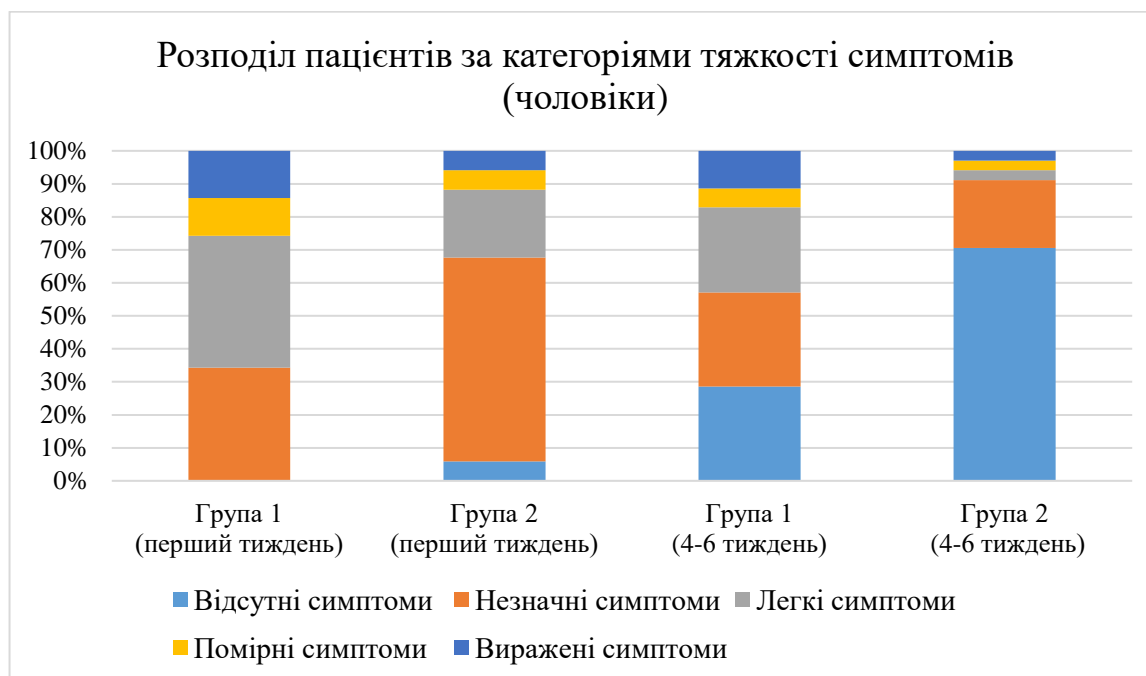


Рис. 5.3.1. Розподіл пацієнтів чоловічої статі за категоріями тяжкості постковідних симптомів

У жінок розподіл пацієнтів за категорією тяжкості симптомів у групі 1 та групі 2 при первинному обстеженні були приблизно однаковими. При повторній оцінці через 4-6 тижнів, співвідношення пацієнтів в групах змінилося на користь легших категорій симптомів, проте при порівнянні між групами (χ^2 -тест) значущої різниці виявлено не було. Графічне зображення розподілу пацієнтів за категоріями зображене на рисунку 5.3.2.

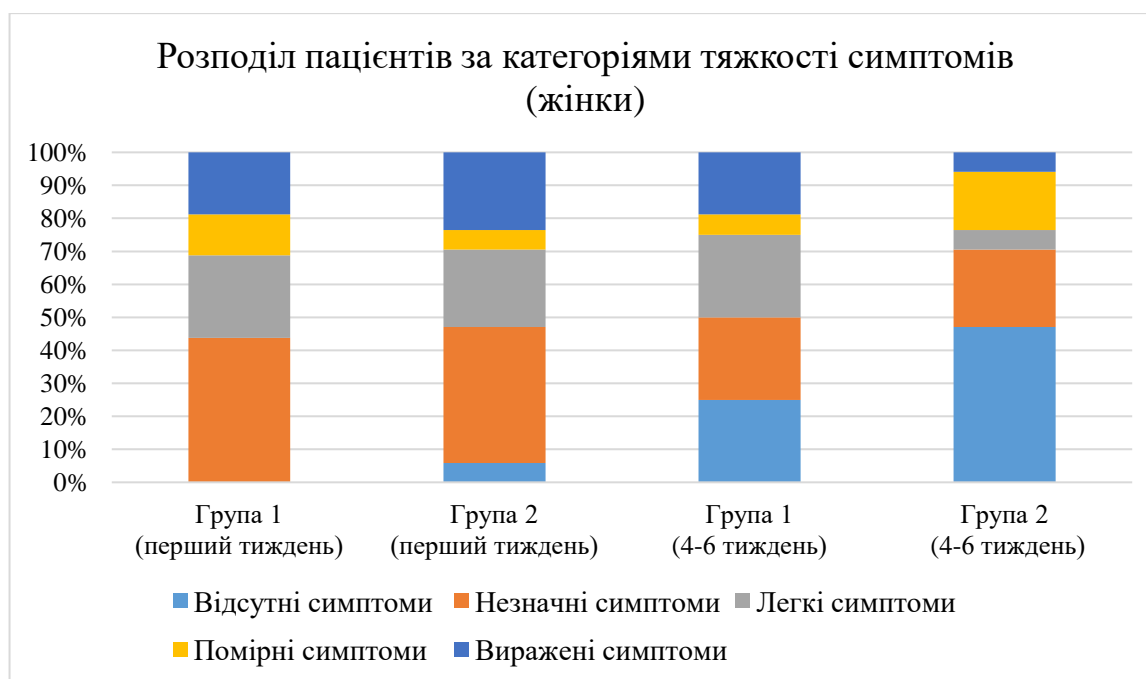


Рис. 5.3.2. Розподіл пацієнтів жіночої статі за категоріями тяжкості постковідних симптомів

Таким чином, серед чоловіків інтенсивніший режим реабілітації сприяє збільшенню кількості пацієнтів з легшими категоріями постковідних симптомів, зі збільшенням часу спостереження цей ефект збільшується.

Серед жінок суттєвої різниці за розподілом пацієнтів між групами не спостерігалось, що свідчить про обмежений ефект від більшої кількості реабілітаційних сесій на добу у даній когорті.

Обидві групи незалежно від статі демонстрували позитивну динаміку у часі - збільшення частки пацієнтів без симптомів, а також зменшення кількості пацієнтів з вираженими симптомами. Вказана динаміка була більше вираженою у групі з двома сесіями реабілітації на добу.

5.4 Вплив фізичної реабілітації на тривалість госпіталізації пацієнтів

Одною з важливих характеристик лікувальних втручань є їх вплив на тривалість госпіталізації пацієнтів. Враховуючи, що всі пацієнти у дослідженні

потребували госпіталізації у ВІТ, нами оцінювалося 2 парметри: Тривалість перебування у ВІТ, а також загальна тривалість госпіталізації.

Дані показники вимірювалися у добах, при чому доба госпіталізації та доба виписки рахувались як одна доба.

Під час статистичного аналізу показників виявлено, що розподіл даних відрізнявся від нормального, тому для представлення показників було обрано медіану і кватилі (Me [QI; QIII]), а для порівняння медіан між групами – непараметричний критерій Манна-Уїтні (U-тест). Результати оцінювання наведені у таблиці 5.4.1

Таблиця 5.4.1.

Характеристика тривалості госпіталізації пацієнтів

Тривалість госпіталізації у ВІТ, діб (Me [QI; QIII])					
Група	Загалом (n=102)	< 55 років (n=48)	≥ 55 років (n=54)	Чоловіки n=69	Жінки n=33
Група 1	8 [5; 12]	8 [5; 12]	7 [5; 14]	8 [5; 12]	8 [5; 12]
Група 2	6 [5; 10]	5 [4; 6]	9 [6; 16]	5,5 [4; 10]	8 [5; 10]
p	0,24	0,003	0,31	0,13	0,99
Тривалість госпіталізації загальна, діб (Me [QI; QIII])					
Група 1	13 [10; 22]	12 [10; 15]	14 [10,5; 23, 5]	12 [10; 23]	14 [10,5; 20]
Група 2	12 [9; 16]	10 [8; 12]	14,5 [10; 22]	11 [8; 16]	13 [10; 18]
p	0,11	0,021	0,91	0,11	0,56

Медіана Me [QI; QIII] тривалості перебування у ВІТ у загальній популяції за результатами оцінки у групі 1 склала 8 [5; 12] діб, а у групі 2 – 6 [5; 10] діб (p=0,24). Тривалість загальної госпіталізації склала у групі 1 - 13 [10; 22] діб, а у групі 2 - 12 [9; 16] діб, з вірогідністю p=0,11. Незважаючи на візуально наявну різницю між

показниками, цей результат не був статистично значущим ($p > 0,05$). Графічна характеристика представлена на рис. 5.4.1 та рис. 5.4.2.

