

УДК 616.12-008.331.1:616.98:578.834 COVID-19]-036-07
DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.5970>

Фізичне функціональне відновлення в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19: вплив гіпертонічної хвороби та модель прогнозування результату

О.В. Гончарь

Харківський національний медичний університет

Мета роботи – дослідити вплив гіпертонічної хвороби (ГХ) на динаміку природного відновлення толерантності до фізичного навантаження в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19 та розробити модель прогнозування результатів відновлення в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару.

Матеріали і методи. До дослідження було залучено 221 госпіталізований хворий на COVID-19 (вік $(53,4 \pm 13,6)$ року, 53 % жінок), 176 хворим був проведений тест 6-хвилинної ходьби (6ХХТ) за розширеним протоколом у термін 1–2 дні перед виписуванням зі стаціонару. Повторний візит для оцінки динаміки природного відновлення виконувався в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару.

Результати та обговорення. Дистанція 6-хвилинної ходьби перед виписуванням становила (378 ± 57) м у хворих із ГХ та (418 ± 75) м без такої, $p=0,001$; під час повторного візиту – відповідно (440 ± 52) і (478 ± 68) м, $p=0,002$; досягнутий процент від розрахункової належної відстані – відповідно $(67,4 \pm 10,5)$ і $(69,5 \pm 13,6)$ % та $(81,6 \pm 9,9)$ і $(81,9 \pm 15,7)$ %, $p>0,05$ для обох візитів. Приріст частоти скорочень серця (ЧСС) упродовж тесту під час першого візиту становив відповідно $(18,5 \pm 8,3)$ і $(30,1 \pm 19,3)$ за 1 хв, $p<0,001$; процент використання хронотропного резерву – $(21,3 \pm 9,6)$ і $(29,2 \pm 11,4)$ %, $p<0,001$. Під час другого візиту означена залежність спостерігалася у вигляді залишкових проявів із приростом ЧСС $(24,0 \pm 9,5)$ і $(30,8 \pm 12,1)$ за 1 хв, $p=0,003$ та використання хронотропного резерву $(28,1 \pm 10,1)$ і $(33,4 \pm 12,4)$ % відповідно, $p=0,029$. Створена модель багатовимірної лінійної регресії пояснювала 59 % варіабельності досягнутого процента від належної дистанції в 6ХХТ в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару. Використання машинного навчання дозволило створити регресійну модель на базі штучної нейронної мережі, що використовувала як предиктори вік, зріст, використання в лікуванні ремдесвіру та значення систолічного і діастолічного артеріального тиску на момент виписування, та пояснювала 90 % наявної варіабельності.

Висновки. Наявність ГХ у госпіталізованих хворих на COVID-19 не впливала на толерантність до фізичного навантаження за показником досягнутого проценту від належної пройденої відстані в 6ХХТ, що був значно зниженим на момент виписування зі стаціонару та не достатньо відновився протягом 1 місяця спостереження; при цьому ГХ асоціювалася з більш вираженими порушеннями автономної регуляції серцевого ритму порівняно з нормотензивними учасниками. Запропонована регресійна модель на основі штучної нейронної мережі дає змогу з високою точністю прогнозувати результати 6ХХТ в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару, що може бути використано під час відбору кандидатів для програм кардіопульмональної реабілітації.

Ключові слова: COVID-19, госпіталізація, постковідний синдром, фізична працездатність, відновлення функції, тест 6-хвилинної ходьби, прогноз, машинне навчання.

Гончарь Олександр Володимирович, к. мед. н., доцент,
доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини,
медсестринства та біоетики
ORCID: 0000-0001-6834-8845
E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2024 року

© О.В. Гончарь, 2024

Honchar Oleksii, MD, PhD, assoc. prof. of the department
of propaedeutics of internal medicine, nursing and bioethics
ORCID: 0000-0001-6834-8845
E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Received 22.01.2024

Пандемія інфекції SARS-CoV-2 (COVID-19) залишається актуальною проблемою для систем охорони здоров'я в усьому світі та водночас несе за собою протягом всього періоду існування значний економічний тягар [1, 2]. Останній спочатку був пов'язаний із приголомшливим ефектом фульмінантного поширення епідемії із широким запровадженням карантинних заходів, високою поширеністю тяжких випадків, що потребували тривалої госпіталізації, а пізніше – з необхідністю фінансувати загальнонаціональні кампанії вакцинації та пов'язані з ними організаційні і логістичні виклики [3]. Крім того, все більше занепокоєння викликає висока частота тривалої персистенції симптомів серед реконвалесцентів: згідно з різними джерелами, від 5 до 37 % пацієнтів продовжують мати принаймні один симптом понад 3 місяці після початку захворювання [4], до того ж цей показник сягає 76 % серед хворих, які перенесли госпіталізацію, і 81 % після перебування у відділенні інтенсивної терапії [5]. Важливий аспект цієї проблеми також пов'язаний з ефектом потенційної інвалідизації внаслідок деяких типових тривалих симптомів COVID, зокрема задишки, втоми та ознак когнітивної дисфункції [2, 4, 6]. Останній факт вартий окремого наголосу в контексті очікуваного зсуву у віковій структурі пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 (які водночас є основними кандидатами на розвиток постковідного синдрому) в результаті успішних кампаній вакцинації, які насамперед були орієнтовані на населення похилого віку [4].

Оцінка походження симптомів, що обмежують толерантність до фізичного навантаження після гострого періоду COVID-19, часто ускладнюється внаслідок значної гетерогенності потенційних механізмів розвитку. До останніх відносять розвиток легеневої рестрикції та зниження дифузійної здатності [7, 8], кардіальної дисфункції [4, 9], а також значну частку випадків нез'ясованого генезу, частота яких, як правило, вища у реконвалесцентів із нетяжким перебігом COVID-19 [10]. Як наслідок на сьогодні жоден лікарський засіб не продемонстрував позитивних ефектів щодо профілактики та лікування тривалої задишки та втоми, пов'язаних із COVID [6, 11]. Основою ведення цих пацієнтів у післягострий період COVID-19 є кардіопульмональна реабілітація, яка позитивно впливає на динаміку симптомів і фізичний функціональний стан [12–14]. Водночас кількість реконвалесцентів суттєво перевищує можливості наявних програм реабілітації, і можливість відбору оптимальних кандида-

тів надала б змогу більш ефективно використовувати наявні ресурси.

