На правах рукописи

МАРЖОХОВА АСИЯТ РУСЛАНОВНА

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19: КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ИХ РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Самара, 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

Научный консультант
Хараева Заира Феликсовна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:
Петров Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».
Попов Александр Федорович – доктор медицинских наук, профессор, профессор Департамента ординатуры и дополнительного образования Школы медицины и наук о жизни федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»
Мурзабаева Расима Тимеряровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_» _____ 202_ г. в __.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент **Хивинцева Елена Викторовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция COVID-19 в настоящее время остается одной из проблем здравоохранения ввиду широкой распространенности этого заболевания, а также его последствий в виде постковидного синдрома (ПКС). Необходимость изучения эпидемиологической, медицинской и социально-экономической значимости коронавирусной инфекции имеет большое значение для оценки ее влияния на показатели здоровья населения.

Впервые появившись в конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) в городе Ухань (провинция Хубэй) в виде вспышки, пандемия этого инфекционного заболевания охватила весь Земной шар. Эпидемия COVID-19 стала третьей по счету, вызванной коронавирусами, после эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома 2002–2003 гг. и ближневосточного респираторного синдрома [М. В. Пащенков и соавт., 2020] и очень быстро приобрела характер пандемии. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 протекала, периодически меняя свою интенсивность, с захватом все большего количества стран и континентов, возбудитель мутировал, новые штаммы приобретали свойства обходить иммунную защиту организма человека, менялась вирулентность и контагиозность возбудителя, а, следовательно, характер течения эпидемического процесса.

Актуальность заболевания и в настоящее время не вызывает сомнений. На сегодняшний день во всем мире зарегистрировано более 700 млн заражений вирусом SARS-CoV-2, более 7 млн больных погибло. В России переболело более 25 млн человек, из них 404 тыс. умерло. Несмотря на спад заболеваемости, по-прежнему сообщается о новых заболевших и умерших [А. Л. Верткин и соавт., 2022; COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). URL: coronavirus.jhu.edu., 2025].

Большой проблемой стали последствия перенесенного заболевания, достаточно тяжелые и требующие в некоторых случаях серьезных реабилитационных мероприятий. Значительное количество реконвалесцентов продолжают жаловаться на сохраняющиеся симптомы.

Ученые всего мира работают над вопросами патогенеза, особенностей течения коронавирусной инфекции, методами диагностики, лечения и профилактики. Несмотря

на значительный объем накопленных знаний об этом заболевании, ряд аспектов его этиологии и патогенеза по-прежнему требует дальнейшего изучения. Достаточно много работ посвящено предикторам тяжелого течения и неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, однако причины развития постковидного синдрома требуют более глубокого анализа [А. В. Горелов и соавт., 2021; А. А. Иванников и соавт., 2021; В. В. Скворцов и соавт., 2022; К. А. Айтбаев и соавт., 2021; R. Ochani et al., 2020; E. Mahase, 2020].

Постковидный синдром – состояние, возникающее после перенесенной коронавирусной инфекции и сохраняющееся длительное время. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ПКС связан с подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 и симптомами, которые не могут быть объяснены другим диагнозом [Н. С. Асфандиярова, 2021]. Это различные симптомы со стороны ряда органов и систем: нарушение психоэмоционального статуса [А. Е. Кузьмина с соавт., 2021; А. Ю. Никитина и соавт., 2021], дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [В. В. Никифоров и соавт., 2021], частые и затяжные формы ЛОР-инфекций [А. Ю. Овчинников и соавт., 2022], длительно существующие жалобы на астенизацию [Т. А. Зимина и соавт., 2024]. Эти симптомы зачастую не зависят от возраста и пола. Предрасположенность к развитию ПКС, тяжесть проявлений и длительность сохранения симптомов данного состояния во многом зависит от генетических особенностей индивидуума, приобретенной ранее соматической патологии и иммунного статуса [Ю. Г. Белоцерковская и соавт., 2021]. Механизмы иммунопатогенеза постковидного синдрома, равно как и подходы к его профилактике и терапии, остаются на сегодняшний день недостаточно изученными, что обусловливает высокую научную значимость данной работы.

Степень разработанности темы

К настоящему времени имеется большое количество работ, в которых описываются клинические проявления коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Многие авторы обсуждают клинические варианты данного заболевания, предложены различные классификации, дана характеристика симптомов, особенностей течения острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, изучена динамика иммунологических показателей, характеризующих острый период. Однако несмотря на большой объем фактической информации, многие вопросы, касающиеся последствий перенесенной

коронавирусной инфекции COVID-19, на сегодняшний день остаются открытыми [К. А. Айтбаев, 2021; В. В. Скворцов и соавт., 2022; Г. Ю. Кнорринг, 2025].

По данным некоторых исследований, в иммунологические реакции при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, вовлекаются многочисленные цитокины, преимущественно провоспалительного характера [М. В. Пащенков, М. Р. Хаитов, 2020; Н. А. Арсентьева и соавт., 2021]. Имеются данные в литературе о гематологических изменениях, состоянии фагоцитоза в острой стадии COVID-19 [В. В. Никифоров и соавт., 2020]. Но нет четкого понимания, что происходит с выявленными изменениями в динамике инфекционного процесса в периодах ранней и поздней реконвалесценции. В настоящее время не менее актуальным является исследование этих показателей и после перенесенной инфекции.

Авторы задаются вопросом: какие из симптомов острого COVID-19 сохраняются в периоде реконвалесценции до одного месяца, какие могут продолжаться как «длинный ковид» или ПКС, а какие манифестируют спустя время [Е. В. Жданова и соавт., 2024].

В большинстве работ нет четкой характеристики постковидного периода, его симптоматики и классификации, особенностей течения, иммуно-патогенетических изменений и способов их коррекции.

M. W. Tenforde, S. S. Kim, C. J. Lindsell и соавт. (2020) отмечают, что даже у молодых людей симптомы могут регрессировать медленно [M. W. Tenforde et al., 2020].

Так или иначе, не вызывает сомнения то, что у большой части пациентов, особенно перенесших новую коронавирусную инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме, остаются симптомы, которые могут сохраняться достаточно длительное время.

Оценка изменений симптоматики и иммунологических данных в периоде реконвалесценции по сравнению с острым периодом заболевания, выявление предикторов развития постковидного синдрома у больных, перенесших острый COVID-19, разработка классификации ПКС и методов коррекции имеющихся в постковидном периоде иммунологических нарушений требуют дальнейшего изучения для выработки алгоритма и оптимизации ведения больных.