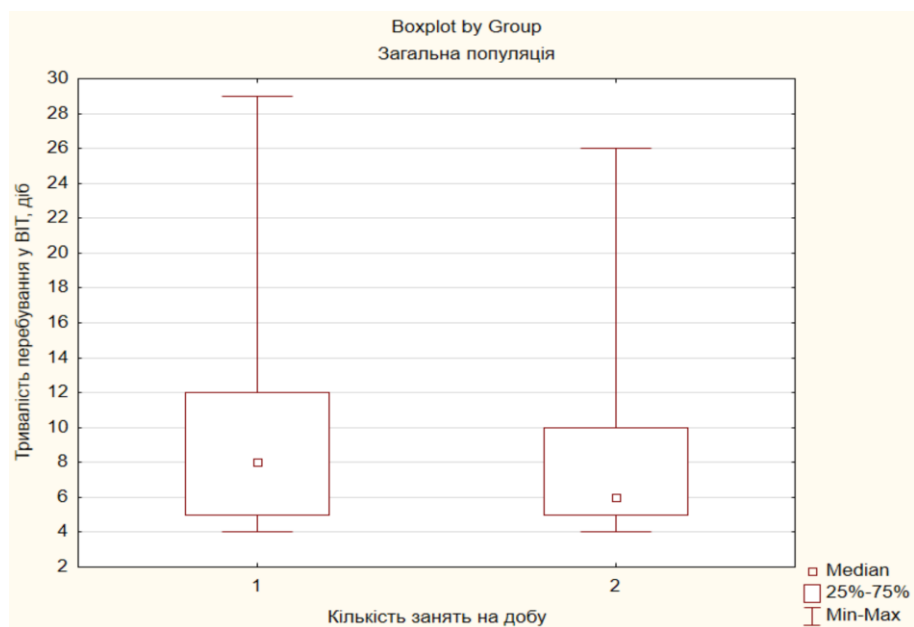


Рис. 5.4.1. Тривалість госпіталізації у ВІТ у загальній популяції

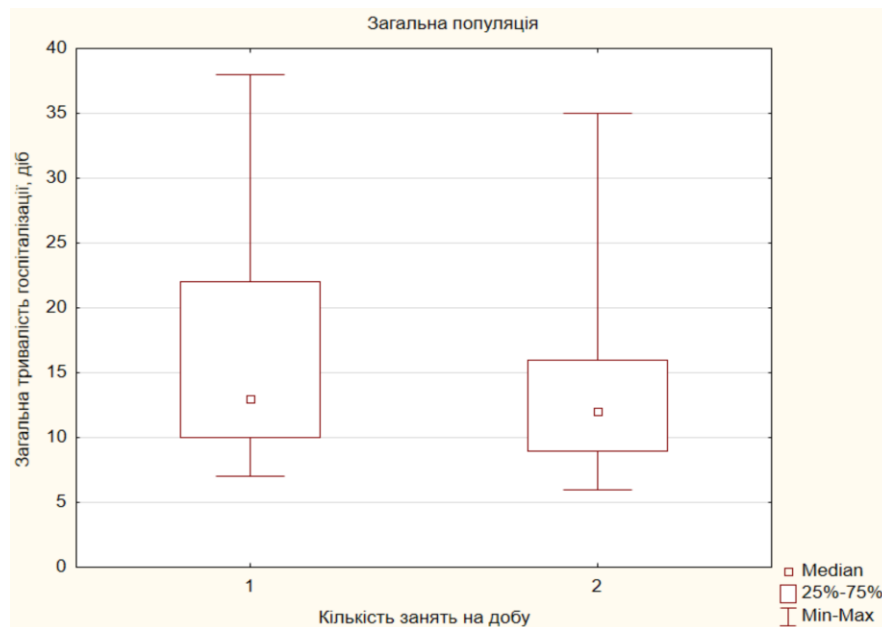


Рис. 5.4.2. Тривалість госпіталізації загалом у загальній популяції

Після розподілу пацієнтів за віком (<55 років та ≥ 55 років), визначено, що медіана тривалості перебування у ВІТ для пацієнтів молодшої когорти склала у Групі 1- 8 [5; 12] діб, а у групі 2 - 5 [4; 6] діб, з вірогідністю $p = 0,003$. Тривалість загальної госпіталізації теж була дещо коротшою у групі 2 і склала 10 [8; 12] діб, в той час як у групі 1 вона була 12 [10; 15] діб ($p=0,021$). Різниця між групами за обома параметрами була статистично значущою ($p<0,05$). Графічна характеристика представлена на рис. 5.4.3 та рис. 5.4.4.

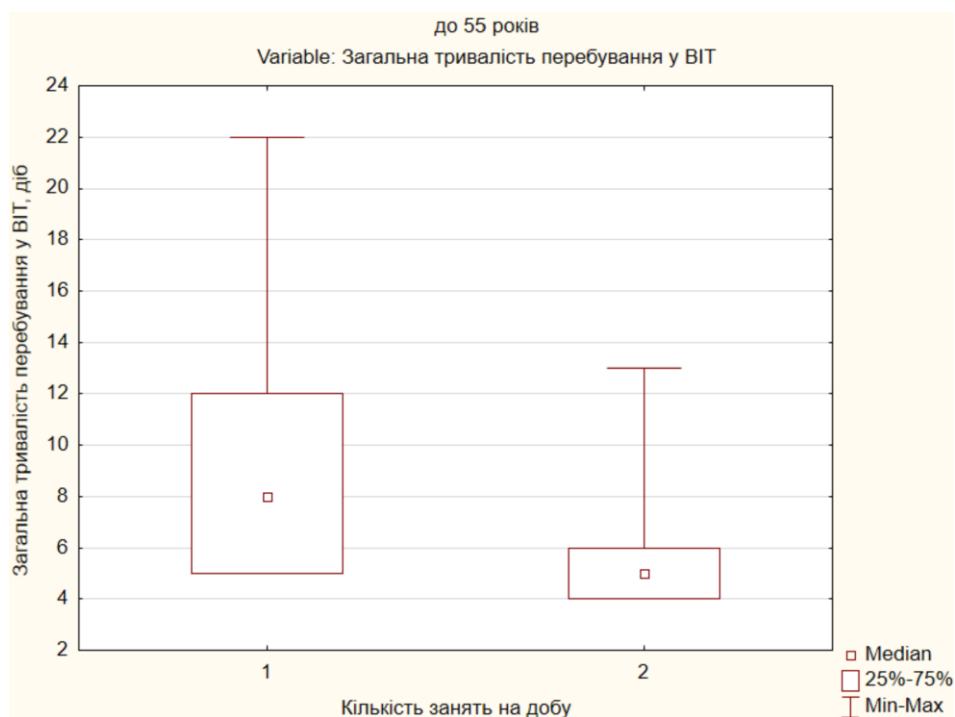


Рис. 5.4.3. Тривалість перебування у ВІТ серед пацієнтів молодше 55 років

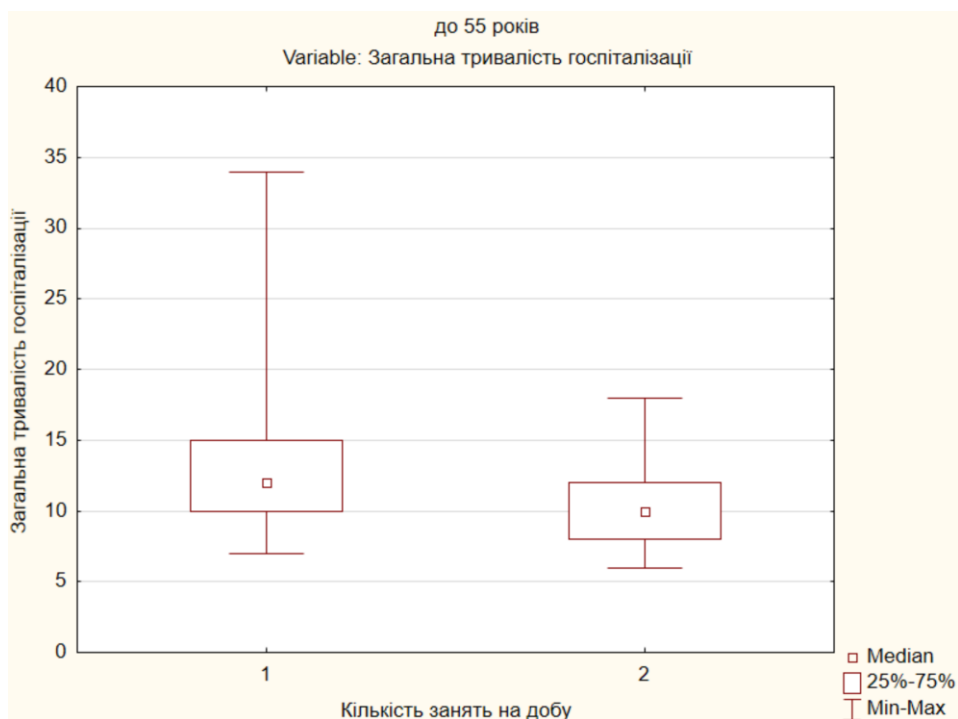


Рис. 5.4.4. Тривалість перебування у ВІТ серед пацієнтів молодше 55 років

При проведенні подальшого порівняння між групами у когортах пацієнтів за статтю, ні серед чоловіків, ні серед жінок не було виявлено переваги використання 2 реабілітаційних сесій на добу, у порівнянні з однією сесією на добу.

Цікаве, хоч і статистично не значиме ($p > 0,05$), співвідношення було виявлено у старшій віковій когорті, де медіана тривалості перебування у ВІТ у групі з 2 була більшою ніж у групі 1, та склали 9 [6; 16] та 7 [5; 14] відповідно.

Таким чином, було визначено, що молодші пацієнти (<55 років), що мають 2 заняття реабілітації на добу достовірно швидше виписуються з ВІТ і загалом зі стаціонару, у порівнянні з тими, хто має 1 заняття на добу.

У загальній популяції, при поділі за статтю та у пацієнтів старшої вікової когорти (≥ 55 років) розбіжності в термінах перебування в стаціонарі/ВІТ між Групами 1 та 2 не досягли рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

Висновки до розділу:

Розширений режим реабілітації дає виражений позитивний вплив на загальний функціональний стан (за PCFS) у загальній популяції пацієнтів, що

перебували у ВІТ, причому перевага надійно підтверджується статистично як на першому тижні, так і через 4–6 тижнів.

Найбільшу перевагу від «двох сесій» мають пацієнти молодшого віку (<55), адже в них, окрім поліпшення PCFS, виявлено достовірне скорочення термінів перебування у ВІТ і загальної госпіталізації. У старшої когорти (≥ 55 років) таких чітких переваг щодо скорочення термінів не зафіксовано, хоча стан за шкалою PCFS у Групі 2 на віддаленому етапі теж краще.

Щодо статевих особливостей, то у чоловіків перевага двох сесій статистично доведена, а у жінок — не виявлена, хоча спостерігається позитивна динаміка в обох групах. Можливі причини можуть полягати у менших розмірах жіночих підгруп, а також у фізіологічних та психологічних чинниках, що потребують подальшого вивчення.

Основні положення цього розділу дисертації висвітлено в наступних публікаціях:

Kovalenko V. Early physical rehabilitation in intensive care unit and its impact on Post-COVID syndrome manifestations. *Inter Collegas*. 2024;11(3):17-22. doi: <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.kov>

Розділ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У даному дослідженні ми порівняли два режими фізичної реабілітації, а саме: стандартний - одна сесія на добу; та розширений - дві сесії на добу. Ми оцінювали їх вплив на фізичний функціональний стан, когнітивні функції, ментальний статус, а також тяжкість проявів постковідних симптомів та тривалість госпіталізації.