Іншим наслідком описаної гетерогенності патофізіології постковідного синдрому є обмежена придатність специфічних параметрів оцінки легеневої та серцевої функції для моніторингу ефективності реабілітації в загальній когорті пацієнтів після гострого періоду COVID-19. З огляду на доступність методу як одного із ключових факторів можливості його реального використання, оцінка толерантності до фізичного навантаження за допомогою валідованого при довгій низці кардіопульмональних захворювань тесту 6-хвилинної ходьби (6ХХТ) [15–17] є обґрунтованим вибором у цій ситуації.

Наявні супутні захворювання впливають як на перебіг гострої фази інфекції SARS-CoV-2, так і на ризик розвитку синдрому довготривалого COVID [18, 19]. Артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння є найрозповсюдженішими коморбідностями у госпіталізованих пацієнтів та трапляються відповідно у 15–57 і 12–48 % випадків [19–21]. Тоді як антропометричні параметри враховуються в більшості рівнянь, які використовуються для прогнозування індивідуально очікуваної дистанції 6-хвилинної ходьби (6ХХД) [15], що дозволяє контролювати вплив на означені параметри ожиріння, ступінь впливу АГ (яка за своїм патофенотипом нерозривно пов'язана із ремоделюванням лівих камер серця та діастолічною дисфункцією) на показники 6ХХТ у популяції реконвалесцентів після COVID-19 є недостатньо вивченим. Пошук у PubMed не дав змоги виявити досліджень, які б фокусувалися на вивченні особливостей впливу гіпертонічної хвороби (ГХ) та/або АГ на динаміку природного функціонального відновлення в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19.

Мета роботи – дослідити вплив гіпертонічної хвороби на динаміку природного відновлення толерантності до фізичного навантаження в ранній період після госпіталізації з приводу COVID-19 та розробити модель прогнозування результатів відновлення в термін 1 місяць після виписування зі стаціонару.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За дизайном це є проспективне обсерваційне одноцентрове дослідження, яке було виконане на базі пульмонологічного відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради

Таблиця 1

Порівняльна характеристика первинної та фінальної когорти дослідження

| Показник | Первинна когорта (n=176) | Фінальна когорта (n=100) | p |
|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|
| Вік, роки | 53,2±13,5 | 50,9±14,1 | >0,05 |
| Жіноча стать, n (%) | 93 (53) | 44 (44) | >0,05 |
| Зріст, см | 169,8±9,1 | 171,8±9,6 | >0,05 |
| Маса тіла, кг | 84,5±18,5 | 86,1±16,0 | >0,05 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 29,1±5,2 | 29,1±4,6 | >0,05 |
| Гіпертонічна хвороба, n (%) | 70 (40) | 41 (41) | >0,05 |
| Ожиріння, n (%) | 67 (38) | 42 (42) | >0,05 |
| Цукровий діабет 2-го типу, n (%) | 17 (10) | 14 (14) | >0,05 |

(що є головним регіональним пульмонологічним центром, який було перепрофільовано для надання стаціонарної допомоги хворим на COVID-19). Критеріями залучення до дослідження були вік ≥ 18 та наявність госпіталізації з діагнозом «Негоспітальна вірусна пневмонія» і надалі з підтвердженням етіології захворювання за допомогою позитивної полімеразної ланцюгової реакції на SARS-CoV-2. Критеріями вилучення були наявність хронічної серцевої недостатності стадії D, гострої серцевої недостатності, перенесеного інфаркту міокарда, персистентної та постійної форм фібриляції передсердь, мозкового інсульту протягом останніх 6 місяців, симптоматичної або високої неконтрольованої АГ, значущих клапанних вад серця, активної онкологічної або системної аутоімунної патології, загострення хронічних запальних процесів або гострих запальних захворювань, вагітність, нездатність надати інформовану згоду на участь та збережену залежність від суплементативної кисню на момент виписування зі стаціонару.

Серед 265 хворих на COVID-19-асоційовану пневмонію, яким було запропоновано участь у дослідженні, первинно був обстежений 221 пацієнт, 45 пацієнтів відмовилися від проходження або не завершили тест 6-хвилинної ходьби; отже, загальна кількість хворих, дані яких були використані при проведенні крос-секційного аналізу, становила 176 осіб. Після вилучення 50 пацієнтів, які не змогли прийти на повторний візит або відмовилися від нього, та 26 учасників, які відмовилися від проходження функціонального тесту під час повторного візиту, фінальна когорта дослідження становила 100 осіб.

Базові демографічні й антропометричні характеристики учасників, а також дані щодо найпоширеніших коморбідних станів наведені в *табл. 1* та демонструють репрезентативність фінальної когорти дослідження порівняно з вихідною популяцією госпіталізованих хворих.

Клінічна характеристика учасників дослідження із супутньою ГХ та без неї наведена в *табл. 2*. Як видно з таблиці, хворі гіпертензивної когорти були старші та мали більше коморбідностей; водночас обидві групи мали схожий профіль лабораторних показників, за винятком вищих середніх рівнів лейкоцитів крові в осіб без ГХ, що можна було пояснити більшою реактивністю з огляду на молодший вік. Найнижча досягнута сатурація крові киснем та процент залучення легеневої паренхіми за даними комп'ютерної томографії вірогідно не відрізнялися між групами.

Дані щодо лікування, яке використовувалося в обстежених хворих на COVID-19 під час госпіталізації, наведені в *табл. 3*. Хворі із супутньою ГХ та без такої однаково часто отримували лікування дексаметазоном, проте ремдесивір частіше призначали у нормотензивній групі (вочевидь з огляду на гіршу суб'єктивну переносимість гіпоксемії, проявом якої була незначуща тенденція до частішої потреби в кисневій підтримці).