Цель исследования

Изучение клинических и иммунопатогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды инфекционного процесса, их роли в

формировании ПКС для оптимизации тактики ведения и лечения пациентов в периоде реконвалесценции.

Задачи исследования

1. Установить клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде и провести сравнение с гриппом.

2. Дать характеристику периода реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Выявить особенности проявлений постковидного синдрома. Предложить классификацию ПКС по степени тяжести и клиническим вариантам.

3. Установить иммунопатогенетические характеристики коронавирусной инфекции COVID-19 в различных периодах инфекционного процесса на основании изучения цитокинового статуса, показателей врожденного иммунитета, свободнорадикального баланса. Выявить характерные изменения локального иммунитета у реконвалесцентов с поражением слизистых оболочек ороназофарингеальной области и пародонтитом в зависимости от наличия у реконвалесцентов COVID-19 постковидного синдрома.

4. Охарактеризовать изменения физического и психоэмоционального состояния, показателей эндокринного статуса у реконвалесцентов с постковидным синдромом.

5. Выявить иммунологические предикторы развития постковидного синдрома. Разработать тест для постановки вероятного диагноза ПКС.

6. Изучить проведенную терапию пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в разных периодах инфекционного процесса, предложить научно обоснованные методы коррекции выявленных нарушений иммунологических показателей у пациентов с постковидным синдромом, выработать алгоритм ведения больных в периоде реконвалесценции.

Научная новизна исследования

Выявлены клинические и иммунологические особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 не только в остром периоде, но и в периоде ранней и поздней (постковидный синдром) реконвалесценции, а также дифференциально-диагностические отличия COVID-19 от гриппа в различных периодах инфекционного процесса.

Определены лабораторные показатели, характеризующие состояние иммунного статуса, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при развитии у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 постковидного синдрома.

Впервые предложена классификация постковидного синдрома по степени тяжести и вариантам клинического течения.

Получены новые данные о состоянии мукозального иммунитета, состоянии пародонта, изменениях физического и психоэмоционального статуса, а также показателей эндокринного статуса у реконвалесцентов с постковидным синдромом.

Определены иммунологические предикторы развития постковидного синдрома. Впервые разработан тест, содержащий клинические и лабораторные параметры для выставления вероятного диагноза «постковидный синдром» ХАНАМИ-2.

Выполнено сравнение проведенного лечения коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от периода и степени тяжести инфекционного процесса. Научно обосновано применение антиоксидантной и иммуномодулирующей терапии реконвалесцентов в зависимости от времени нормализации изученных показателей. Разработан алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19.

Теоретическая и практическая значимость

Сведения о патогенезе новой коронавирусной инфекции COVID-19 дополнены проведенными клинико-иммунологическими исследованиями в различных периодах инфекционного процесса: остром, при выписке из госпиталя особо опасных инфекций (ИГООИ), в периодах ранней и поздней реконвалесценции.

У реконвалесцентов с постковидным синдромом дана комплексная оценка клинических и лабораторных данных. Доказана важная роль состояния цитокиновой системы и системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) биологических мембран в развитии постковидного синдрома. Выявлены лабораторные показатели, обладающие высокой специфичностью и чувствительностью при развитии постковидного синдрома.

Проведенное анкетирование реконвалесцентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию подтверждает наличие длительного периода восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, который чаще характеризуется наличием астенического синдрома и нарушениями в психоэмоциональной сфере, а также со стороны ряда органов и систем организма.

Выявлены иммунологические предикторы развития постковидного синдрома у больных, перенесших острый COVID-19. Разработан тест ХАНАМИ-2 для выставления вероятного диагноза ПКС.

Доказана эффективность иммуномодулирующего, антиоксидантного препарата аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®), рекомендованного в комплексной терапии постковидного синдрома. Разработан алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от сроков нормализации иммунологических показателей.

Методология и методы исследования

Труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, эпидемиологии, клинической медицины и медицинской статистики послужили методологической основой данной научной работы. В соответствии с поставленной целью методология написания диссертации включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение, теоретический анализ, обобщение. Использовались клинические, общелабораторные, иммунологические показатели по выявлению особенностей течения новой коронавирусной инфекции в остром периоде и периоде реконвалесценции.

Полученные данные статистически обработаны и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, приведены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы диссертации.

Положения, выносимые на защиту

1. В остром периоде среди пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 преобладают лица женского пола, чаще в возрасте от 41 до 70 лет. Тяжелому течению заболевания способствует более старший возраст, наличие неблагоприятного преморбидного фона и позднее поступление в стационар. Патогномоничные симптомы COVID-19 – затяжная лихорадка (более 3 суток, 91,3%), аносмия/гипосмия (80,6%), потеря вкуса (44,6%), стойкая астения и одышка (100% и 88,3% соответственно), в отличие от гриппа, для которого типичны боль при движении глазных яблок, гиперемия и петехии на нёбе. COVID-19 чаще осложняется острым респиратоным дистресс-сирдромом (ОРДС), миокардитом, тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и сепсисом; летальность составила 3%, основные причины смерти – ОРДС (40%) и ТЭЛА (33%). Наиболее частыми осложнениями гриппа являются острый бронхит и острая пневмония.

2. Установлено, что у 33% (166 человек) реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 формируется постковидный синдром, чаще у пациентов,

перенесших острый период в тяжелой форме, имевших поражение легких более 40% и дыхательную недостаточность (ДН) 2–3-й степени. Предложенная классификация ПКС включает степени тяжести по аналогии со шкалой реабилитационной маршрутизации (ШРМ) в соответствии со степенями функциональных нарушений жизнедеятельности и клинические варианты течения (висцеральная форма; костно-суставная форма; психоневрологическая форма; реже встречающиеся проявления ПКС (дерматологический, ороназофарингеальный, пародонтальный); смешанная форма с сочетанием нескольких вариантов ПКС. В большинстве случаев ПКС имеет среднетяжелое течение (63% человека). Наиболее часто наблюдаются астеновегетативные, респираторные, сердечно-сосудистые, артралгические, неврологические и психопатологические проявления постковидного синдрома. Симптоматика ПКС более выражена у реконвалесцентов, перенесших острый период заболевания в тяжелой форме. Симптомы имеют, в основном, функциональный характер.