На першому етапі дослідження нами було здійснено пошук літератури, що у подальшому дозволило здійснити літературний огляд. У якому нами було з'ясовано, що значний відсоток пацієнтів, що перехворіли коронавірусною інфекцією мають довготривалі наслідки для здоров'я, що об'єднуються під назвою «постковідний синдром» [107]. За сучасними даними поширеність захворювання дуже варіюється. Особливо вразливою категорією пацієнтів щодо розвитку постковідного синдрому є найтяжчі пацієнти, що потрапляють у ВІТ [33, 98]. Тривале перебування у ВІТ може призводити до ще одного синдрому з пролонгованими симптомами – синдрому наслідків інтенсивної терапії [108]. Обидва синдроми мають багато схожих рис, тому чітко віддиферціювати один від одного не завжди є можливим. Постковідний синдром, як і синдром наслідків інтенсивної терапії зазвичай призводять до порушень у різних площинах. Зокрема, погіршують фізичний функціональний стан пацієнтів, негативно впливають на когнітивну функцію, а також часто призводять до ментальних порушень [58]. Такі зміни призводять до подовженого перебування у стаціонарі, а також до тривалої втрати працездатності.

Наявність значної кількості подібних симптомів нашою думкою, що підходи до лікування теж можуть бути схожими. За даними літератури одним з таких підходів є використання фізичної реабілітації [29, 57], особливо у гострому періоді захворювання, як тільки пацієнт став достатньо стабільним для початку таких занять. Такий вид реабілітації називається ранньою фізичною реабілітацією

[108]. Збільшується кількість досліджень, що підтверджують ефективність подібної тактики ведення пацієнтів у ВІТ. Проте більшість з них оцінюють абсолютну ефективність фізичної реабілітації, без урахування виду реабілітаційних втручань, інтенсивності та частоти занять.

У даному дослідженні ми зосередились саме на порівнянні двох режимів з різною частотою занять на добу, 1 сесія на добу проти 2-х сесій на добу.

Для порівняння нами було проведене проспективне когортне дослідження, що охопило 102 пацієнти, що лікувалися у ВІТ ЛДЦ Добробут-Поліклініка з вересня 2020 року до березня 2021 року. У дослідженні брали участь дорослі пацієнти, що мали підтверджену за допомогою ПЛР коронавірусну інфекцію. Причиною госпіталізації мала слугувати дихальна недостатність на фоні ГРДС, що потребувала проведення неінвазивної вентиляції легень. З дослідження були виключені пацієнти, що мали обмеження рухливості спричинені хворобами опорно-рухового апарату, неврологічними захворюваннями. Також було виключено пацієнтів, що були переведені до інших закладів охорони здоров'я, або ж тих, що померли.

Лікування пацієнтів здійснювалось однією командою лікарів, що керувалися протоколом "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)" затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. [7] та внутрішнім локальним протоколом лікування, що ґрунтувався на рекомендаціях NICE та Brigham and Women`s hospital 2020 року. Лікування також включало активне використання ранньої фізичної реабілітації в умовах відділення інтенсивної терапії.

Сумарна кількість пацієнтів склала 102 особи. Пацієнти були розділені на 2 групи у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу: Група 1 – одна реабілітаційна сесія на добу, Група 2 – дві реабілітаційні сесії на добу. Варто зазначити, що групи без фізичної реабілітації не було виділено у зв'язку з етичними міркуваннями.

Сформовані групи були однорідними за антропометричними даними, супутньою патологією, тяжкістю стану, а також показниками фізичного функціонального статусу на момент госпіталізації.

Заняття фізичної реабілітації здійснювались фізичним терапевтом під наглядом медичної сестри та лікаря-анестезіолога. Обсяг фізичної реабілітації визначався відповідно до рівня свідомості та можливості пацієнта співпрацювати з фізичним терапевтом. Серед методів, що застосовувалися можна виділити наступні: пасивна та активна гімнастика, мобілізація пацієнтів у ліжку та поза ним (у тому числі ходьба), а також дихальні вправи та позиціонування пацієнтів у ліжку (у тому числі prone-позиція).

Заняття починалися з першого дня, або ж як тільки пацієнт ставав достаньно стабільним для початку. У разі декомпенсації стану пацієнта, появи інших загрозливих симптомів, або ж відмови пацієнта – заняття призупинялось.

На наступному етапі дослідження ми аналізували вплив різних режимів реабілітації у ВІТ на показники фізичного функціонального стану пацієнтів. Результати отримані нами підтверджують наявність негативного впливу перебування у ВІТ на фізичний функціональний статус пацієнтів, навіть за умови проведення регулярних реабілітаційних занять. Особливо виражена ці зміни серед пацієнтів старше 55 років. Подібну негативну динаміку показників фізичного функціонального статусу (AM-PAC ADL, AM-PAC BM, JH-HLM) було відмічено і іншими дослідниками. Зокрема у дослідженні Morgan A, 2021, що охопило 150 тисяч пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії Британії, виявлено, що протягом першого тижня перебування у ВІТ пацієнти можуть втрачати до 15-20% м'язової маси, що безумовно приводитиме до зниження показників фізичного функціонального стану [108]. Подібну негативну динаміку було відмічено і у системному огляді проведеному Ohtake, Patricia J et al. у 2018 році, у США, що охопив близько 5,7 млн пацієнтів, що перебували у ВІТ, у якому встановлено, що більшість пацієнтів мали негативну динаміку здатності до самообслуговування,

базової мобільності, а також показників максимальної дистанції ходьби [119]. Одним із ефективних методів попередження таких негативних змін вважається рання фізична реабілітація у ВІТ [73, 105, 119, 170]. У нещодавньому дослідженні Heels-Ansdell, Diane et al. 2024 було визначено, що додавання до стандартного протоколу ранньої фізичної реабілітації у ВІТ додаткового заняття велоергометрії мало позитивний вплив на показники фізичного функціонального статусу пацієнтів на момент виписки [71]. Схожий ефект також було виявлено у дослідженні Johnson, Joshua K et al. 2021, у якому було відмічене поліпшення фізичного функціонального стану пацієнтів з COVID-19 на момент виписки у групі з більшою інтенсивністю занять [80]. Проте у цьому дослідженні брали участь пацієнти вже після переведення з відділення інтенсивної терапії.

Разом з тим, у нашому дослідженні збільшення кількості реабілітаційних сесій не призвело до статистично значущого покращення показників фізичного функціонального статусу пацієнтів в загальній популяції. Так само був відсутній ефект серед чоловіків, серед жінок та серед пацієнтів старше 55 років. Варто зазначити, що у нашому дослідженні мова йде саме про короткостроковий ефект інтенсивнішої фізичної реабілітації, який може бути незначним, в той час як довготривалий (через місяці після виписки) може бути більш вираженим [119, 170]. Дану особливість варто врахувати при проведенні подальших досліджень.

У нашому дослідженні було виявлена особливість динаміки показників у пацієнтів молодших за 55 років. У цієї когорти не спостерігалось додаткового ефекту від більшої кількості реабілітаційних сесій на добу у порівнянні між групами. Проте у групі з двома сесіями на добу динаміка зміни показника здатності до самообслуговування у часі (від поступлення до виписки) вказувала на достовірну перевагу підходу з більш частими заняттями, демонструючи «профілактичний» ефект, щодо негативного ефекту перебування у ВІТ. Одним з можливих пояснень відміченого ефекту у молодшій групі є відносно більша частка м'язової маси, і як наслідок більший час для її втрати, а також менша кількісь

супутньої патології, яка може додатково обмежувати фізичні спроможності пацієнтів [108].

Таким чином, перебування у ВІТ призводить до зниження показників фізичного функціонального стану у загальній популяції, цей негативний ефект не залежить від статі, але має взаємозв'язок з віком пацієнтів. Старші пацієнти відмічали суттєвіше зниження показників фізичного функціонального статусу і такий ефект спостерігався у обох групах. В той же час у пацієнтів молодших за 55 років темпи втрати балів фізичного функціонального статусу від госпіталізації до виписки були значно повільнішими, а у групі з двома реабілітаційними сесіями згадані зміни були практично відсутніми.

Подальший етап дослідження передбачав аналіз впливу фізичної реабілітації у ВІТ на когнітивний та ментальний статус пацієнтів.

Важливим аспектом дослідження була оцінка впливу різних режимів фізичної реабілітації на когнітивні функції пацієнтів, що проходили лікування у ВІТ. Для цього нами застосовувалась шкала MMSE, через її простоту та ефективність як засобу виявлення порушень когнітивних функцій у пацієнтів. У нашому дослідженні оцінювання за цією шкалою відбувалося на момент виписки пацієнтів зі стаціонару. У результаті оцінки ми виявили, що жінки, а також пацієнти старші за 55 років мали легкі когнітивні порушення за медіанами балів MMSE, у той час як в інших категорій пацієнтів значення медіан показників відповідали нормі. Подібний результат може свідчити про більшу чутливість даних категорій пацієнтів до негативного впливу перебування у стаціонарі та ВІТ. Отримані нами результати частково співпадають з результатами інших дослідників. Так, системний огляд проведений Lee, Minju et al. у проведений у Австралії в 2020 році з'ясував, що одним з предикторів когнітивного зниження у пацієнтів після ВІТ є розвиток делірію під час госпіталізації [93]. А згідно мета-аналізу проведеного Guo, Yating et al., 2023, що охопило більше 22 інших досліджень, найсильніший вплив на розвиток делірію, та як наслідок, когнітивних порушень мали перебування у

ВІТ, проведення штучної вентиляції легень, а також збільшення віку пацієнтів [65]. Враховуючи, що всі наші пацієнти перебували у ВІТ, потребували респіраторної та кисневої підтримки, отриманий результат є закономірним. У нещодавньому дослідженні Zhang, Xiying et al. 2024 було відмічено тенденцію згідно якої зниження показників фізичного функціонального статусу пацієнтів призводить до зниження когнітивних функцій, а наявність порушень в обох сферах суттєво подовжує відновлення пацієнтів [173]. Варто відмітити, що рання фізична реабілітація має позитивний вплив на когнітивні функції пацієнтів, що згідно досліджень стає виразнішим у довгостроковій перспективі [100, 120].

У нашому дослідженні ми порівнювали показники когнітивного статусу пацієнтів між групами пацієнтів з різними режимом реабілітації: одна сесія на добу проти двох сесій на добу. Отримані результати свідчать, що статистично значимий позитивний ефект від додаткової сесії реабілітації відсутній. Подібний результат може бути зумовлений коротким періодом спостереження, а також відсутністю даних, про первину оцінку когнітивних функцій пацієнтів, що дозволило б порівняти показники в динаміці.