Патерн призначень гіпотензивної терапії в групі хворих із супутньою ГХ характеризувався переважно використанням комбінованої терапії блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), недигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів та діуретиками у різних поєднаннях, а також невисокою частотою застосування бета-адреноблокаторів як результат незаду-

Таблиця 2

Загальна характеристика обстежених хворих на COVID-19 залежно від наявності гіпертонічної хвороби

| Показник | Хворі з COVID-19 і без ГХ (n=106) | Хворі з COVID-19 і ГХ (n=70) | p |
|---|-----------------------------------|------------------------------|--------|
| Вік, роки | 50,7±13,9 | 57,8±11,8 | <0,001 |
| Жіноча стать, n (%) | 56 (53) | 37 (53) | >0,05 |
| Зріст, см | 169,3±8,7 | 170,5±9,8 | >0,05 |
| Маса тіла, кг | 78,9±15,8 | 92,9±19,3 | <0,001 |
| Індекс маси тіла, кг/м ² | 27,4±4,4 | 31,7±5,3 | <0,001 |
| Ожиріння, n (%) | 26 (25) | 41 (59) | <0,001 |
| Цукровий діабет 2-го типу, n (%) | 2 (2) | 15 (21) | <0,001 |
| Куріння, n (%) | 14 (13) | 14 (20) | >0,05 |
| Мінімальна SpO ₂ за час хвороби, % | 88,1±7,3 | 88,3±7,7 | >0,05 |
| Залучення легеневої паренхіми за даними КТ, % | 30,1±17,0 | 35,8±23,7 | >0,05 |
| Лабораторні параметри | | | |
| Інтерлейкін-6, пг/мл | 11,5 [3,1; 38,8] | 9,0 [3,1; 18,7] | >0,05 |
| С-реактивний протеїн, мг/л | 24 [7; 57] | 21 [7; 55] | >0,05 |
| ШОЕ, мм/год | 30,8±13,0 | 30,1±14,8 | >0,05 |
| Лейкоцити, · 10 ⁹ /мл | 9,5 [7,7; 12,1] | 7,2 [5,6; 9,5] | <0,001 |
| Прокальцитонін, нг/мл | 0,06 [0,03; 0,13] | 0,07 [0,05; 0,08] | >0,05 |
| Д-димер, нг/мл | 290 [154; 501] | 234 [156; 510] | >0,05 |
| Креатинін, мкмоль/л | 104,5±22,8 | 101,1±21,5 | >0,05 |
| ШКФ, мл/хв/1,73 м ² | 64,9±17,5 | 65,9±20,5 | >0,05 |

ГХ – гіпертонічна хвороба; SpO₂ – сатурація капілярної крові киснем; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; ШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за рівнянням CKD-EPI.

чення в дослідження пацієнтів зі значущою фоновою кардіальною патологією. Слід окремо відзначити факт призначення бета-адреноблокаторів та блокатора If-каналів у частини нормотензивних пацієнтів з метою корекції неадекватної синусової тахікардії, а також інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту у 2 пацієнтів цієї групи з огляду на супутній цукровий діабет 2-го типу / хронічну хворобу нирок.

Перший візит учасників дослідження відбувся за 1–2 дні до виписування зі стаціонару у клінічно стабільних та епідемічно безпечних пацієнтів (сатурація капілярної крові киснем (SpO₂) у спокої > 93 % при кімнатному повітрі, нормальна температура тіла та відсутність симптомів гострого респіраторного захворювання протягом ≥ 3 днів, починаючи з 10-го дня після появи симптомів) [22]. Під час цього візиту фіксувалися демографічні й антропометричні характеристики, дані про симптоми та історію захворювання, проведене лікування, показники лабораторних параметрів і результатів комп'ютерної томографії (відсоток ураження леге-

нів оцінювали за спрощеною шкалою RALE, запропонованою Н.У.Ф. Вонг та співавторами [23]) з подальшим проведенням БХХТ.

Повторний візит відбувся через 1 місяць після виписування зі стаціонару, під час нього повторно оцінювали тяжкість симптомів, клінічні параметри та проводили БХХТ; протягом періоду спостереження учасники дослідження не брали участі в організованих програмах кардіопульмональної реабілітації, але продовжували отримувати пероральну форму метилпреднізолону з індивідуально призначеним графіком деескалації, а також підібраний протягом стаціонарного лікування режим гіпотензивної та/або ЧСС-контрольованої терапії.

БХХТ виконували відповідно до рекомендацій ATS (2002) [24], у проміжок часу з 10:00 до 15:00 в тихому внутрішньому коридорі довжиною 20 м. Протягом тесту постійно моніторували SpO₂ і частоту пульсу за допомогою bluetooth-під'єданого пульсоксиметра з реєстрацією показників кожні 30 секунд. На початку та наприкінці тесту учасникам вимірювали артеріальний тиск та оцінювали рівні

Таблиця 3

Лікування обстежених хворих на COVID-19 залежно від наявності гіпертонічної хвороби

| Показник | Хворі з COVID-19 і без ГХ (n=106) | Хворі з COVID-19 і ГХ (n=70) | p |
|--|-----------------------------------|------------------------------|--------|
| COVID-специфічне лікування | | | |
| Киснева підтримка, n (%) | 65 (61) | 35 (50) | >0,05 |
| Дексаметазон, n (%) | 95 (90) | 60 (86) | >0,05 |
| Ремдесивір, n (%) | 63 (59) | 20 (29) | <0,001 |
| Використання кардіологічних препаратів | | | |
| Інгібітори АПФ, n (%) | 2 (2) | 31 (44) | <0,001 |
| Блокатори рецепторів АТ II типу, n (%) | 0 (0) | 11 (16) | <0,001 |
| Дигідропіридинові БКК, n (%) | 0 (0) | 42 (60) | <0,001 |
| Недигідропіридинові БКК, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | >0,05 |
| Діуретики, n (%) | 0 (0) | 44 (63) | <0,001 |
| β-адреноблокатори, n (%) | 9 (8) | 11 (16) | >0,05 |
| Блокатори If-каналів, n (%) | 5 (5) | 0 (0) | >0,05 |

ГХ – гіпертонічна хвороба; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; АТ – ангіотензин; БКК – блокатори кальцієвих каналів.

задишки та втоми за модифікованою шкалою Борга (0–10 балів).

За результатами тесту оцінювали пройдену відстань (6ХХД) та її процентне відношення до індивідуальної належної відстані (6ХХД %; для розрахунку використовували рівняння Enright та співавторів [25]), приріст обох показників протягом періоду спостереження (відповідно Δ6ХХД та Δ6ХХД %), вихідну частоту серцевих скорочень (ЧССстарт; оцінювали після 2 хв у положенні стоячи на початку дистанції, чому передувало положення сидячи протягом принаймні 15 хв), абсолютні значення максимальної досягнутої ЧСС протягом тесту (ЧССмакс) та її процентне значення щодо індивідуального максимуму, яке розраховували як $ЧССмакс \% = 100 \% \times ЧССмакс / (208 - 0,7 \times Вік)$ [26], а також вихідні (SpO_2 старт), мінімальні (SpO_2 мін) та фінальні (SpO_2 фін) рівні сатурації капілярної крові киснем і показник пікової десатурації, яких розраховували як $SpO_2десат = SpO_2старт - SpO_2мін$.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася з використанням пакета програмного забезпечення StatSoft Statistica Version 12. Для всіх змінних описова статистика представлена як середнє арифметичне ± стандартне відхилення (SD) або медіана [міжквартильний діапазон] для нормального й асиметричного розподілу відповідно. Категоріальні змінні представлені як кількість (відсотки). Міжгрупові порівняння безперервних змінних проводили з використанням t-критерію для незалежних вибірок для нормально розподілених і U-критерію Манна – Вітні – для асиметрично роз-

поділених параметрів; критерій χ^2 використовували для порівняння бінарних і категоріальних змінних. Найвні відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$. Багатомірний лінійний регресійний аналіз проводили за допомогою прямого покрокового методу; для оцінки якості регресійних моделей використовували критерій R^2 , значущість залученого предиктора констатували за рівнем $p < 0,05$.