3. В остром периоде COVID-19 иммунопатогенетические изменения характеризуются максимальным повышением концентрации всех изученных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-10, ИФН-γ. В большинстве случаев их нормализация происходит в период до 24 недель от начала заболевания и зависит от степени тяжести перенесенного заболевания, а также формирования у реконвалесцентов постковидного синдрома. Предикторами ПКС являются стойкое повышение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и снижение ИФН-γ (AUC 0,745–0,793, $p < 0,001$). ИЛ-1β, ИЛ-10 и ИЛ-17А прогностической значимости не имеют.

4. Выявлено, что для тяжёлого течения характерны лимфопения ($1,7\times10^{9}$/л) на фоне нейтрофилеза ($4,6\times10^{9}$/л) и снижение АТФ в нейтрофилах (0,8 мМ/10^{9}) с угнетением фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ) и эффективности внутриклеточного киллинга (ЭВК). В группе реконвалесцентов с постковидным синдромом сохраняются лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения и низкий уровень АТФ. Эти изменения коррелируют с риском бактериальных осложнений.

5. У больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 имеется активизация прооксидантной системы: малоновый диальдегид (МДА) – 3,1 [2,7; 3,5] мкмоль/л, $p < 0,001$; каталаза эритроцитов – 59,0 [54,3; 65,0] ммоль/мин.л, $p < 0,001$; нитрат-нитриты– 38,7 [32,2; 44,0] мкм, $p < 0,001$ и недостаточность антиоксидантной защиты: церулоплазмин (ЦП) – 300 [276; 315] мг/л, $p < 0,001$; антиоксидантная активность (АОА)

плазмы крови – 39,0 [34,6; 44,6], $p < 0,001$, а также интегрального индекса церулоплазмин / малоновый диальдегид (ИЦМ) 103 [64,3; 132,4] ед., $p < 0,001$. Наиболее сильными предикторами ПКС служат низкий уровень ЦП (AUC = 0,684) и ИЦМ (AUC = 0,701, $p < 0,001$); каталаза, нитрат-нитриты и АОА прогностически малоинформативны.

6. У пациентов с ПКС достаточно часто регистрируют ЛОР-инфекции с высокой частотой обнаружения *Candida albicans* (60%) и штаммов *Staphylococcus aureus* (60%) и объективными признаками воспаления пародонта.

Уровень секреторного иммуноглобулина (sIgA) и лизоцима в слюне и фарингеальном локусе достоверно ниже нормальных показателей. Отсутствие реакции цитокинового каскада (ИЛ-1β и ИЛ-10) у больных с ЛОР-патологией на фоне COVID-19 в анамнезе может расцениваться как локальное иммунодефицитное состояние ороназофарингеальной области. При пародонтите на фоне постковидного синдрома повышены ММР-8, нитрат-нитриты, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17А и снижена антиоксидантная активность; выявлена сильная корреляция между ИЛ-6 и индексами тяжести пародонтита CPITN) ($r = 0,970$) и PMA ($r = 0,740$).

7. Выявленные клинико-лабораторные предикторы развития ПКС у реконвалесцентов COVID-19 (изменения в физическом, психоэмоциональном, эндокринологическом статусе и лабораторных показателях) позволили разработать тест для оценки вероятности развития ПКС в баллах, произвольно названный ХАНАМИ-2 (13 параметров, порог ≥ 5 баллов), обладающий высокой диагностической точностью (AUC = 0,933, чувствительность 74,1%, специфичность 93,3%).

8. Лечение, проведенное больным с COVID-19, зависит от степени тяжести и периода заболевания. У тяжелых больных чаще применяются респираторная поддержка, антибиотикотерапия, комбинированные схемы антибиотиков, таргетная терапия, повторное введение таргетов, противовирусная терапия фавипиравиром. Реконвалесцентам с ПКС планируются индивидуальные реабилитационные программы с учетом тяжести и варианта клинического течения заболевания: физиотерапия, лечебный массаж, дыхательные упражнения, медикаментозные методы и др. В периоде ранней реконвалесценции выделены две группы иммунологического реагирования: большинство (70–80%) имеют стойкое повышение провоспалительных цитокинов и снижение ИЦМ при нормальных показателях фагоцитоза – им показан антиоксидантный и

иммуномодулирующий препарат аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®), который ускоряет нормализацию клинического и иммунологического статуса. 20–30%) пациентов с низкими фагоцитарными показателями и нормальными цитокинами нуждается в иммуностимулирующей терапии. Разработан алгоритм ведения реконвалесцентов, включающий мониторинг лабораторных показателей (цитокинов, ПОЛ, параметров эффективности фагоцитоза) и принципы выбора терапии в зависимости от типа иммунологического реагирования.

Внедрение результатов работы в практику

Материалы диссертационной работы внедрены в практику работы Кабардино-Балкарского центра СПИД и инфекционных болезней МЗ КБР и используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и микробиологии, вирусологии и иммунологии Медицинской академии Кабардино-Балкарского госуниверситета при изучении тем: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», «Инфекция и инфекционный процесс».

Изданы следующие учебно-методические пособия для врачей и аспирантов:

1). Внелегочные проявления коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS COV-2, в различных периодах заболевания (А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева, А. А. Плоскирева, М. Ю. Маржохова, М. Х. Нагоева, М. М. Афашагова, Л. Э. Балагова). Нальчик: Издательство Кабардино-Балкарского госуниверситета, 2023. 7 п. л.);

2). Клинические формы коронавирусной инфекции COVID-19 (А. А Плоскирева, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева, А. В. Лукьянов, Л. К. Алимова, Э. С. Дзотцоева, А. В. Горелов. Москва: Медконгресс, 2024. 3 п. л.).

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал активное участие на всех этапах проведенного исследования. Оно включало: создание дизайна исследования, выбор групп наблюдения и выбор критериев включения и не включения. Были сформулированы цель и задачи, определены материалы и методы исследований, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Непосредственно автором были запланированы соответствующие поставленным цели и задачам лабораторные обследования пациентов в различных периодах инфекционного процесса в зависимости от тяжести заболевания и наличия постковидного синдрома, проводился сбор материала, статистическая обработка полученных результатов, их систематизация, осмысление, анализ. Автором проведено

обсуждение полученных результатов и сформулированы выводы, а также обоснованы практические рекомендации. Автором лично предложена классификация постковидного синдрома по степени тяжести и вариантам клинического течения, а также разработан алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19. Автором подготовлены публикации по теме диссертационного исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечена достаточным количеством обследованных пациентов, применением общепризнанных методов исследования и статистической обработки полученных результатов с использованием современного программного обеспечения.