Відомо, що перебування у ВІТ та коронавірусна хвороба призводять до змін не тільки когнітивного статусу, але й ментального. Частіше за все у вигляді тривоги, депресії чи посттравматичного стресового розладу [18, 20, 53, 97, 157, 175]. Тому на даному етапі дослідження нами також оцінювалися показники ментального статусу пацієнтів у ВІТ. Для цього використовувалася шкала HADS, облік вівся за трьома показниками: HADS A – вираженість симптомів тривоги, HADS D – вираженість симптомів депресії, а також HADS A+D – сумарний бал. Виокремлення сумарного балу було пов'язане з наявністю значної кількості пацієнтів з підпороговими значеннями показників (менше 8 балів для HADS A та HADS D).

Було виявлено, що у загальній популяції у групі 2 (2 реабілітації на добу) медіана сумарного показника HADS A+D була статистично значимо нижчою, ніж

у групі з однією реабілітаційною сесією на добу. Ще більш вираженою була різниця серед чоловіків, що мали кращі результати у групі 2 за показниками HADS A+D та HADS D. А у пацієнтів молодше 55 років у групі з двома сесіями фізичної реабілітації на добу позитивний ефект спостерігався за всіма показниками ментального статусу (HADS A+D, HADS A, HADS D). В той же час у пацієнтів старших за 55 років та жінок такого ефекту не спостерігалось за жодним з показників. Отримані нами результати були додатково підтверджені ранговим кореляційним аналізом, що показав наявність слабкого зв'язку між кількістю реабілітаційних сесій та сумарним балом за HADS у загальній популяції та серед чоловіків, а також зв'язок середньої сили що додод відповідних показників у пацієнтів молодших за 55 років. Таким чином було зроблено висновок, що збільшення кількості реабілітаційних сесій до 2-х на добу найбільш значимо впливає на ментальний статус пацієнтів віком до 55 років. Разом з тим частковий ефект наявний і у загальній популяції, та серед чоловіків.

Позитивний вплив фізичної реабілітації на ментальний статус пацієнтів не викликає сумнівів та підтверджується багатьма дослідженнями [132, 153]. Вважається, що ранній початок фізичної реабілітації підвищує відчуття залученості пацієнта до процесу власного одужання, покращує настрій, а також дає відчуття більшого контролю над ситуацією. Разом з тим, кількість досліджень які б порівнювали вплив різної інтенсивності (кількості сесій на добу) реабілітаційних заходів на даний час є обмеженою. У одному з подібних досліджень проведеному Mayer, Kirby P et al., 2024 визначали вплив різної інтенсивності занять фізичної реабілітації у ВІТ серед пацієнтів з COVID-19 в перші 3 дні госпіталізації на показники ментального, когнітивного та фізичного статусу пацієнтів на момент виписки зі стаціонару та виявили, що зі збільшенням інтенсивності занять покращуються показники ментального та фізичного здоров'я пацієнтів [101], що в цілому співпадає з отриманими на ми результатами. У ще одному дослідженні порівнювалися 2 режими реабілітації у ВІТ, перший був стандартним та включав

лише фізичні вправи, у той час як у другому до фізичних вправ було додано елементи психологічної реабілітації, що призвело до значно кращих показників ментального здоров'я серед пацієнтів другої групи [124]. Таким чином, 2 сесії фізичної реабілітації на добу в умовах ВІТ позитивно впливають на показники ментального статусу пацієнтів з COVID-19. Особливо вираженим зниження показників тривоги та депресії за HADS на момент виписки є у віковій когорті до 55 років. Для потенційного збільшення ефекту можна розглянути доповнення схем фізичної реабілітації елементами впливу на психічне здоров'я пацієнтів (арт-терапія, залучення до спілкування, додатковий зв'язок із сім'єю, навчання спеціальним технікам зниження тривожності і т.д.).

На наступному етапі дослідження ми досліджували вплив різної частоти реабілітаційних сесій на добу у ВІТ на ступінь прояву постковідних симптомів. Варто відзначити, що у дослідження увійшли пацієнти, які були госпіталізовані у ВІТ через дихальну недостатність на фоні ГРДС спричиненого SARS-CoV-2. Всі пацієнти мали як мінімум ГРДС середнього ступеню за Берлінськими дефініціями та потребували проведення неінвазивної вентиляції легень.

Для оцінювання тяжкості проявів постковідних симптомів використовувалась шкала Post COVID Functional Status (PCFS). Оцінка за цією шкалою передбачає стратифікацію тяжкості проявів симптомів на 5 рівнів, від відсутності симптомів – 0 рівень, до симптомів, що рівня 4 - коли пацієнт втрачає здатність до самообслуговування. Варто зазначити, що дана шкала не диференціює порушення за окремим напрямками (фізичні порушення, когнітивні порушення, ментальні порушення і т.д.), одночасно є її мінусом, через неможливість глибокого аналізу симптоматики, але в той же час робить її простою та зрозумілою для пацієнта. Оцінювання за шкалою здійснювалося на першому тижні після виписки пацієнтів зі стаціонару (показник PCFS 1, ранній етап), а також у період від 4 до 6 тижнів після виписки зі стаціонару (показник PCFS 2, пізній етап). Окрім того, враховувалась кількість пацієнтів, з кожним ступенем (0-4) прояву постковідних

симптомів у групах з однією та двома сесіями реабілітації на добу. Також було здійснене порівняння груп з урахуванням розподілу пацієнтів за статтю, та віком.

У результаті порівняння груп було виявлено, що група 2, у порівнянні з групою 1 мала достовірно кращу медіану балів за шкалою PCFS і на ранньому етапі і на пізньому. Також при визначенні частки пацієнтів у загальній популяції за категоріями тяжкості виявлено, що на ранньому етапі оцінки у групі 1 не було пацієнтів, які б не мали симптомів, у той час як у групі 2 таких було близько 27%. При повторній оцінці через 4-6 тижнів у групі 1 частка пацієнтів без симптомів складала 6%, а у групі 2 таких пацієнтів було вже близько 62,7%. Схожу позитивну динаміку демонстрували також чоловіки та пацієнти у віковій когорті до 55 років у обох групах, разом з тим варто відмітити, що група 2 як і у загальній популяції мала краще співвідношення пацієнтів без симптоматики. В той же час у пацієнтів віком старше 55 років на ранньому етапі порівняння (PCFS 1) за медіаною показника та за розподілом пацієнтів за категоріями тяжкості суттєвих відмінностей між групами виявлено не було. Варто зазначити, що у цій віковій когорті при первинній оцінці ні у групі 1, ні у групі 2 не було пацієнтів без симптомів. На пізньому етапі оцінки (PCFS 2) у обох групах характеристика розподілу пацієнтів стала кращою, з'явилися пацієнти без постковідних симптомів, до того ж у групі 2 їх частка була у 2,5 рази вищою ніж у групі 1. Подібний результат може вказувати на те, що вікові пацієнти потребують більше часу для відновлення загального функціонального стану навіть на фоні регулярних реабілітаційних заходів, проте і у них збільшення кількості реабілітаційних сесій до двох на добу має позитивний вплив, а отже є доцільним.

А от серед жінок суттєвої різниці між групами не спостерігалось, ні на ранньому етапі, ні на пізньому етапі. Проте всередині кожної з груп спостерігалось збільшення кількості пацієнтів без симптомів у період від первинної до подальшої оцінок показників. У даній когорті пацієнтів відсутність значимого результату може бути поясненою невеликою вибіркою пацієнтів, бо серед обстежених

пацієнтів ВІТ жінки склали лише третину від усіх пацієнтів. Разом з тим ризик розвитку постковідного синдрому у жінок вищий, ніж в середньому у популяції [33, 99, 142, 144], тому пошук ефективних методів для зниження вираженості проявів постковідних симптомів є критично важливим. Таким чином, ми з'ясували, що у пацієнтів обох груп спостерігалась позитивна динаміка по тяжкості постковідних симптомів. Додатковий ефект від збільшення кількості реабілітаційних сесій дещо варіювався в залежності від вікових та статевих особливостей, але загальна тенденція до поліпшення перебігу постковідних симптомів зберігалась. Отримані нами дані співпадають з результатами системних оглядів проведених Zhang, Yue et al. 2024, та Marshall-Andon, Tess et al., 2023, що розглядали ефективність ранньої реабілітації у гострій стадії хвороби та після виписки зі стаціонару на основі аналізу та порівняння більше ніж 30 національних протоколів лікування COVID-19 та його наслідків. За результатами цих оглядів підтверджена абсолютна ефективність реабілітаційних заходів у покращенні загального функціонального стану пацієнтів, як на момент виписки, так і у віддаленому періоді. Також у оглядах відзначено, що спектр реабілітаційних інтервенцій дуже великий, як і оптимальна інтенсивність, частота та інші характеристики, тому, не дивлячись на беззаперечні переваги реабілітаційних втручань, оптимальну частоту занять ще доведеться з'ясувати [99, 174]. Нам вдалося співставити ефективність однієї та двох реабілітаційних сесій на добу, що може стати першим кроком до вирішення питання щодо оптимального режиму реабілітації у ВІТ.

На цьому етапі дослідження окрім оцінювання проявів постковідних симптомів ми також проаналізували тривалість перебування пацієнтів у ВІТ, а також тривалість загальної госпіталізації у залежності від кількості реабілітаційних сесій на добу. Поділ пацієнтів збігався з поділом на попередніх етапах, спочатку порівнювалися показники між групою 1 та групою 2 у загальній популяції, а в

подальшому відбувалося порівняння між групами з урахуванням розподілу пацієнтів за статтю та за віком.

У загальній популяції медіана тривалості перебування у ВІТ склала 8 діб, а у групі 2 – 6 діб, тривалість загальної госпіталізації склала у групі 1 - 13 діб, а у групі 2 - 12 діб. Проте ці відмінності між групами не були статистично значимими. Разом з тим у пацієнтів молодше 55 років показники у групі з двома сесіями на добу були достовірно кращими ніж у групі з однією сесією.