При створенні регресійних моделей на основі простих штучних нейронних мереж (SANN) для кожного набору предикторів проводили тренування 500 моделей за допомогою стратегії автоматизованого пошуку нейронної архітектури. Прогностичну точність отриманих моделей оцінювали за коефіцієнтом кореляції між фактичними та прогнозованими значеннями цільового параметра у підвбірках тренування, тестування та валідації, рандомно обраних у співвідношенні 70:15:15; для оцінки якості моделі використовували критерій R^2 , для оцінки потужності ефекту – критерій f^2 Коена; відтворюваність фінальної моделі була перевірена в ході 10-кратної крос-валідації з використанням альтернативного семплінгу спостережень.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проведення 6ХХТ виявило зниження толерантності до фізичного навантаження в обох клінічних групах, проявом його були невисокі значення 6ХХД та досягнутого проценту від індивідуально прогнозованої дистанції (табл. 4). Усі учасники

Таблиця 4

Параметри тесту 6-хвилинної ходьби у хворих на COVID-19 залежно від наявності гіпертонічної хвороби через 1 місяць після виписування зі стаціонару

| Показник | Хворі з COVID-19 без ГХ | Хворі з COVID-19 і ГХ | p |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------|--------|
| Пройдена відстань: | | | |
| 6ХХД (візит 1), м | 418±75 | 378±57 | 0,001 |
| 6ХХД % (візит 1), % | 69,5±13,6 | 67,4±10,5 | >0,05 |
| 6ХХД (візит 2), м | 478±68 | 440±52 | 0,002 |
| 6ХХД % (візит 2), % | 81,9±15,7 | 81,6±9,9 | >0,05 |
| Приріст 6ХХД, м | 68±43 | 72±43 | >0,05 |
| Приріст 6ХХД%, % | 12,4±8,2 | 14,2±7,4 | >0,05 |
| Частота серцевих скорочень: | | | |
| ЧССстарт (візит 1) за 1 хв | 80,4±11,9 | 85,6±12,5 | 0,018 |
| ЧССмакс (візит 1) за 1 хв | 108,3±15,0 | 104,3±13,4 | >0,05 |
| Приріст ЧСС (візит 1) за 1 хв | 30,1±19,3 | 18,5±8,3 | <0,001 |
| ЧССмакс% (візит 1), % | 62,1±8,2 | 59,4±14,1 | >0,05 |
| ЧССфін% (візит 1), % | 59,3±8,3 | 59,8±7,9 | >0,05 |
| ЧССстарт (візит 2) за 1 хв | 79,5±12,1 | 84,0±16,4 | >0,05 |
| ЧССмакс (візит 2) за 1 хв | 110,5±13,8 | 109,1±14,1 | >0,05 |
| Приріст ЧСС (візит 2) за 1 хв | 30,8±12,1 | 24,0±9,5 | 0,003 |
| ЧССмакс% (візит 2), % | 63,7±8,1 | 64,9±7,9 | >0,05 |
| ЧССфін% (візит 2), % | 61,3±7,9 | 62,8±7,0 | >0,05 |
| Сатурація крові киснем: | | | |
| SpO ₂ старт (візит 1), % | 97,6±6,3 | 96,6±3,7 | >0,05 |
| SpO ₂ мін (візит 1), % | 94,7±4,0 | 93,5±4,0 | 0,087 |
| SpO ₂ фін (візит 1), % | 96,0±3,8 | 95,1±3,1 | >0,05 |
| SpO ₂ десат (візит 1), % | 2,6±2,7 | 3,2±2,4 | >0,05 |
| SpO ₂ старт (візит 2), % | 98,1±0,7 | 98,0±0,8 | >0,05 |
| SpO ₂ мін (візит 2), % | 95,8±2,6 | 95,7±1,7 | >0,05 |
| SpO ₂ фін (візит 2), % | 97,4±1,3 | 96,9±1,3 | 0,039 |
| SpO ₂ десат (візит 2), % | 2,3±2,4 | 2,4±1,7 | >0,05 |
| Артеріальний тиск на початку тесту: | | | |
| САТ (візит 1), мм рт. ст. | 128,1±13,7 | 144,0±14,4 | <0,001 |
| ДАТ (візит 1), мм рт. ст. | 80,4±7,7 | 89,3±13,0 | <0,001 |
| САТ (візит 2), мм рт. ст. | 129,7±12,8 | 140,9±19,3 | <0,001 |
| ДАТ (візит 2), мм рт. ст. | 79,4±10,0 | 85,9±11,1 | 0,002 |
| Рівень симптомів наприкінці тесту: | | | |
| Задишка (візит 1), бали | 2,9±1,9 | 3,6±2,1 | >0,05 |
| Втома (візит 1), бали | 3,4±2,2 | 3,2±1,8 | >0,05 |
| Задишка (візит 2), бали | 2,4±1,7 | 3,4±1,8 | 0,008 |
| Втома (візит 2), бали | 2,1±1,7 | 3,0±2,1 | 0,027 |

ГХ – гіпертонічна хвороба; 6ХХД – дистанція 6-хвилинної ходьби; 6ХХД% – досягнутий процент від належної дистанції; ЧССстарт – частота серцевих скорочень у положенні стоячи перед стартом тесту; ЧССмакс – максимальна досягнута частота серцевих скорочень; ЧССмакс% – досягнутий процент від індивідуального розрахункового максимуму частоти серцевих скорочень; ЧССфін% – аналогічний показник наприкінці тесту; SpO₂старт – сатурація капілярної крові киснем перед початком тесту; SpO₂мін – мінімальна сатурація капілярної крові киснем протягом тесту; SpO₂фін – сатурація капілярної крові киснем наприкінці тесту; SpO₂десат – максимальна досягнута десатурація; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

завершили тест; рівні SpO₂ залишалися > 90 %, але типово демонстрували початкове зниження, досягаючи мінімальних значень через 2:30 хвилини з подальшим частковим відновленням на тлі коригування початково обраного темпу ходьби.