Основные положения диссертации были доложены на межрегиональных научно-практических конференциях, в том числе с международным участием:

– на XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием;

– на XIII–XVII Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы». (Москва, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026 гг., Москва);

– на XV Международной научно-практической конференции «Trends in the development of practice andscience» (2021 г., Осло, Норвегия);

– на IX–XI Всероссийских междисциплинарных научно-практических конференциях с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» (2022 г., 2023 г., 2024 г., Сочи);

– на III Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (2022 г., Санкт-Петербург);

– на Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (2023 г., Санкт-Петербург);

– на III–V Ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» 2023 г., 2024 г., 2025 г., Москва);

– на IX Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (2023 г., Санкт-Петербург);

– на Всероссийской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (2024 г., Санкт-Петербург);

– на Всероссийском форуме молодых ученых, посвященном 300-летию РАН и 80-летию создания РАМН «Медицинская наука: вчера, сегодня, завтра» (2024 г., Москва);

– на Научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и специалистов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний» (2024 г., 2025 г., Москва).

Работа была рассмотрена и рекомендована к защите на расширенном заседании кафедры инфекционных болезней медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, протокол № 26/01 от 02.09.2026.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, а именно пункту 2, в части изучения клинических проявлений инфекционного процесса и прогнозирования течения заболевания и его исходов, и пункту 3, в части диагностики инфекционных болезней с использованием клинических, иммунологических, биохимических, инструментальных и других методов исследования.

Связь задач исследования с планами научных работ

Диссертационная работа была выполнена в рамках плана и в соответствии с тематикой научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 53 научные работы, в том числе 16 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации по специальности 3.1.22 «Инфекционные болезни». По материалам диссертации получены 3 свидетельства права на интеллектуальную собственность: № 2023622743 от 10.08.2023, № 2023623308 от 03.10.2023 и № 2024626234 от 20.12.2024

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 356 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы. Диссертация содержит 129 рисунков и 61 таблицу. Библиографический указатель включает 345 литературных источников, в том числе 97 отечественных и 248 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа была выполнена на кафедре инфекционных болезней Медицинской академии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова» (КБГУ) в рамках НИР медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета на 2020–2025 гг. по теме: «Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды инфекционного процесса», шифр 3.1.22. Инфекционные болезни.

В остром периоде под наблюдением было 505 пациентов с диагнозом: Коронавирусная инфекция с внегоспитальной двухсторонней полисегментарной пневмонией и ДН различной степени, лечившихся во время второй волны коронавирусной инфекции COVID-19 в госпитале особо опасных инфекций (ИГООИ) № 1 г. Нальчика, открытом на базе ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ» МЗ КБР (эпидемический сезон 2020 г., сентябрь–декабрь).

После выписки пациентов из ИГООИ мы продолжили наблюдение за 224 реконвалесцентами, которые нуждались в реабилитационных мероприятиях и проходили лечение по этому поводу в отделении реабилитации городской клинической больницы № 1 (ГКБ № 1) г. Нальчика в 2020–2021 гг. Из них 166 реконвалесцентов с развившимся ПКС в периоде более 12 недель от начала заболевания наблюдались и обследовались в кабинете инфекционных заболеваний ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ» МЗ КБР.

Для определения уровня катехоламинов в моче реконвалесцентов COVID-19 были обследованы пациенты с установленным диагнозом ПКС, обратившиеся за помощью в консультативное отделение ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с апреля 2023 г. по

май 2024 г. в период более 12 недель от начала острого периода заболевания. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