Отриманий нами результат дещо відрізняється від даних інших досліджень, зокрема у мета аналізі проведеному Wang, Yi Tian et al. 2022, що аналізував вплив ранньої фізичної реабілітації у пацієнтів ВІТ відмічено достовірне скорочення тривалості перебування у ВІТ та загальної тривалості госпіталізації [158]. Разом з тим варто відмітити, що у цьому дослідженні порівнювалися групи з реабілітаційними втручаннями та без них, а також пацієнти не були хворими на коронавірусну інфекцію (дані, що аналізувалися були зібрані до 2020 року). У ще одному дослідженні Wang, Lijie et al. 2023 також було виявлене скорочення тривалості перебування пацієнтів у ВІТ та в стаціонарі загалом у групі, що піддавалась ранній фізичній реабілітації [156]. Кількість якісних досліджень, що порівнювали б режими реабілітації за частотою сесій на добу на даний час є дуже обмеженою. Проте більшість наявних досліджень стверджує, що наявність навіть однієї реабілітаційної сесії на добу достовірно скорочує час перебування у шпиталі та ВІТ, особливо якщо ці заняття «ранні».

Отримані в даному дослідженні результати дозволяють сформулювати наступні висновки та практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянуте застосування ранньої фізичної реабілітації у ВІТ як методу профілактики постковідного синдрому на основі порівняння 2 режимів реабілітації: стандартного та розширеного.

1. Рання фізична реабілітація у ВІТ за даними наукової літератури запобігає розвитку та полегшує прояви довготривалих наслідків перебування у ВІТ та постковідного синдрому, зокрема, поліпшує м'язову силу та функціональні резерви поліпшує психоемоційний стан та когнітивні функції, а також зменшує тривалість госпіталізації пацієнтів. Поширеність застосування даного методу лікування у ВІТ значно варіюється (від 10% у країнах, що розвиваються і 60% та більше у розвинених країнах).

2. Критичний стан та тривале перебування у ВІТ з тяжким перебігом коронавірусної хвороби призводить до погіршення фізичного функціонального статусу пацієнтів за час госпіталізації. Розширений режим реабілітації у ВІТ у порівнянні з стандартним достовірно попереджує зниження показників фізичного функціонального статусу у пацієнтів молодше 55 років. Так, медіана $Me[QI; QIII]$ за показником AM-PAC ADL у групі 2 на момент поступлення складала 24 [24; 24] та залишалась без значущих змін на момент виписки ($p > 0,05$). У інших категорій пацієнтів сила ефекту додаткової сесії є меншою.

3. Розширений режим реабілітації у ВІТ сприяє зниженню рівнів тривоги та депресії за сумарним показником HADS A+D у загальній популяції. Так, значення медіан $Me [QI; QIII]$ склали: у групі 2 - 8 [6; 12] балів, а у групі 1 - 10 [8; 13] балів ($p < 0,05$). Серед чоловіків відзначалася статистично значима різниця між групами за показниками HADS A+D та HADS D на користь групи 2. А серед пацієнтів молодших за 55 років, достовірна перевага розширеного режиму спостерігалась за трьома оцінюваними показниками (HADS A+D, HADS A, HADS D).

4. Розширення режиму реабілітації у ВІТ не мало статистично значущого впливу на показники когнітивного статусу пацієнтів у жодній з дослідних груп. Крім того, було виявлено, що серед жінок та особливо серед пацієнтів віком старше 55 років показники когнітивних функцій на момент виписки були дещо нижчими за норму, що потенційно може вказувати на більшу чутливість даних категорій пацієнтів до наслідків COVID-19 та перебування у ВІТ.

5. Розширений режим реабілітації у ВІТ достовірно зменшує прояви постковідного синдрому (за шкалою PCFS) у загальній популяції. Даний ефект прослідковується як на початковому етапі (1-й тиждень після виписки зі стаціонару), так і на пізньому (через 4-6 тижнів). Так, медіана (Me [QI; QIII]) тяжкості постковідних симптомів (за шкалою PCFS) на ранньому етапі становила 1 [1; 2] балів у групі 2, проти 2 [1; 3] балів) у групі 1; на пізньому етапі показники склали 0 [0; 1] та 1 [0; 2] по групах відповідно ($p < 0,05$).

6. Розширений режим реабілітації достовірно зменшує тривалість перебування у ВІТ та тривалість госпіталізації пацієнтів віком до 55 років ($p < 0,05$). Так, у даної когорти пацієнтів медіана значення тривалості перебування у ВІТ складала: у групі 1 - 8 [5; 12] діб, а у групі 2 - 5 [4; 6] діб ($p < 0,05$). Тривалість загальної госпіталізації теж була дещо коротшою у групі 2 і складала 10 [8; 12] діб, в той час як у групі 1 вона була 12 [10; 15] діб ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Ранню фізичну реабілітацію слід розпочинати як тільки дозволяє стан пацієнта (відсутні протипокази), оптимально з першого дня у ВІТ. Вказаний підхід повинен бути частиною загальної стратегії лікування та профілактики постковідного синдрому.

2. Застосування фізичної реабілітації у ВІТ рекомендоване всім пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19. Це дозволяє попередити зміни фізичного функціонального статусу, а також покращити ментальний стан пацієнтів. Крім того забезпечує зниження проявів постковідного синдрому після виписки зі стаціонару.

3. Пацієнтам молодше 55 років рекомендоване використання розширеного режиму реабілітації. У пацієнтів старше 55 років варто розглянути застосування розширеного режиму реабілітації з урахуванням можливої наявності зниження толерантності до фізичного навантаження.

4. Для оцінки ефективності реабілітаційних заходів варто проводити багатовекторну оцінку та моніторинг загального стану пацієнта, а саме фізичної, ментальної та когнітивної складової.

5. Вирішення питання щодо інтенсивності та інших характеристик сесії фізичної реабілітації має прийматися мультидисциплінарною командою, що має включати фізичного терапевта, медичну сестру та лікаря. Рішення приймається на основі тяжкості стану пацієнта, динаміки його стану протягом часу спостереження.

6. Варто задіювати комплексний підхід до реабілітації у ВІТ, окрім фізичних вправ застосовувати також елементи психологічної підтримки (пояснювати пацієнту мету занять, за можливості залучати родичів та психолога для поліпшення ментального стану пацієнта) та когнітивної реабілітації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження": Декларація ; Всесвітня медична асоціація від 01.06.1964. Редакція від 01.10.2008. Доступно з: https://zakon.rada.gov.ua/go/990_005
2. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, Цехмістер ЯВ. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics) : навчальний посібник. Київ : Вістка; 2018. 208 с.
3. Коваленко В. Вплив ранньої фізичної реабілітації у відділенні інтенсивної терапії на функціональний статус та тривалість госпіталізації пацієнтів з COVID-19. Експеримент і клініч мед. 2024;93(3):47-55. doi: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.kov>
4. Коваленко В. Особливості проведення ранньої фізичної реабілітації для пацієнтів з важким перебігом COVID 19 : тези доповідей. В: Бацилева О. В. (ред). Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я в умовах війни : матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 14 листопада 2024» р.). Київ, 2024. с. 105-107 с.
5. Коваленко ВО, Кучин ЮЛ. Оцінка профілю безпеки ранньої мобілізації пацієнтів у віт : тези доповідей. Матеріали конгресу анестезаологів України, КАН-2024. Pain, anaesthesia & intensive care. 2024;(3(108):74. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(108\).2024.310507](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(108).2024.310507)
6. Коронавірусна інфекція COVID-19. Центр громадського здоров'я [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/koronavirusna-infekciya-covid-19>

7. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19). Алгоритм надання амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги при COVID-19: інфографіка. Державний експертний центр МОЗ України. 2023.02.08. Доступно з: <https://www.dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19/>
8. Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України № 2801-ХІІ від 19.11.1992. (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 4, ст.19). [Редакція від 01.10.2023]. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
9. Про затвердження Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань та Типового положення про комісію з питань етики : наказ МОЗ України N 281 від 01.11.2000 [зі змінами]. Наказ втратив чинність на підставі Наказу МОЗ від 13.02.2006 № 66 (z0252-06) https://zakononline.com.ua/documents/show/210966_515024
10. Про затвердження Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам : Наказ МОЗ України від 20.04.2021 № 771. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0771282-21#Text>
11. Про лікарські засоби : Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 (Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1996, № 22, ст. 86) <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
12. Про реабілітацію у сфері охорони здоров'я : Закон України| від 03.12.2020 №1053-ІХ. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
13. Шупер СВ, Шупер ВО, Трефаненко ІВ, Шумко ПІ, Рева ТВ. Фізична терапія та легенева реабілітація у пацієнтів із COVID-19. Укр журн мед, біології та спорту. 2021;6(5): 362-369. doi: 10.26693/jmbs06.05.362
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk

- D. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
15. Aiello EN, Fiabane E, Manera MR, Radici A, Grossi F, Ottonello M, Pain D, Pistarini C. Screening for cognitive sequelae of SARS-CoV-2 infection: a comparison between the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Neurol Sci*. 2022 Jan;43(1):81-84. doi: 10.1007/s10072-021-05630-3.
16. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, Obeidat M, Obeidat Y, Gerberi D, Taha RM, Kashour Z, Kashour T, Berbari EF, Alkattan K, Tleyjeh IM. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022 May;28(5):657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
17. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, Liu J, Harville TO. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One*. 2021 Sep 3;16(9):e0257016. doi: 10.1371/journal.pone.0257016.
18. Ballering A V, van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet [Internet]*. 2022 Aug 6;400(10350):452–61. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4)
19. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239.
20. Biagianni B, Di Liberto A, Nicolò Edoardo A, Lisi I, Nobilia L, de Ferrabonc GD, Zanier ER, Stocchetti N, Brambilla P. Cognitive Assessment in SARS-CoV-2 Patients: A Systematic Review. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jul 1;14:909661. doi: 10.3389/fnagi.2022.909661.

21. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.
22. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):13153. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92045-x>
23. Borg K, Stam H. Editorial: Covid-19 and Physical and Rehabilitation Medicine. *J Rehabil Med.* 2020 Apr 15;52(4):jrm00045. doi: 10.2340/16501977-2679.
24. Brown CJ, Foley KT, Lowman JD Jr, MacLennan PA, Razjouyan J, Najafi B, Locher J, Allman RM. Comparison of Posthospitalization Function and Community Mobility in Hospital Mobility Program and Usual Care Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Jul 1;176(7):921-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1870.
25. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, Hermans G, Decramer M, Gosselink R. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. *Crit Care Med.* 2009 Sep;37(9):2499-505. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a38937.
26. Cai M, Xie Y, Topol EJ, Al-Aly Z. Three-year outcomes of post-acute sequelae of COVID-19. *Nat Med.* 2024 Jun;30(6):1564-1573. doi: 10.1038/s41591-024-02987-8.
27. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020 May;30(5):367-369. doi: 10.1038/s41422-020-0327-4.
28. Carvalho AC, Moreira J, Cubelo P, Cantista P, Aguiar Branco C, Guimarães B. Multidisciplinary rehabilitation in intensive care for COVID-19: randomised controlled trial. *ERJ Open Res.* 2023 Jan 9;9(1):00350-2022. doi: 10.1183/23120541.00350-2022.