Треба відзначити, що менші значення 6ХХД у пацієнтів із супутньою ГХ під час обох візитів були переважно пов'язані з різницею у віці, підтвер-

дженням цього була відсутність статистично значущої розбіжності показників досягнутого проценту від належної дистанції. Сатурація капілярної крові киснем у гіпертензивній когорті мала тенденцію до незначущого зниження протягом усього тесту під час першого візиту, що майже повністю згладжувалася при повторній оцінці через 1 місяць. Суб'єктивний рівень симптоматики наприкінці

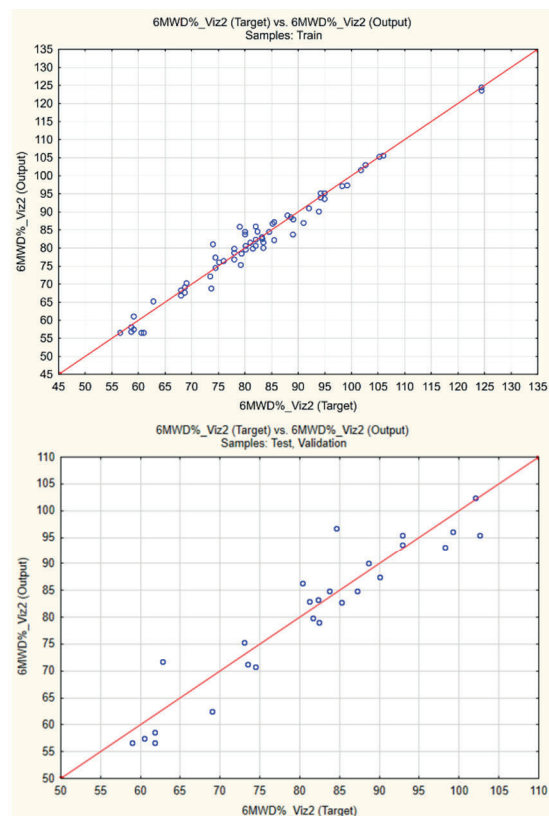
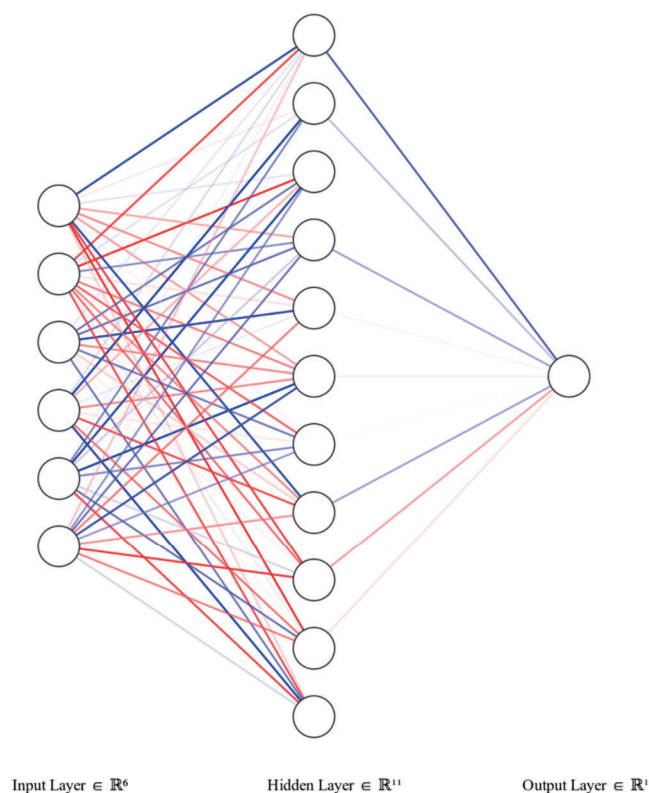


Рисунок. Регресійна модель для прогнозування досягнутого процента від належної дистанції 6-хвилинної ходьби через 1 місяць природного відновлення після госпіталізації з приводу COVID-19. Ліва панель – використана архітектура нейронної мережі (6–11–1, один прихований шар).

тесту в перший візит був зівставний в обох групах, у другий же учасники без ГХ демонстрували меншу вираженість задишки та втоми, тоді як у гіпертензивній когорті не виявляли позитивних змін протягом терміну спостереження.

Приріст ЧСС у ході 6ХХТ під час першого візиту був значно меншим у групі хворих із ГХ за рахунок як вищих вихідних значень, так і дещо нижчої максимально досягнутої ЧСС. Слід зауважити, що описана залежність не пояснювалася повністю різницею в наявному з огляду на вік хронотропному резерві – процент його використання становив у гіпертензивній когорті ($21,3 \pm 9,6$) і ($29,2 \pm 11,4$) % в групі хворих без ГХ, $p < 0,001$. Під час другого візиту означену залежність спостерігали у вигляді залишкових проявів із використанням розрахункового хронотропного резерву ($28,1 \pm 10,1$) і ($33,4 \pm 12,4$) % відповідно, $p = 0,029$.

Багатомірний лінійний регресійний аналіз дав змогу створити модель прогнозування досягнутого процента від розрахункової належної дистанції в 6ХХТ, що проводився через 1 місяць природного відновлення після виписування зі стаціонару.

Наведена нижче модель пояснювала 58,7 % варіабельності в оцінюваному параметрі:

$$6\text{ХХД}\% (\text{візит } 2) = 1,871 + 0,641 \times \text{Вік} - 0,415 \times \text{Зріст} + 5,341 \times \text{Рем} - 0,334 \times \text{САТ} + 0,42 \times \text{ДАТ} - 0,25 \times \text{Нб} + 0,235 \times \text{ЧСС} + 1,45 \times \text{SpO}_2,$$

де: 6ХХД% – досягнутий процент від належної дистанції в тесті 6-хвилинної ходьби (%), Вік – вік (років), Зріст – зріст (см), Рем – використання в схемі лікування ремдесивіру (Так = 1, Ні = 0), САТ – систолічний артеріальний тиск перед випискою (мм рт. ст.), ДАТ – діастолічний артеріальний тиск перед випискою (мм рт. ст.), Нб – рівень гемоглобіну крові перед виписуванням (г/л), ЧСС – частота серцевих скорочень перед виписуванням (за 1 хв), SpO₂ – сатурація капілярної крові киснем перед виписуванням.