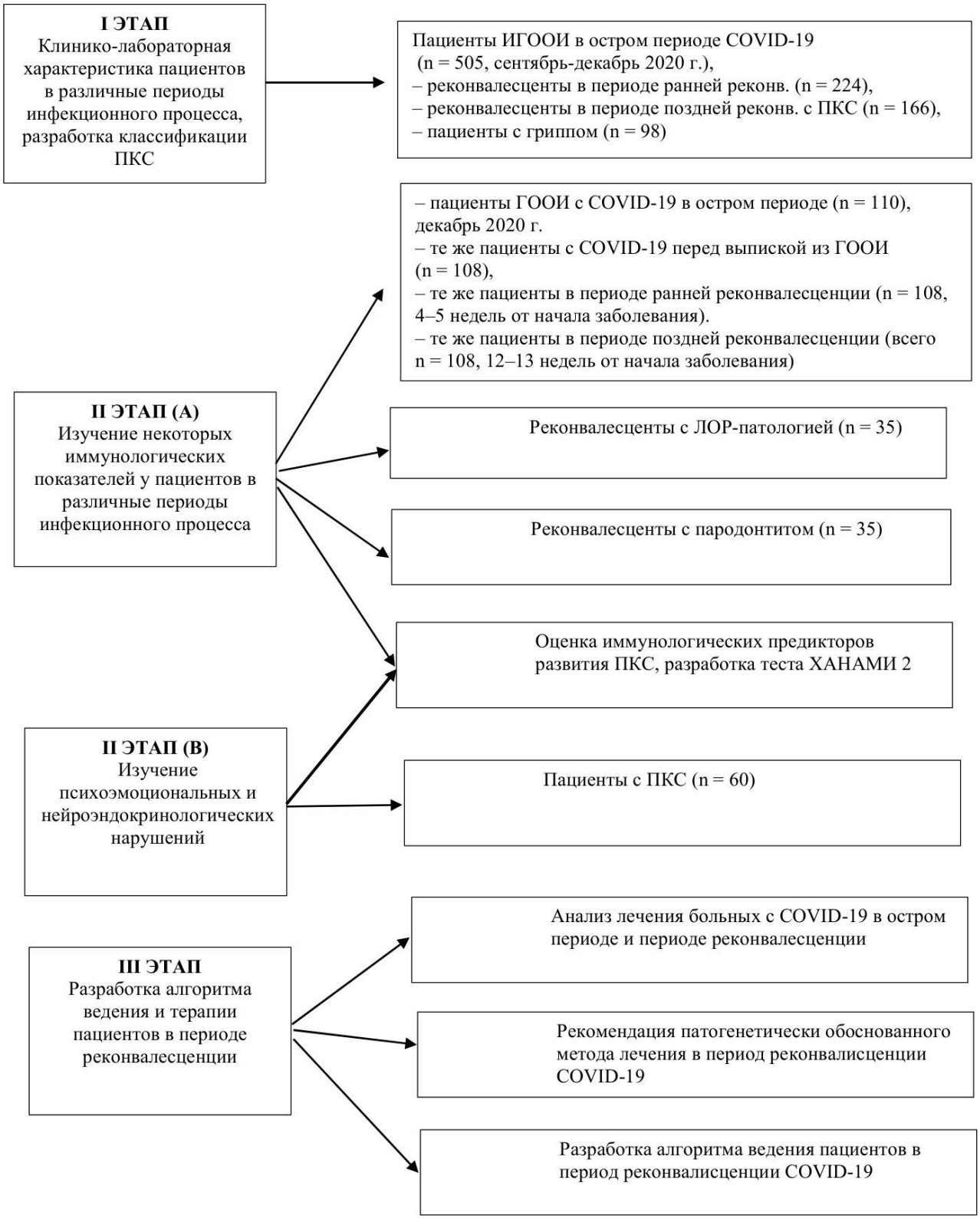


Рисунок 1 – Дизайн исследования

I этап. Клинико-лабораторная характеристика наблюдавшихся пациентов в различные периоды инфекционного процесса включала характеристику пациентов в остром периоде COVID-19, сравнение групп пациентов с COVID-19 и гриппом, а также

характеристику пациентов в периоде реконвалесценции (ранней и поздней). Разработка классификации ПКС.

II (А) этап. Изучение некоторых иммунологических показателей у пациентов в различные периоды инфекционного процесса: в остром периоде, перед выпиской из ИГООИ, в периоде ранней и поздней реконвалесценции, а также у пациентов с ороназофарингеальным и пародонтальным вариантами ПКС.

II (В) этап. Изучение психоэмоциональных и нейроэндокринных нарушений у пациентов с ПКС. Оценка иммунологических предикторов развития ПКС, разработка теста для подтверждения диагноза ПКС.

III этап. Анализ проведенного лечения в различные периоды инфекционного процесса, рекомендации по патогенетически обоснованным методам терапии у больных с ПКС. Научное обоснование и разработка алгоритма ведения пациентов в период реконвалисценции COVID-19.

Методы исследования, использованные в работе:

1. Клинический: лабораторный и инструментальный; 2. Эпидемиологический; 3. Молекулярно-биологический; 4. Иммунологический; 5. Микробиологический; 6. Статистический (Таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика материалов и методов исследования

Направление исследований		*Количество материалов, год*	*Тип и метод исследования*
Изучение клинических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 в различных периодах инфекционного процесса	Анализ медицинской документации: (истории болезней стационарных больных, индивидуальная карта больного, включенного в исследование); опрос больных (жалобы, анамнез жизни); анамнез заболевания (наличие семейного очага, выезд за пределы КБР; объективный статус больных	1036 человек (в разных периодах инфекционного процесса) 2020–2024	Клинический метод, статистический, эпидемиологические методы
Оценка результатов лабораторного и инструментального обследования больных	Биохимические показатели (АЛТ/АСТ, мочевина, креатинин, определение общего белка, альбумина, глюкозы в крови, ПКТ, СРБ, коагулограмма, ферритин, ЛДГ и др.)	1036 человек (в разных периодах инфекционного процесса) 2020–2024	Лабораторный метод
	Инструментальные методы обследования: SpO_2, ЧДД, ЧСС, АД. Рентген легких, КТ ОГК, ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ различных органов по показаниям	1036 человек (в разных периодах инфекц-го проц.) 2020–2024	Инструмен-тальный метод
Оценка состояния больных по шкалам	ШРМ, шкала MMRC, Монреальская шкала, шкала депрессии Бека и др.	729 человек 2020–2024	Клинический, лабораторный, инструмен-тальный методы

Продолжение таблицы 1

Направление исследований		*Количество материалов, год*	*Тип и метод исследования*
Изучение бактериальной флоры и чувствительности к антибиотикам	Исследование микрофлоры слизистых оболочек ороназофарингеальной зоны у больных с ПКС (посевы мазков из зева с определением чувствительности к антибиотикам	105 человек 2020, 2021	Микробиологические методы
Определение наличия РНК вируса SARS-CoV-2	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	505 больных (в остром периоде и перед выпиской) 2020, 2021	Метод молекулярной биологии
Определение антител к вирусу SARS-CoV-2	ИФА-диагностика	505 больных 2020, 2021	Иммунологический метод
Изучение иммунологических показателей	Цитокиновый статус: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-10, ИНФ γ; активность клеток врожденного иммунитета: количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов; показатели фагоцитоза: ФИ, ФЧ, ЭВК, АТФ; состояние системы ПОЛ: МДА, ЦП, каталаза эритроцитов, нитрат/нитриты, АОА, индекс ЦП/МДА	110 человек (в разных периодах инфекционного процесса) 2020, 2021	Клинический, иммунологический, статистический метод
	Состояние мукозального иммунитета у пациентов с ПКС: sIgA , ИЛ-1β, ИЛ-10, лизоцим	105 человек 2020, 2021	
	Местный иммунитет пародонта у больных с ПКС: CPITN, PMA, Цитокиновый статус пародонта ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ПОЛ пародонта: нитрат-нитриты, АОА, ММР-8	70 человек 2020, 2021	
Оценка эндокринного статуса	Определение уровня катехоламинов и их метаболитов в суточной моче	90 человек 2023, 2024	Клинический, лабораторный, статистический метод
Оценка полученных результатов	Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью статистического пакета Microsoft Excel, с применением t- критерия Стьюдента		Статистический метод

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды инфекционного процесса

Клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 в остром периоде

В остром периоде заболевания под наблюдением находилось 505 человек с коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в ИГООИ № 1 г. Нальчика. Из них мужчин было 227 (45%) и 278 женщин (55%). Диагноз больным был выставлен на основании: а) клинико-эпидемиологических данных; б) результатов выявления РНК вируса в ПЦР-реакции в мазке из носоглотки; в) характерных признаков вирусной пневмонии на КТ легких.