29. Castro-Avila AC, Serón P, Fan E, Gaete M, Mickan S. Effect of Early Rehabilitation during Intensive Care Unit Stay on Functional Status: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0130722. doi: 10.1371/journal.pone.0130722.
30. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020
31. Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T, Fan B, Muzio G, et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science*. 2024 Jan 19;383(6680):eadg7942. doi: 10.1126/science.adg7942.
32. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Hammami R, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 30;8:745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758.
33. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* [Internet]. 2022 Nov 1;226(9):1593–607. Available from: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136>
34. Chen L, Wang Z, Liu D, He D, Du S, Li Z, Li S, Sheng Y. Anxiety, depression symptoms, and psychological resilience among hospitalized COVID-19 patients in isolation: A study from Wuhan, China. *Brain Behav*. 2023 Dec;13(12):e3274. doi: 10.1002/brb3.3274.
35. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From

- a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
- 36.Colbenson GA, Johnson A, Wilson ME. Post-intensive care syndrome: impact, prevention, and management. *Breathe (Sheff)*. 2019 Jun;15(2):98-101. doi: 10.1183/20734735.0013-2019
- 37.Connolly B, O'Neill B, Salisbury L, Blackwood B; Enhanced Recovery After Critical Illness Programme Group. Physical rehabilitation interventions for adult patients during critical illness: an overview of systematic reviews. *Thorax*. 2016 Oct;71(10):881-90. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208273.
- 38.Conte C, Cipponeri E, Roden M. Diabetes Mellitus, Energy Metabolism, and COVID-19. *Endocr Rev*. 2024 Mar 4;45(2):281-308. doi: 10.1210/endrev/bnad032.
- 39.Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- 40.Coronavirus disease 2019 (COVID-19) – Complications. BMJ Best Practice US [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/complications>
- 41.COVID - Coronavirus Statistics. Worldometer [Internet]. [cited 2023 Dec 5]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- 42.COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG 188]. NICE. Published:18 December 2020 Last updated: 25 January 2024 [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/1-Identification#case-definition>
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/1-Identification#case-definition>
- 43.Danesh V, Arroliga AC, Bourgeois JA, Boehm LM, McNeal MJ, Widmer AJ, McNeal TM, Kesler SR. Symptom Clusters Seen in Adult COVID-19 Recovery Clinic Care Seekers. *J Gen Intern Med*. 2023 Feb;38(2):442-449. doi: 10.1007/s11606-022-07908-4.

44. Dang A, Thakker R, Li S, Hommel E, Mehta HB, Goodwin JS. Hospitalizations and Mortality From Non-SARS-CoV-2 Causes Among Medicare Beneficiaries at US Hospitals During the SARS-CoV-2 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e221754. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.1754
45. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2251-2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717.
46. Denehy L, Lanphere J, Needham DM. Ten reasons why ICU patients should be mobilized early. *Intensive Care Med*. 2017 Jan;43(1):86-90. doi: 10.1007/s00134-016-4513-2.
47. Deng J, Qin C, Lee M, Lee Y, You M, Liu J. Effects of rehabilitation interventions for old adults with long COVID: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Glob Health*. 2024 Sep 6;14:05025. doi: 10.7189/jogh.14.05025
48. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. WHO [Internet]. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
49. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1;20(5):533–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
50. Eggmann S, Luder G, Verra ML, Irincheeva I, Bastiaenen CHG, Jakob SM. Functional ability and quality of life in critical illness survivors with intensive care unit acquired weakness: A secondary analysis of a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2020;15(3):e0229725.
51. Ekong M, Monga TS, Daher JC, Sashank M, Soltani SR, Nwangene NL, Mohammed C, Halfeld FF, AlShelh L, Fukuya FA, Rai M. From the Intensive Care

- Unit to Recovery: Managing Post-intensive Care Syndrome in Critically Ill Patients. *Cureus*. 2024 May 31;16(5):e61443. doi: 10.7759/cureus.61443
- 52.Falahi S, Kenarkoohi A. Transmission routes for SARS-CoV-2 infection: review of evidence. *New Microbes New Infect*. 2020 Nov;38:100778. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100778.
- 53.Ferraris M, Maffoni M, DE Marzo V, Pierobon A, Sommaruga M, Barbara C, Porcile A, Russo C, Ghio L, Clavario P, Porto I. Post-traumatic stress disorder, depression and anxiety symptoms in COVID-19 outpatients with different levels of respiratory and ventilatory support in the acute phase undergoing three months follow-up. *Minerva Med*. 2023 Apr;114(2):169-177. doi: 10.23736/S0026-4806.22.07847-8.
- 54.Filipović T, Gajić I, Gimigliano F, Backović A, Hrković M, Nikolić D, Filipović A. The role of acute rehabilitation in COVID-19 patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023 Jun;59(3):425-435. doi: 10.23736/S1973-9087.23.07806-1.
- 55.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- 56.Fontela PC, Lisboa TC, Forgiarini-Júnior LA, Friedman G. Early mobilization practices of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in southern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Oct 29;73:e241. doi: 10.6061/clinics/2018/e241
- 57.Geense WW, van den Boogaard M, van der Hoeven JG, Vermeulen H, Hannink G, Zegers M. Nonpharmacologic Interventions to Prevent or Mitigate Adverse Long-Term Outcomes Among ICU Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2019 Nov;47(11):1607-1618. doi: 10.1097/CCM.0000000000003974.
- 58.Geense WW, Zegers M, Peters MAA, Ewalds E, Simons KS, Vermeulen H, van der Hoeven JG, van den Boogaard M. New Physical, Mental, and Cognitive

- Problems 1 Year after ICU Admission: A Prospective Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021 Jun 15;203(12):1512-1521. doi: 10.1164/rccm.202009-3381OC.
59. Goodwin VA, Allan L, Bethel A, Cowley A, Cross JL, Day J, et al. Rehabilitation to enable recovery from COVID-19: a rapid systematic review. *Physiotherapy.* 2021 Jun;111:4–22.
60. Goyal P, Ringel JB, Rajan M, Choi JJ, Pinheiro LC, Li HA, Wehmeyer GT, et al. Obesity and COVID-19 in New York City: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 17;173(10):855-858. doi: 10.7326/M20-2730.
61. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
62. Griffin DO. Postacute Sequelae of COVID (PASC or Long COVID): An Evidenced-Based Approach. *Open Forum Infect Dis.* 2024 Aug 27;11(9):ofae462. doi: 10.1093/ofid/ofae462. Erratum in: *Open Forum Infect Dis.* 2024 Sep 05;11(9):ofae509. doi: 10.1093/ofid/ofae509.
63. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
64. Guck AJ, Buck K, Lehockey K. Psychological complications of COVID-19 following hospitalization and ICU discharge: Recommendations for treatment. *Prof Psychol Res Pract.* 2021;52(4):318–27. <https://doi.org/10.1037/pro0000402>
65. Guo Y, Lin J, Wu T, Zhou T, Mu Y. Risk factors for delirium among hospitalized adults with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Nurs Stud.* 2023 Dec;148:104602. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2023.104602.
66. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet].

- 2020;26(7):1017–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
67. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019 Sep;181:77-83. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.013. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31376606.
68. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, Hanitsch L, Wittke K, Bauer S, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022 Mar 22;20(1):138. doi: 10.1186/s12967-022-03346-2.
69. Harris E. Long COVID Linked With Viral Persistence, Serotonin Decline. *JAMA.* 2023 Nov 21;330(19):1827. doi: 10.1001/jama.2023.21170.
70. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care.* 2018 Nov 23;22(1):310. doi: 10.1186/s13054-018-2223-6.
71. Heels-Ansdell D, Kelly L, O'Grady HK, Farley C, Reid JC, Berney S, Pastva AM, Burns KE, D'Aragon F, Herridge MS, Seely A, et al. Early In-Bed Cycle Ergometry With Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients: Statistical Analysis Plan for CYCLE (Critical Care Cycling to Improve Lower Extremity Strength), an International, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *JMIR Res Protoc.* 2024 Oct 28;13:e54451. doi: 10.2196/54451.
72. Hiser S, Chung CR, Toonstra A, Friedman LA, Colantuoni E, Hoyer E, Needham DM. Inter-rater reliability of the Johns Hopkins Highest Level of Mobility Scale (JH-HLM) in the intensive care unit. *Braz J Phys Ther.* 2021 May-Jun;25(3):352-355. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.07.010.

- 73.Hodgin KE, Nordon-Craft A, McFann KK, Mealer ML, Moss M. Physical therapy utilization in intensive care units: results from a national survey. *Crit Care Med.* 2009 Feb;37(2):561-6; quiz 566-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181957449.
- 74.Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care.* 2014 Dec 4;18(6):658. doi: 10.1186/s13054-014-0658-y.
- 75.Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 76.Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, Singh U, Jagannathan P, Grant P. Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. *Clin Infect Dis.* 2021 Aug 2;73(3):e826-e829. doi: 10.1093/cid/ciab103.
- 77.Jensterle M, Herman R, Janež A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, Banerjee Y, et al.The Relationship between COVID-19 and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Large Spectrum from Glucocorticoid Insufficiency to Excess-The CAPISCO International Expert Panel. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 30;23(13):7326. doi: 10.3390/ijms23137326
- 78.Jette DU, Stilphen M, Ranganathan VK, Passek S, Frost FS, Jette AM. Interrater Reliability of AM-PAC “6-Clicks” Basic Mobility and Daily Activity Short Forms. *Phys Ther* [Internet]. 2015 May 1;95(5):758–66. Available from: <https://doi.org/10.2522/ptj.20140174>