З метою подальшого підвищення точності прогнозування 6ХХД% у другий візит як інтегральний показник спонтанного відновлення фізичного функціонального стану в ранній період після виписування зі стаціонару був застосований метод побудови регресійних моделей на основі автоматизованого пошуку штучних нейронних мереж.

Первинно за входні дані були взяті всі незалежні предиктори, що були раніше виявлені в процесі багатовимірного регресійного лінійного аналізу. Надалі для спрощення архітектури моделі та зниження ризику оверфітінгу був використаний метод покрокового вилучення предикторів, що мають найнижчу вагу при аналізі глобальної чутливості поточної версії. Остаточна модель базувалася на використанні штучної нейронної мережі з архітектурою 6–11–1 та використовувала як предиктори універсально доступні клініко-анамнестичні параметри – це в порядку зниження значущості вік, зріст, використання в схемі лікування ремдесивіру, САТ і ДАТ. Модель мала похибку навчання 0,127 і характеризувалася близьким до функціонального зв'язком між розрахованими та фактичними значеннями БХХД% під час другого візиту в рандомно обраних підвбірках тренування ($R^2 = 0,973$) та тестування/валідації ($R^2 = 0,904$) (рисунк; детальна інформація щодо архітектури використаної штучної нейронної мережі та протокол валідації моделі доступні за запитом до автора). Модель була відтворювана в 10-кратній крос-перевірці з використанням альтернативного семплінгу загальної популяції дослідження, підтверджуючи валідність використаних предикторів. Співвідношення кількості спостережень до кількості предикторів становило 14:1, відповідаючи статистичним вимогам для проектів машинного навчання [27], що разом із відсутністю значущої деградації коригованого R^2 порівняно з наївним коефіцієнтом (0,897 проти 0,904) свідчило про адекватний для фактичного статистичного ефекту моделі і кількості предикторів розмір тренувальної вибірки.

Права панель – графік залежності між прогнозованими та фактичними результатами (вгорі – вибірка тренування, внизу – тестування/валідації; коригований $R^2 = 0,897$, $f^2 = 9,42$).

ОБГОВОРЕННЯ

Більшість досліджень, присвячених проблемі довготривалого COVID, використовували як міру фізичних наслідків самооцінку вираженості персистентних симптомів, що нерозривно пов'язано з підвищеною суб'єктивною варіабельністю [28]. Під час пошуку в PubMed ми не ідентифікували більш ранніх досліджень, що фокусувалися б на оцінці впливу ГХ та рівня артеріального тиску на динаміку відновлення толерантності до фізичного

навантаження після гострої фази COVID-19, а також на прогнозуванні динаміки об'єктивних параметрів фізичної працездатності, найбільш простим і універсально доступним з яких є БХХТ. Водночас актуальність проблеми об'єктивізації тяжкості проявів постковідного синдрому підтверджується паралельними дослідженнями у цьому напрямку, прикладом чого може бути робота одного з провідних колективів у цій галузі під керівництвом Т. Sonnweber та співавторів [29], присвячена прогнозуванню динаміки радіологічного відновлення.

У цій статті наведені результати 1-місячного спостереження за динамікою природного відновлення толерантності до фізичного навантаження після госпіталізації з приводу COVID-19 залежно від наявності ГХ за допомогою розширеного протоколу БХХТ.

Основним результатом під час першого візиту було значне зниження БХХД ((396 ± 71) м або $(68,7 \pm 12,4)$ % порівняно з індивідуально прогнозованими значеннями), при цьому менша абсолютна пройдена відстань у хворих із ГХ була пов'язана зі старшим віком та вищим ІМТ, процентний же показник вірогідно не відрізнявся між групами; означена залежність зберігалася також при повторній оцінці через 1 місяць. Деяко нижчий рівень сатурації крові киснем у гіпертензивній когорті під час вихідного тесту зіставлявся з групою порівняння до часу другого візиту. Вираженість задишки та втоми після завершення тесту під час першого тесту була зіставна між групами, при повторній же оцінці хворі без супутньої ГХ відзначали значно нижчий рівень симптомів, водночас у пацієнтів гіпертензивної когорти не було позитивної динаміки за період спостереження. Останній факт, імовірно за все, пояснювався впливом пов'язаних із ГХ структурно-функціональних змін серця та частого супутнього ожиріння, які набували обмежувально-го значення після (часткової) резолюції COVID-асоційованих механізмів.

Заслужували на особливу увагу показники динаміки ЧСС під час обох тестів: пацієнти гіпертензивної групи мали вищу ЧСС спокою та значущо нижчий приріст у ході тесту, підтвердженням чого також був нижчий показник утилізації хронотропного резерву порівняно з хворими без ГХ. Означена залежність була менш виражена, проте зберігалася під час повторної оцінки через 1 місяць відновлення. У цьому контексті треба зауважити, що частота призначення препаратів із негативним хронотропним ефектом була зіставною в обох гру-

пах дослідження та не мала суттєво вплинути на отримані результати.

Природа типових фізично обмежувальних симптомів постковідного стану (зокрема задишка і втомлюваність) на сьогодні залишається не до кінця зрозумілою. Незважаючи на низку свідочств про можливу роль зниження життєвої ємності та дифузійної здатності легень [28, 30], субклінічної кардіальної дисфункції [31, 32] та фізичної декондиції внаслідок тривалої госпіталізації [6, 33], в багатьох випадках тяжкість симптомів не повністю пояснюється наявними змінами. Одна з гіпотез розглядає порушення автономної регуляції серцевого ритму (проявами якої є неадекватна синусова тахікардія і так звана «хронотропна некомпетентність», тобто неможливість забезпечити адекватний приріст ЧСС на тлі навантаження) як головну комплементарну ланку в патогенезі обмеження фізичної працездатності при синдромі довготривалого COVID [34, 35]. Цю концепцію підтверджують дані нашого дослідження, в якому ми спостерігали тенденцію до підвищення ЧСС спокою та її малий приріст в ході тесту з досягненням під час повторних візитів низьких максимальних значень ($61,1 \pm 8,1$) % та ($64,3 \pm 8,2$) % від розрахункового індивідуального максимуму (нагадаємо, що бХХТ належить до субмаксимальних навантажувальних проб [24], що, навіть з огляду на перенесений період зниженої мобільності та декондиції, давало змогу очікувати значення в межах 70–85 %).