В группе больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции преобладали лица от 41 до 70 лет, а среди тяжелых – лица старших возрастных групп от 51 до 80 лет. Поступали среднетяжелые больные в ИГООИ в среднем на 3,1±0,1 день болезни, а тяжелые – на 5,3 ± 0,06 (< 0,05) день. В госпитале больные провели в среднем 17 ± 0,5 койко-дней. При этом больные со среднетяжелым течением – 12,6 ± 0,5 койко-дней, а при тяжелом достоверно больше относительно среднетяжелых – 21,4 ± 0,6 ($p < 0,05$) койко-дней.

Сопутствующие заболевания, такие, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет второго типа, ишемическая болезнь сердца чаще встречались у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19. Патогномоничными для этого заболевания в остром периоде являлись симптомы: выраженная слабость (100%), упадок сил (100%), одышка (100%), лихорадка (100%), озноб (70,37%), потеря вкуса (60%), гипосмия (52,6% больных). Многие симптомы COVID-19 сохранялись или появлялись в периоде реконвалесценции, характеризуя развитие ПК: усталость (100%), утомляемость (97,4%), нарушение внимания (80,5%), депрессия (79,2%), нарушение сна (70,1%), снижение памяти (68,2%), перемены настроения (34,4%). При госпитализации в ИГООИ пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 у 158 (31,3%) пациентов наблюдалось поражение легких, соответствующее КТ-1, у 210 (41,6%) – КТ-2, у 89 (17,6%) пациентов – КТ-3 и у 48 (9,5%) больных – КТ-4. У всех больных развилась внегоспитальная полисегментарная пневмония различного объема поражения легких. У среднетяжелых пациентов чаще наблюдалась ДН 1-й степени, а у тяжелых – ДН 2–3-й степени. В общем анализе крови при поступлении в стационар у большинства больных этой группы отмечался лимфоцитоз и лейкопения, которая сменялась лейкоцитозом при присоединении бактериальной флоры. Были повышены уровни СРБ, ИЛ-6, АЛТ, АСТ, ферритина, имелось удлинение протромбинового времени различной степени

выраженности, были снижены протромбиновый индекс, количество тромбоцитов. Изменения были более выражены у больных с тяжелым течением заболевания.

Был проведен корреляционный анализ уровня ИЛ-6 и степени тяжести ДН. Оказалось, что между уровнем ИЛ-6 и степенью тяжести ДН у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 существует положительная корреляция ($r = 0,6158$, $p = 0,0000$), которая подтверждает роль системного воспаления в развитии ДН.

Чаще всего у больных с COVID-19 развивались следующие осложнения: пневмоторакс, ОРДС, ТЭЛА, миокардит, сепсис. Наиболее частой причиной смерти больных явилась ОРДС (40%) и ТЭЛА (33%). Несмотря на проводимую терапию умерло 15 человек (3%) (Рисунок 2). На неблагоприятный исход COVID-19, в том числе, вероятно, оказали влияние такие факторы, как пожилой возраст и наличие тяжелого неблагоприятного преморбидного фона. ПКС развился у 33% пациентов, находившихся под наблюдением в остром периоде, чаще это были больные с тяжелым течением в остром периоде, с ДН более 2-й степени и поражением легких более 40% по данным КТ.

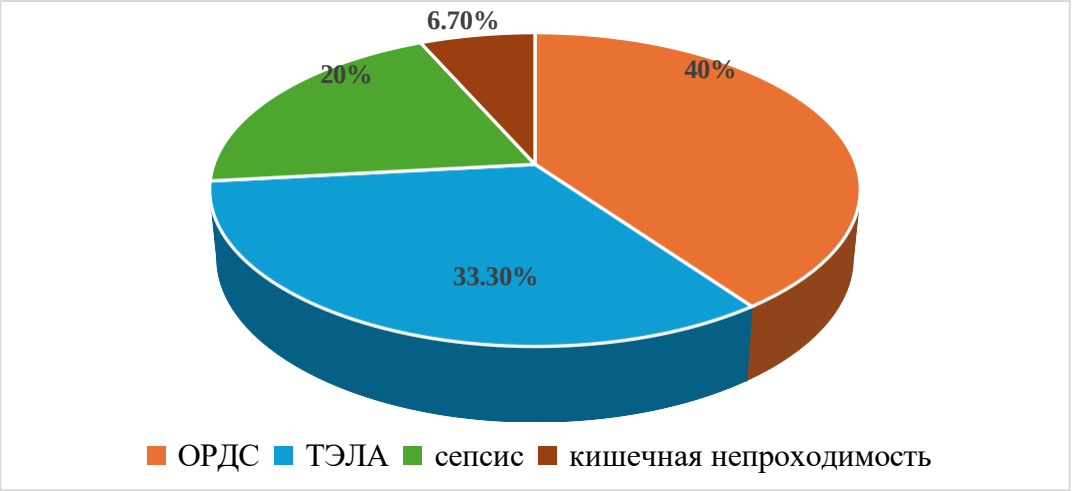


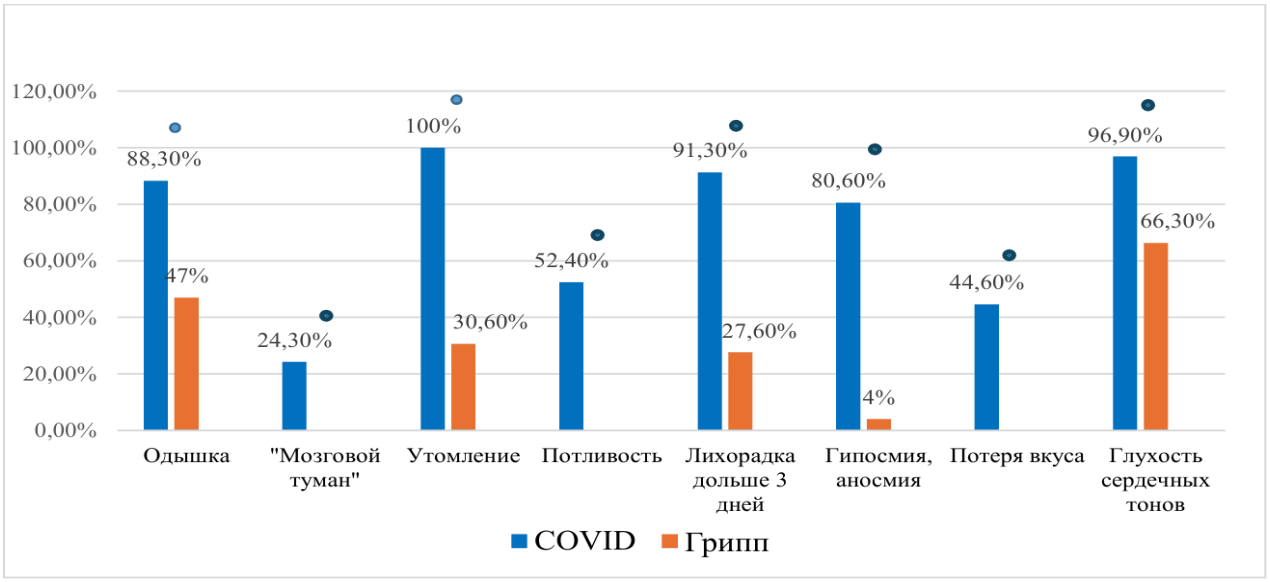
Рисунок 2 – Причины смерти больных с коронавирусной инфекцией COVID-19