79. Jette DU, Stilphen M, Ranganathan VK, Passek SD, Frost FS, Jette AM. Validity of the AM-PAC "6-Clicks" inpatient daily activity and basic mobility short forms. *Phys Ther.* 2014 Mar;94(3):379-91. doi: 10.2522/ptj.20130199.
80. Johnson JK, Lapin B, Green K, Stilphen M. Frequency of Physical Therapist Intervention Is Associated With Mobility Status and Disposition at Hospital Discharge for Patients With COVID-19. *Phys Ther.* 2021 Jan 4;101(1):pzaa181. doi: 10.1093/ptj/pzaa181.
81. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
82. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, Hasanoglu I, Coskun B, Guner R. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Dec;93(12):6566-6574. doi: 10.1002/jmv.27198.
83. Kayambu G, Boots R, Paratz J. Physical therapy for the critically ill in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013 Jun;41(6):1543-54. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827ca637.
84. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, Tabachnikova A, Greene K, Tabacof L, Malik AA, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature.* 2023 Nov;623(7985):139-148. doi: 10.1038/s41586-023-06651-y.
85. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, Rezek SA, Spruit MA, Vehreschild J, Siegerink B. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 Jul 2;56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020
86. Korupolu R, Francisco GE, Levin H, Needham DM. Rehabilitation of Critically Ill COVID-19 Survivors. *J Int Soc Phys Rehabil Med [Internet].* 2020;3(2). Available from:

https://journals.lww.com/jisprm/fulltext/2020/03020/rehabilitation_of_critically_ill_covid_19.5.aspx

87. Kovalenko V. Early physical rehabilitation in intensive care unit and its impact on Post-COVID syndrome manifestations. *Inter Collegas*. 2024;11(3):17-22. doi: <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.kov>
88. Kovalenko V, Kuchyn I. The impact of early physical rehabilitation in the intensive care unit on the mental state and cognitive functions of patients with COVID-19. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;3(60):16–21. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.318329>.
89. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626-35. doi: 10.1056/NEJMra1209390.
90. Lancet T. Facing up to long COVID. *Lancet* [Internet]. 2020 Dec 12;396(10266):1861. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32662-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32662-3)
91. Larsson SB, von Feilitzen GS, Andersson ME, Sikora P, Lindh M, Nordén R, Nilsson S, Sigström R. Self-reported symptom severity, general health, and impairment in post-acute phases of COVID-19: retrospective cohort study of Swedish public employees. *Sci Rep*. 2022 Nov 17;12(1):19818. doi: 10.1038/s41598-022-24307-1. Erratum in: *Sci Rep*. 2023 Jan 6;13(1):313. doi: 10.1038/s41598-022-26999-x.
92. Latronico N, Rasulo FA, Piva S. Outcomes Among Patients With 1-Year Survival After Intensive Care Unit Treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022 Jun 7;327(21):2149. doi: 10.1001/jama.2022.5886.
93. Lee M, Kang J, Jeong YJ. Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care*. 2020 May;33(3):287-294. doi: 10.1016/j.aucc.2019.10.004.
94. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and

- organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(9):1801–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01554-z>
95. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC, Ng SSS, Zhang F, Li AYL, Lu W, Hui DS, Chan PK, Chan FKL, Ng SC. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022 Mar;71(3):544-552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
96. Long COVID Basics. COVID-19. CDC [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: https://www.cdc.gov/covid/long-term-effects/?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html
97. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):16144. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
98. Luo D, Mei B, Wang P, Li X, Chen X, Wei G, Kuang F, Li B, Su S. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Mar;30(3):328-335. doi: 10.1016/j.cmi.2023.10.016.
99. Marshall-Andon T, Walsh S, Berger-Gillam T, Pari AAA. Systematic review of post-COVID-19 syndrome rehabilitation guidelines. *Integr Healthc J*. 2023 Feb 14;4(1):e000100. doi: 10.1136/ihj-2021-000100.
100. Matsuoka A, Yoshihiro S, Shida H, Aikawa G, Fujinami Y, Kawamura Y, Nakanishi N, Shimizu M, Watanabe S, Sugimoto K, Taito S, Inoue S. Effects of Mobilization within 72 h of ICU Admission in Critically Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2023 Sep 11;12(18):5888. doi: 10.3390/jcm12185888.
101. Mayer KP, Haezebrouck E, Ginoza LM, Martinez C, Jan M, Michener LA, et al. Early physical rehabilitation dosage in the intensive care unit associates with

- hospital outcomes after critical COVID-19. *Crit Care*. 2024 Jul 18;28(1):248. doi: 10.1186/s13054-024-05035-6.
102. Medcalc Easy-to-use statistical software. Available at: <https://www.medcalc.org/calc/>
103. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
104. Mendes de Almeida V, Engel DF, Ricci MF, Cruz CS, Lopes ÍS, Alves DA, d' Auriol M, Magalhães J, et al. Gut microbiota from patients with COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID symptoms. *Gut Microbes*. 2023 Dec;15(2):2249146. doi: 10.1080/19490976.2023.2249146.
105. Mendez-Tellez PA, Nusr R, Feldman D, Needham DM. Early Physical Rehabilitation in the ICU: A Review for the Neurohospitalist. *Neurohospitalist*. 2012 Jul;2(3):96-105. doi: 10.1177/1941874412447631.
106. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021 Sep;6(9):e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
107. Michelen M, Sigfrid L, Kartsonaki C, Shemilt I, Hastie C, O'Hara ME, et al. Characterising Long Covid: a living systematic review update with controlled studies. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.08.29.22279338. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/08/30/2022.08.29.22279338.abstract>.
108. Morgan A. Long-term outcomes from critical care. *Surgery (Oxf)*. 2021 Jan;39(1):53-57. doi: 10.1016/j.mpsur.2020.11.005.
109. Morris PE, Berry MJ, Files DC, Thompson JC, Hauser J, Flores L, et al. Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jun 28;315(24):2694-702. doi: 10.1001/jama.2016.7201.

110. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D, Van Pelt D, Frankel SK, Warner ML, Kriekels W, McNulty M, Fairclough DL, Schenkman M. A Randomized Trial of an Intensive Physical Therapy Program for Patients with Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1101-10. doi: 10.1164/rccm.201505-1039OC.
111. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):601–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
112. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. WHO. [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
113. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
114. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012 Feb;40(2):502-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318232da75.
115. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, Pradhan P, Colantuoni E, Palmer JB, Brower RG, Fan E. Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010 Apr;91(4):536-42. doi: 10.1016/j.apmr.2010.01.002.
116. NIH launches new initiative to study “Long COVID”. National Institutes of Health (NIH) [Internet]. [cited 2024 Aug 5]. Available from: <https://web.archive.org/web/20210513121519/https://www.nih.gov/about->

[nih/who-we-are/nih-director/statements/nih-launches-new-initiative-study-long-covid](https://www.nih.gov/news-events/statement/nih-launches-new-initiative-study-long-covid)

117. Number of COVID-19 cases reported to WHO. WHO Data. WHO COVID-19 dashboard. [Internet]. [cited 2023 Dec 25]. Available from: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001>
118. Núñez-Seisdedos MN, Lázaro-Navas I, López-González L, López-Aguilera L. Intensive Care Unit- Acquired Weakness and Hospital Functional Mobility Outcomes Following Invasive Mechanical Ventilation in Patients with COVID-19: A Single-Centre Prospective Cohort Study. *J Intensive Care Med.* 2022 Aug;37(8):1005-1014. doi: 10.1177/08850666221100498.
119. Ohtake PJ, Lee AC, Scott JC, Hinman RS, Ali NA, Hinkson CR, Needham DM, Shutter L, Smith-Gabai H, Spires MC, Thiele A, Wiencek C, Smith JM. Physical Impairments Associated With Post-Intensive Care Syndrome: Systematic Review Based on the World Health Organization's International Classification of Functioning, Disability and Health Framework. *Phys Ther.* 2018 Aug 1;98(8):631-645. doi: 10.1093/ptj/pzy059.
120. Patel BK, Wolfe KS, Patel SB, Dugan KC, Esbrook CL, Pawlik AJ, Stulberg M, Kemple C, Teele M, Zeleny E, Hedeker D, Pohlman AS, Arora VM, Hall JB, Kress JP. Effect of early mobilisation on long-term cognitive impairment in critical illness in the USA: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2023 Jun;11(6):563-572. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00489-1.
121. Peach BC, Valenti M, Sole ML. A Call for the World Health Organization to Create International Classification of Disease Diagnostic Codes for Post-Intensive Care Syndrome in the Age of COVID-19. *World Med Health Policy.* 2021 Jun;13(2):373-382. doi: 10.1002/wmh3.401.
122. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, Ryder D, Buck A, Beck-Engeser G, Chan F, Lu S, Goldberg SA, et al. Impact of Pre-Existing Chronic Viral Infection

- and Reactivation on the Development of Long COVID. medRxiv [Preprint]. 2022 Jul 22;2022.06.21.22276660. doi: 10.1101/2022.06.21.22276660.
123. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the Patient-Made Term “Long Covid” is needed. *Wellcome Open Res.* 2020;5:224. doi: [10.12688/wellcomeopenres.16307.1](https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16307.1)
124. Peris A, Bonizzoli M, Iozzelli D, Migliaccio ML, Zagli G, Bacchereti A, et al. Early intra-intensive care unit psychological intervention promotes recovery from post traumatic stress disorders, anxiety and depression symptoms in critically ill patients. *Crit Care.* 2011;15(1):R41. doi: 10.1186/cc10003.
125. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966.
126. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, Juno JA, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):210-216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
127. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, Rajaratnam K, Watson BW, Kell DB. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol.* 2022 Aug 6;21(1):148. doi: 10.1186/s12933-022-01579-5.
128. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021 Jun 23;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.

129. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
130. Quan SF, Weaver MD, Czeisler MÉ, Barger LK, Booker LA, Howard ME, Jackson ML, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *medRxiv [Preprint]*. 2023 Dec 31:2023.12.30.23300666. doi: 10.1101/2023.12.30.23300666.
131. Reese JT, Blau H, Casiraghi E, Bergquist T, Loomba JJ, Callahan TJ, Laraway B, et al. ; N3C Consortium; RECOVER Consortium. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *EBioMedicine.* 2023 Jan;87:104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413.
132. Renner C, Jeitziner MM, Albert M, Brinkmann S, Diserens K, Dzialowski I, et al. Guideline on multimodal rehabilitation for patients with post-intensive care syndrome. *Crit Care.* 2023 Jul 31;27(1):301. doi: 10.1186/s13054-023-04569-5.
133. Rhodes A, Wilson C, Zelenkov D, Adams K, Poyant JO, Han X, Faugno A, Montalvo C. The Psychiatric Domain of Post-Intensive Care Syndrome: A Review for the Intensivist. *J Intensive Care Med.* 2024 Aug 22:8850666241275582. doi: 10.1177/08850666241275582.
134. Rousseau AF, Minguet P, Colson C, Kellens I, Chaabane S, Delanaye P, Cavalier E, Chase JG, Lambermont B, Misset B. Post-intensive care syndrome after a critical COVID-19: cohort study from a Belgian follow-up clinic. *Ann Intensive Care.* 2021 Jul 29;11(1):118. doi: 10.1186/s13613-021-00910-9.
135. Siejka A, Barabutis N. Adrenal insufficiency in the COVID-19 era. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Apr 1;320(4):E784-E785. doi: 10.1152/ajpendo.00061.2021.
136. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case

- definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
137. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* 2020 Aug 13;56(6):2002197. doi: 10.1183/13993003.02197-2020.
138. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022 Jan 21;375(6578):267-269. doi: 10.1126/science.abm2052.
139. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J; European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med.* 2020 Apr 15;52(4):jrm00044. doi: 10.2340/16501977-2677.
140. Statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. WHO. [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.who.int/hongkongchina/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
141. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax.* 2021 Apr;76(4):405-407. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216377.
142. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, Li S, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
143. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, Walt DR. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e487-e490. doi: 10.1093/cid/ciac722.

144. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* [Internet]. 2021;18(9):1–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
145. Teles MS, Brundage J, Chiang TP, Alejo JL, Henriquez N, et al. Prevalence and Risk Factors of Postacute Sequelae of COVID-19 in Adults With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol*. 2024 Sep 1;51(9):928-933. doi: 10.3899/jrheum.2023-1212.
146. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2022 Jul 31 [cited 2024 Dec 10];69(30):993–8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1
147. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, Levitan EB, Levy B, McComsey GA, McCorkell L, Nadkarni GN, et al.; RECOVER Consortium. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2023 Jun 13;329(22):1934-1946. doi: 10.1001/jama.2023.8823
148. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017 Feb;43(2):171-183. doi: 10.1007/s00134-016-4612-0.
149. Tran KC, Asfar P, Cheng M, Demiselle J, Singer J, Lee T, Sweet D, Boyd J, et al.; ARBs CORONA II Team. Effects of Losartan on Patients Hospitalized for Acute COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2024 Sep 26;79(3):615-625. doi: 10.1093/cid/ciae306
150. t-критерій Стьюдента. Available at: <https://www.eztests.xyz/criteria/ttest/>

151. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
152. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
153. Vilorio MAD, Lee SD, Takahashi T, Cheng YJ. Physical therapy in the intensive care unit: A cross-sectional study of three Asian countries. *PLoS One*. 2023 Nov 9;18(11):e0289876. doi: 10.1371/journal.pone.0289876.
154. Vrettou CS, Mantziou V, Vassiliou AG, Orfanos SE, Kotanidou A, Dimopoulou I. Post-Intensive Care Syndrome in Survivors from Critical Illness including COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022 Jan 12;12(1):107. doi: 10.3390/life12010107.
155. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Fürst J, Schulze-Rothe S, Wallukat A, Hönicke AS, Müller J. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
156. Wang L, Hua Y, Wang L, Zou X, Zhang Y, Ou X. The effects of early mobilization in mechanically ventilated adult ICU patients: systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 28;10:1202754. doi: 10.3389/fmed.2023.1202754.
157. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, Koenen KC, Kang JH, Weisskopf MG, Branch-Elliman W, Roberts AL. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry*. 2022 Nov 1;79(11):1081-1091. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2640.

158. Wang YT, Lang JK, Haines KJ, Skinner EH, Haines TP. Physical Rehabilitation in the ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* 2022 Mar 1;50(3):375-388. doi: 10.1097/CCM.0000000000005285.
159. Watanabe S, Liu K, Morita Y, Kanaya T, Naito Y, Arakawa R, Suzuki S, Katsukawa H, Lefor AK, Hasegawa Y, Kotani T. Changes in barriers to implementing early mobilization in the intensive care unit: a single center retrospective cohort study. *Nagoya J Med Sci.* 2021 Aug;83(3):443-464. doi: 10.18999/nagjms.83.3.443.
160. Watanabe S, Morita Y, Suzuki S, Kochi K, Ohno M, Liu K, Iida Y. Effects of the Intensity and Activity Time of Early Rehabilitation on Activities of Daily Living Dependence in Mechanically Ventilated Patients. *Prog Rehabil Med.* 2021 Dec 29;6:20210054. doi: 10.2490/prm.20210054.
161. Weidman K, LaFond E, Hoffman KL, Goyal P, Parkhurst CN, Derry-Vick H, Schenck E, Lief L. Post-Intensive Care Unit Syndrome in a Cohort of COVID-19 Survivors in New York City. *Ann Am Thorac Soc.* 2022 Jul;19(7):1158-1168. doi: 10.1513/AnnalsATS.202104-520OC.
162. Wong AC, Devason AS, Umana IC, Cox TO, Dohnalová L, Litichevskiy L, Perla J, Lundgren P, Etwebi Z, Izzo LT, et al. Serotonin reduction in post-acute sequelae of viral infection. *Cell.* 2023 Oct 26;186(22):4851-4867.e20. doi: 10.1016/j.cell.2023.09.013.
163. Wright SE, Thomas K, Watson G, Baker C, Bryant A, Chadwick TJ, Shen J, Wood R, Wilkinson J, Mansfield L, Stafford V, Wade C, Furneal J, Henderson A, Hugill K, Howard P, Roy A, Bonner S, Baudouin S. Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): a multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. *Thorax.* 2018 Mar;73(3):213-221. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209858.
164. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive,

- and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022 Oct 25;328(16):1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931.
165. Yao L, Li Y, Yin R, Yang L, Ding N, Li B, Shen X, Zhang Z. Incidence and influencing factors of post-intensive care cognitive impairment. *Intensive Crit Care Nurs*. 2021 Dec;67:103106. doi: 10.1016/j.iccn.2021.103106.
166. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021 Apr;70(4):698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
167. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
168. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, et al.; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1488-1494. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
169. Young D, Kudchadkar SR, Friedman M, Lavezza A, Kumble S, Daley K, Flanagan E, Hoyer E. Using Systematic Functional Measurements in the Acute Hospital Setting to Combat the Immobility Harm. *Arch Phys Med Rehabil*. 2022 May;103(5S):S162-S167. doi: 10.1016/j.apmr.2020.10.142.
170. Zang K, Chen B, Wang M, Chen D, Hui L, Guo S, Ji T, Shang F. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. *Nurs Crit Care*. 2020 Nov;25(6):360-367. doi: 10.1111/nicc.12455
171. Zhang H, Xie F, Yang B, Zhao F, Wang C, Chen X. Psychological experience of COVID-19 patients: A systematic review and qualitative meta-synthesis. *Am J Infect Control*. 2022 Jul;50(7):809-819. doi: 10.1016/j.ajic.2022.01.023.

172. Zhang H, Zang C, Xu Z, Zhang Y, Xu J, Bian J, Morozyuk D, Khullar D, et al. Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. *Nat Med*. 2023 Jan;29(1):226-235. doi: 10.1038/s41591-022-02116-3.
173. Zhang X, Jiang Z, Huang A, Zhang F, Zhang Y, Zhang F, Gao L, Yang X, Hu R. Latent Trajectories of Activities of Daily Living Disability and Associated Factors Among Adults with Post-Intensive Care Syndrome One Week After ICU Discharge. *J Multidiscip Healthc*. 2024 Oct 25;17:4893-4906. doi: 10.2147/JMDH.S469489.
174. Zhang Y, Li Y, Zhong D, Li H, Liu X, Tang W, Chen Y, Pan D, Jin R, Li J. Clinical practice guidelines and expert consensus statements on rehabilitation for patients with COVID-19: a systematic review. *BMJ Open*. 2024 Sep 10;14(9):e086301. doi: 10.1136/bmjopen-2024-086301.
175. Zhao Y, Shi L, Jiang Z, Zeng N, Mei H, Lu Y, et al. The phenotype and prediction of long-term physical, mental and cognitive COVID-19 sequelae 20 months after recovery, a community-based cohort study in China. *Mol Psychiatry*. 2023 Apr;28(4):1793-1801. doi: 10.1038/s41380-023-01951-1.
176. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol*. 2023 Aug 14;14:1116131. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116131.
177. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
178. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, Matsyura O, Chopyak V. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2022;42(9):1523–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05146-9>

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Kovalenko V. Early physical rehabilitation in intensive care unit and its impact on Post-COVID syndrome manifestations. *Inter Collegas*. 2024;11(3):17-22. doi: <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.kov>

2. Коваленко В. Вплив ранньої фізичної реабілітації у відділенні інтенсивної терапії на функціональний статус та тривалість госпіталізації пацієнтів з COVID-19. *Експеримент і клініч мед.* 2024;93(3):47-55. doi: <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.kov>

3. Kovalenko V, Kuchyn I. The impact of early physical rehabilitation in the intensive care unit on the mental state and cognitive functions of patients with COVID-19. *ScienceRise: Medical Science*. 2024;3(60):16–21. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2024.318329>.

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Коваленко В. Особливості проведення ранньої фізичної реабілітації для пацієнтів з важким перебігом COVID 19 : тези доповідей. В: Бацилева О. В. (ред). *Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я в умовах війни : матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 14 листопада 2024» р.)*. Київ, 2024. с. 105-107 с.

5. Коваленко ВО, Кучин ЮЛ. Оцінка профілю безпеки ранньої мобілізації пацієнтів у ВІТ : тези доповідей. *Матеріали конгресу анестезаологів України, КАН-2024. Pain, anaesthesia & intensive care*. 2024;(3(108):74. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(108\).2024.310507](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(108).2024.310507)

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

1. Коваленко В. Особливості проведення ранньої фізичної реабілітації для пацієнтів з важким перебігом COVID 19 : тези доповідей. В: Бацилева О. В. (ред). Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я в умовах війни : матеріали ІХ Всеукраїнської науково-практичної конференції (м. Київ, 14 листопада 2024» р.). Київ, 2024. с. 105-107 с.

2. Коваленко ВО, Кучин ЮЛ. Оцінка профілю безпеки ранньої мобілізації пацієнтів у віт : тези доповідей. Матеріали конгресу анестезіологів України, КАН-2024. Pain, anaesthesia & intensive care. 2024;(3(108):74. [https://doi.org/10.25284/2519-2078.3\(108\).2024.310507](https://doi.org/10.25284/2519-2078.3(108).2024.310507)