Можливість прогнозування динаміки природного відновлення після госпіталізації з приводу інфекції SARS-CoV-2 може бути цінною у відборі кандидатів для програм кардіопульмональної реабілітації. Наявні потужності профільних закладів, що створювалися з розрахунку на сталу захворюваність на неепідемічні серцево-судинні та бронхолегеневі захворювання, з очевидних причин нездатні надати допомогу всім реконвалесцентам після тяжкого перебігу COVID-19. За таких умов прогнозований процент від належної бХХД, що, як очікується, буде досягнутий протягом першого місяця природного відновлення, може бути врахований при визначенні індивідуальної потреби участі в програмі. У роботі наведено інструменти, що можуть бути використані для розрахунку очікуваного значення цього параметра. Найвищою прогностичною точністю при цьому мала модель

регресії, що базується на методі машинного навчання та використовує для ввідних даних доступні клініко-анамнестичні параметри, а саме вік, зріст, використання під час лікування ремдесивіру та значення артеріального тиску на момент виписки. Запропонована модель може бути використана як готовий інструмент після зовнішньої валідації на локальній когорті госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 або як концепція для розробки подібних моделей, що враховуватимуть вплив особливостей локальної популяції та переважних на поточний момент варіантів SARS-CoV-2.

ВИСНОВКИ

Наявність гіпертонічної хвороби в госпіталізованих хворих на COVID-19 не впливала на толерантність до фізичного навантаження за показником досягнутого процента від належної пройденої відстані в тесті 6-хвилинної ходьби, що характеризувався значним зниженням на момент виписування зі стаціонару та неповним відновленням протягом 1 місяця спостереження; до того ж гіпертонічна хвороба асоціювалася з більш вираженими порушеннями автономної регуляції серцевого ритму порівняно з нормотензивними учасниками. Запропонована регресійна модель на основі штучної нейронної мережі дає змогу з високою точністю прогнозувати результати тесту 6-хвилинної ходьби через 1 місяць після виписування зі стаціонару, що може бути використано під час відбору кандидатів для програм кардіопульмональної реабілітації.

Обмеження

Одноцентрове дослідження з можливим впливом ефектів центру; потенційне джерело упередженості відбору в дизайні дослідження: вилучення хворих із тяжкими супутніми захворюваннями, більша імовірність відмови від участі серед пацієнтів із тяжчим перебігом COVID-19 внаслідок небажання виконувати тест 6-хвилинної ходьби або персистентної залежності від суплементції кисню на момент виписування зі стаціонару; низький рівень вакцинації населення та інші типові штами вірусу SARS-CoV-2 на момент проведення дослідження.

Література

1. Covid-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399:1513-36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3).
2. Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, Lim PB, McNarry M, Morten K, O'Sullivan O, Pretorius E, Raman B, Soteropoulos DS, Taquet M, Hall CN. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023;108:12-27. <https://doi.org/10.1113/EP090802>.
3. Delardas O, Kechagias KS, Pontikos PN, Giannos P. Socio-Economic Impacts and Challenges of the Coronavirus Pandemic (COVID-19): An Updated Review. *Sustainability*. 2022;14. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/su14159699>.
4. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJM, Camici GG, Martins PDC, Ferdinandy P, Fontana M, Giraio H, Gneccchi M, Gollmann-Tepekuly C, Kleinbongard P, Krieg T, Madonna R, Paillard M, Pantazis A, Perrino C, Pesce M, Schiattarella GG, Sluijter JPG, Steffens S, Tschöpe C, Van Linthout S, Davidson SM. Long COVID and the cardiovascular system – elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res*. 2022. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
6. Zheng B, Daines L, Han Q, Hurst JR, Pfeffer P, Shankar-Hari M, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31. <https://doi.org/10.1183/16000617.0071-2022>.
7. Ferioli M, Prediletto I, Bensai S, Betti S, Daniele F, Di Scioscio V, Modolon C, Rimondi MR, De Molo C, Serra C, Nava S, Fasano L. Spontaneous Evolution of COVID-19 Lung Sequelae: Results from a Double-Step Follow-Up. *Respiration*. 2022;101:381-93. <https://doi.org/10.1159/000521316>.
8. Bretas DC, Leite AS, Mancuzo EV, Prata TA, Andrade BH, Oliveira JDGF, Batista AP, Machado-Coelho GLL, Augusto VM, Marinho CC. Lung function six months after severe COVID-19: Does time, in fact, heal all wounds? *Braz J Infect Dis*. 2022;26:102352. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2022.102352>.
9. Raman B, Bluemke DA, Luscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022;43:1157-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>.
10. Dotan Y, Weiner E, Zucker-Toledano M, Solomonov A, Fuchs E, Dawood H, Mor E, Hanna M, Naser-Aldeen R, Bentur L, Bar-Yoseph R. Functional Capacity in Patients Who Recovered from Mild COVID-19 with Exertional Dyspnea. *J Pers Med*. 2022;12. <https://doi.org/10.3390/jpm12060874>.
11. Cordani C, Lazzarini SG, Zampogna E, Del Furia MJ, Arienti C, Negrini S, Kiekens C. Dyspnea: a map of Cochrane evidence relevant to rehabilitation for people with post COVID-19 condition. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022;58:864-9. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.22.07805-4>.
12. Fugazzaro S, Contri A, Esseroukh O, Kaleci S, Croci S, Massari M, Facciolo NC, Besutti G, Iori M, Salvarani C, Costi S; Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095185>.
13. Reinert G, Müller D, Wagner P, Martínez-Pozas O, Cuenca-Záldivar JN, Fernández-Carnero J, Sánchez Romero EA, Corbellini C. Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123032>.
14. Chen H, Shi H, Liu X, Sun T, Wu J, Liu Z. Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:837420. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.837420>.
15. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, Hernandez NA, Mitchell KE, Hill CJ, Lee AL, Camillo CA, Troosters T, Spruit MA, Carlin BW, Wanger J, Pepin V, Saey D, Pitta F, Kaminsky DA, McCormack MC, MacIntyre N, Culver BH, Scirba FC, Revill SM, Delafosse V, Holland AE. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1447-78. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150414>.
16. Carvalho EE, Costa DC, Crescencio JC, Santi GL, Papa V, Marques F, Schmidt A, Marin-Neto JA, Simxes MV, Gallo Junior L. Heart failure: comparison between six-minute walk test and cardiopulmonary test. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97:59-64. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2011005000056>.
17. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review. *Pulmonology*. 2021;27:518-28. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.005>.
18. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello TS, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35:4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>.
19. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, Wu Y, Sun L, Xu Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020;127:104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>.
20. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, Prill M, Chai SJ, Kirley PD, Alden NB, Kawasaki B, Yousey-Hindes K, Niccolai L, Anderson EJ, Openo KP, Weigel A, Monroe ML, Ryan P, Henderson J, Kim S, Como-Sabetti K, Lynfield R, Sosin D, Torres S, Muse A, Bennett NM, Billing L, Sutton M, West N, Schaffner W, Talbot HK, Aquino C, George A, Budd A, Brammer L, Langley G, Hall AJ, Fry A. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:458-64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.
21. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL,

- Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefejele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
22. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance, 25.01.2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
 23. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, Lee JCY, Chiu KW, Chung TW, Lee EYP, Wan EYF, Hung IFN, Lam TPW, Kuo MD, Ng MY. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296:E72-E78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
 24. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-117. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
 25. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>.
 26. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:153-6. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01054-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01054-8).
 27. Baeza-Delgado C, Cerdá Alberich L, Carot-Sierra JM, Veiga-Canuto D, Martínez de Las Heras B, Raza B, Martí-Bonmatí L. A practical solution to estimate the sample size required for clinical prediction models generated from observational research on data. *Eur Radiol Exp*. 2022;6:22. <https://doi.org/10.1186/s41747-022-00276-y>.
 28. Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:702635. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>.
 29. Sonnweber T, Tymoszuk P, Sahanic S, Boehm A, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Nairz M, Grubwieser P, Kurz K, Koppelstätter S, Aichner M, Puchner B, Egger A, Hoermann G, Wöll E, Weiss G, Widmann G, Tancevski I, Löffler-Ragg J. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: A longitudinal observational prospective multicenter trial. *Elife*. 2022;11. <https://doi.org/10.7554/eLife.72500>.
 30. Guo T, Jiang F, Liu Y, Zhao Y, Li Y, Wang Y. Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalization: A Meta-Analysis. *Front Mol Biosci*. 2021;8:750558. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.750558>.
 31. Ingul CB, Grimsmo J, Mecinaj A, Trebinjac D, Berger Nossen M, Andrup S, Grenne B, Dalen H, Einvik G, Stavem K, Follestad T, Josefsen T, Omland T, Jensen T. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e023473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023473>.
 32. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, Kurz K, Koppelstätter S, Haschka D, Petzer V, Boehm A, Aichner M, Tymoszuk P, Lener D, Theurl M, Lorscheid-Köhler A, Tancevski A, Schapfl A, Schaber M, Hilbe R, Nairz M, Puchner B, Hüttenberger D, Tschurtschenthaler C, Aßhoff M, Peer A, Hartig F, Bellmann R, Joannidis M, Gollmann-Tepekuly C, Holfeld J, Feuchtner G, Egger A, Hoermann G, Schroll A, Fritsche G, Wildner S, Bellmann-Weiler R, Kirchmair R, Helbok R, Prosch H, Rieder D, Trajanoski Z, Kronenberg F, Wöll E, Weiss G, Widmann G, Löffler-Ragg J, Tancevski I. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>.
 33. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, Arbous MS, Duiniveld AJF, Feltkamp MCW, Groeneveld GH, Hinnen SCH, Janssen VR, Lijfering WM, Omara S, Postmus PE, Ramai SRS, Rius-Ottenheim N, Schaliq MJ, Schiemanck SK, Smid L, Stöger JL, Visser LG, de Vries JJC, Wijngaarden MA, Geelhoed JJM, Roukens AHE. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *E Clin Med*. 2021;32:100731. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100731>.
 34. Szekely Y, Lichter Y, Sadon S, Lupu L, Taieb P, Banai A, Sapir O, Granot Y, Hochstadt A, Friedman S, Laufer-Perl M, Banai S, Topilsky Y. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34:1273-84 e1279. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2021.08.022>.
 35. Ladlow P, O'Sullivan O, Houston A, Barker-Davies R, May S, Mills D, Dewson D, Chamley R, Naylor J, Mulae J, Bennett AN, Nicol ED, Holdsworth DA. Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm*. 2022;19:613-20. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.005>.

Physical functional recovery in the early period after hospitalization for COVID-19: impact of hypertension and outcome prediction model

O.V. Honchar

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The aim – to study the influence of hypertension (HT) on the dynamics of natural recovery of physical functional status in the early period after hospitalization for COVID-19 and to develop a model for predicting recovery results at 1 month after discharge.

Materials and methods. 221 hospitalized patients with COVID-19 (age 53.4±13.6 years, 53 % women) were included in the study, 176 of whom underwent the 6-minute walk test (6MWT) using an extended protocol within 1-2 days before discharge. A repeat visit to assess the dynamics of natural recovery was performed at 1 month after discharge.

Results and discussion. Pre-discharge 6-minute walk distance was 378 ± 57 m in patients with HT and 418 ± 75 m without it, $p=0.001$, during the second visit – 440 ± 52 versus 478 ± 68 , $p=0.002$; the achieved percentage of the individually predicted distance was 67.4 ± 10.5 vs. 69.5 ± 13.6 % and 81.6 ± 9.9 vs. 81.9 ± 15.7 %, respectively, $p>0.05$ for both visits. The increase in heart rate during the test at visit 1 was 18.5 ± 8.3 versus 30.1 ± 19.3 bpm, $p<0.001$, the percentage of chronotropic reserve utilization was 21.3 ± 9.6 % versus 29.2 ± 11.4 %, $p<0.001$. During the second visit, residual manifestations of this trend were observed, with an increase in HR by 24.0 ± 9.5 vs. 30.8 ± 12.1 , $p=0.003$ and the use of chronotropic reserve of 28.1 ± 10.1 % vs. 33.4 ± 12.4 %, respectively, $p=0.029$. The developed multivariate linear regression model explained 59 % of the variability in the achieved percentage of the individually predicted 6-minute walk distance at 1 month after discharge. The use of machine learning allowed to create an artificial neural network based regression model that used age, height, use of remdesivir in treatment, and SBP and DBP values at the time of discharge as predictors, and explained 90 % of observed variability.

Conclusions. Hospitalized patients with COVID-19 were characterized by a decrease in the general physical functional status as assessed by 6MWT at the time of discharge and incomplete recovery after 1 month. Presence of hypertension was associated with more pronounced disturbances of the autonomic regulation of heart rate, but did not affect the reached percentage of the distance walked. The proposed artificial neural network based regression model allows for a high accuracy prediction of the 6MWT results at 1 month after discharge, which can be used in the selection of candidates for cardiopulmonary rehabilitation programs.

Key words: COVID-19, hospitalization, post-COVID-19 syndrome, physical performance, recovery of function, 6-minute walk test, prognosis, machine learning.