При сравнении течения коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS COV-2, и гриппа, оказалось, что в продромальном периоде эти заболевания не имели различий. В группе больных с COVID-19 заболевание чаще протекало в тяжелой форме, чаще наблюдались такие симптомы, аносмия, потеря вкуса, тяжелое, непреходящее утомление, одышка, выраженная потливость, лихорадка длительностью более 3 дней. При гриппе характерными симптомами оказались боль при движении глазных яблок,

головная боль, миалгия и артралгия, боль в надбровных дугах, зернистость и петехии на твердом нёбе. Коронавирусная инфекция COVID-19 чаще осложнялась ОРДС, миокардитом, ТЭЛА и сепсисом. Причиной смерти больных с COVID-19 оказались ОРДС и ТЭЛА. Умерших среди больных с гриппом не было (Рисунок 3).

Характеристика обследованных больных в периоде реконвалесценции

Под наблюдением было 224 реконвалесцента в периоде до 12 недель от начала заболевания и далее 166 из них в периоде более 12 недель – реконвалесценты с



Примечание – ● – статистически значимое различие показателей по сравнению с симптомами гриппа ($p < 0,05$).

Рисунок 3 – Основные симптомы при коронавирусной инфекции COVID-19 и гриппе

развившимся ПКС. Все реконвалесценты с диагнозом «Состояние после двухсторонней полисегментарной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19». ПКС развился после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у 33% (166 человек) реконвалесцентов. Чаще у пациентов, перенесших острый период в тяжелой форме, имевших поражение легких более 40% и ДН 2–3-й степени.

224 реконвалесцента наблюдались в отделении реабилитации ГКБ № 1 г. Нальчика. При приеме пациентов на реабилитацию придерживались общепринятого алгоритма. Большинству пациентов отделения реабилитации было выставлено 3 балла по ШРМ, а по шкале одышки mMRC – 1 балл.

В анамнезе у реконвалесцентов была отмечена следующая коморбидная патология: артериальная гипертензия у 26 человек (15,6%), ишемическая болезнь сердца у 28 реконвалесцентов (16,8%), избыточная масса тела или ожирение у 35 (21%), сахарный диабет у 14 человек (8,4%) и др.

Сравнивали основные жалобы у реконвалесцентов в зависимости от тяжести острого периода коронавирусной инфекции и периода реконвалесценции.

Выраженность симптоматики зависела от степени тяжести острого периода и давности перенесенного COVID-19. Симптомы чаще регистрировались в периоде ранней реконвалесценции (4–5 недель от начала заболевания) у больных, перенесших острый период в тяжелой форме (снижение работоспособности, утомляемость, усталость, резчайшая слабость, сухой кашель, одышка, жесткое дыхание, неврологические симптомы, изменения в психоэмоциональной сфере, симптомы со стороны ЛОР-органов, поражение пародонта и др.). Результаты исследования шкалы Борга и теста с 6-минутной ходьбой у реконвалесцентов COVID-19 показали сохранение одышки и достоверное снижение показателей адаптации к физической нагрузке. ДН 1-й степени наблюдалась у реконвалесцентов до 12 недель от начала заболевания в 29,5% случаев, а после 12 недель – у 15%.

Большинство реконвалесцентов, нуждавшихся в реабилитационных мероприятиях (86,5%), отмечали сочетание сразу несколько симптомов, а остальные – один симптом. Более половины больных отмечали сохранение симптомов, имевшихся в острой фазе заболевания, остальные пациенты – появление большинства симптомов уже через некоторое время после выписки.

Была предложена классификация ПКС по степени тяжести и клиническим вариантам течения. Для более полной оценки тяжести ПКС мы разделили реконвалесцентов с ПКС по степени тяжести по аналогии с ШРМ, опираясь на степени функциональных нарушений жизнедеятельности.

Степень тяжести ПКС как легкую степень выставляли пациентам с 1–2 баллами по ШРМ; 3 балла по ШРМ рассматривали как ПКС средней степени тяжести, 4 балла по ШРМ – как ПКС тяжелой степени и 5 баллов – как крайне тяжелой. В расчет брали заболевания центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы и соматические заболевания, как наиболее часто встречающиеся при ПКС. Кроме того, использовали шкалу Бартела для вычисления индекса активности в повседневной жизни, а также тест шестиминутной ходьбы.

При оценке тяжести ПКС оказалось, что большее количество больных было со среднетяжелым течением ПКС – 105 человек (63%), с легким течением 30 (18%), тяжелым 29 (17%) и крайне тяжелым 2 пациента (1%).

В классификацию ПКС по клиническому течению включили висцеральную форму (респираторный, сердечно-сосудистый, гастроинтестинальный, ренальный и эндокринный варианты); костно-суставную форму (артралгический и миалгический варианты); психоневрологическую форму (астеновегетативный, неврологический, психопатологический варианты); реже встречающиеся проявления ПКС (дерматологический, ороназофарингеальный, пародонтальный); смешанная форма с сочетанием нескольких вариантов ПКС.

Наиболее часто наблюдались общие проявления астеновегетативного варианта, сердечно-сосудистый, респираторный вариант, неврологический и психопатологический варианты ПКС, а также смешанный с проявлениями со стороны разных органов и систем с преобладанием поражения той или иной системы организма. Часто ПКС протекал с сочетанием нескольких описанных вариантов и почти всегда на фоне астеновегетативных проявлений. Однако были случаи проявления ПКС только с астеновегетативными симптомами.

НЕКОТОРЫЕ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

У 110 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, лечившихся в остром периоде заболевания в ИГООИ № 1 г. Нальчика оценивали иммунологические показатели. Пациенты были обследованы в четырех периодах наблюдения: в остром периоде, перед выпиской из госпиталя, в периоде ранней реконвалесценции через 4–5 и 12–13 недель от начала заболевания. Из них 64 (58%) и 46 (42%) мужчин в возрасте от 19 до 82 лет (57±1,4 лет). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у данной группы больных были: болезни сердечно – сосудистой системы (43%), заболевания ЖКТ (42%), ожирение (20%), сахарный диабет 2-го типа (12%). Из общего количества пациентов, обследованных в периоде более 12 недель от начала заболевания у 38 (35%) оставались многочисленные жалобы, общее состояние не восстановилось. Им был выставлен диагноз: ПКС.

Цитокиновый статус крови пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 и в периоде реконвалесценции

Исследовали концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИНФ-γ и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови. Было

обнаружено, что в острый период заболевания у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 наблюдалось повышение уровней цитокинов в плазме крови (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-10 и ИНФ-γ), более выраженное у тяжелых больных, что согласуется с многочисленными данными, представленными в литературе. Далее в различных периодах заболевания наблюдалась разная динамика изученных показателей. На момент выписки из стационара возвращался в норму только ИЛ-1β. Несмотря на проведенную иммуносупрессивную терапию и динамику снижения концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23 и ИЛ-10, они остались достоверно выше нормы ($p < 0,05$) в этом периоде, а ИНФ-γ – ниже. Уровень ИЛ-6 оставался повышенным в периоде реконвалесценции 4–5 недель от начала заболевания и возвращался к норме у пациентов в периоде 12–13 недель от начала заболевания. Уровень ИЛ-8 в среднем был достоверно ($p < 0,05$) выше нормальных показателей во всех периодах заболевания. У больных, перенесших острый период COVID-19 в среднетяжелой форме уровень ИЛ-8 в периоде 12–13 недель в среднем возвращался к норме, тогда как у больных, перенесших тяжелую форму – оставался достоверно выше. Уровень ИЛ-17А оставался достоверно выше нормы при выписке из госпиталя и приходил к норме в периоде ранней реконвалесценции (4–5 недель от начала заболевания). Уровень ИЛ-23 при выписке из госпиталя и в последующих периодах не отличался от показателя у здоровых. Значения ИЛ-10 возвращались к нормальным в периоде 12–13 недель от начала заболевания. Уровень ИНФ-γ к выписке из госпиталя снижался ниже нормы и не восстанавливался и спустя 12–13 недели от начала заболевания. Сниженная концентрация интерферонов приводит к ослаблению защиты против вирусов и других микроорганизмов.

Отсутствие нормализации уровня цитокинов в периоде ранней реконвалесценции через 4–5 недель от начала заболевания может быть предпосылкой для развития ПКС. В среднем уровень ИЛ-1β в этом периоде не отличался от показателя у здоровых. Однако при этом у 11 пациентов (10%) обследуемых этот показатель был выше средней нормы, а у 97 (89%) соответствовал норме. Уровень ИЛ-6 в этом периоде оказался выше средней нормы у 80% пациентов, соответствовал нормальным показателям у 11, 4% больных и был ниже средней нормы у 8,6%. ИЛ-8 у 8 реконвалесцентов (11,4%) возвращался к норме, у 11 больных (15,7%) был ниже средней нормы и у остальных (51 пациентов – 72,9%) оставался выше средней нормы. Уровень ИЛ-17А в этом периоде в среднем не отличался от показателя у здоровых (у 14 человек оставался повышенным– 20%, а у 56 – возвращался к норме – 80%).

Уровень ИЛ-23 у 16 пациентов (22,8%) возвратился к норме, а у остальных оставался выше показателя у здоровых (77,2%). У 10 пациентов уровень ИЛ-10 возвратился к норме (14,3%), а у 60 человек оставался выше (85,7%).

Все это демонстрирует нарушения в равновесии системы цитокинов в различных периодах инфекционного процесса коронавирусной инфекции COVID-19. Выявленные дисрегуляторные процессы в иммунной системе могли, в том числе, стать причиной развития ПКС с соответствующей симптоматикой с длительным сохранением развившихся нарушений.

Изучали зависимость уровней цитокинов от наличия ПКС. Статистически значимые различия определяли с использованием U-критерия Манна – Уитни, критерия Бруннера – Мюнцеля, t-критерия Стьюдента. Оказалось, что ИЛ-1β, ИЛ-17А, ИЛ-10 не имели достоверных различий между группами пациентов с ПКС и без него. Уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 были достоверно выше, а ИФН- γ достоверно ниже в группе с ПКС по сравнению с группой без ПКС.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ПКС в зависимости от уровней изученных цитокинов методом бинарной логистической регрессии. Наиболее значимыми предикторами развития ПКС у обследованных пациентов оказались ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и ИФН-γ (Таблица 2).

Таблица 2 – Прогностическая ценность уровня цитокинов в выявлении ПКС

Предсказатели	*AUC (95% ДИ)*	*Чувствительность*	*Специфичность*	*Индекс Юдена*	*p-значение*
ИЛ-1β	0,522	48,39	71,43	0,1982	0,747
ИЛ-6	0,767	74,19	89,61	0,638	< 0,001*
ИЛ-8	0,791	80,65	75,32	0,5597	< 0,001*
ИЛ-10	0,549	96,67	34,18	0,308	0,393
ИЛ-17А	0,505	64,52	3,90	0,3159	0,950
ИЛ-23	0,745	45,16	92,21	0,377	< 0,001*
ИФН-γ	0,793	64,52	89,61	0,541	< 0,001*

Проведенный ROC-анализ с расчетом AUC подтвердил, что лучшие предикторы развития ПКС это ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и ИФН-γ – высокая AUC, хорошая чувствительность и специфичность, разница показателей в сравниваемых группах статистически значима. Слабыми предикторами оказались ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-17А – низкая AUC, низкая чувствительность или специфичность, разница показателей в сравниваемых группах статистически не значима (Рисунок 4).

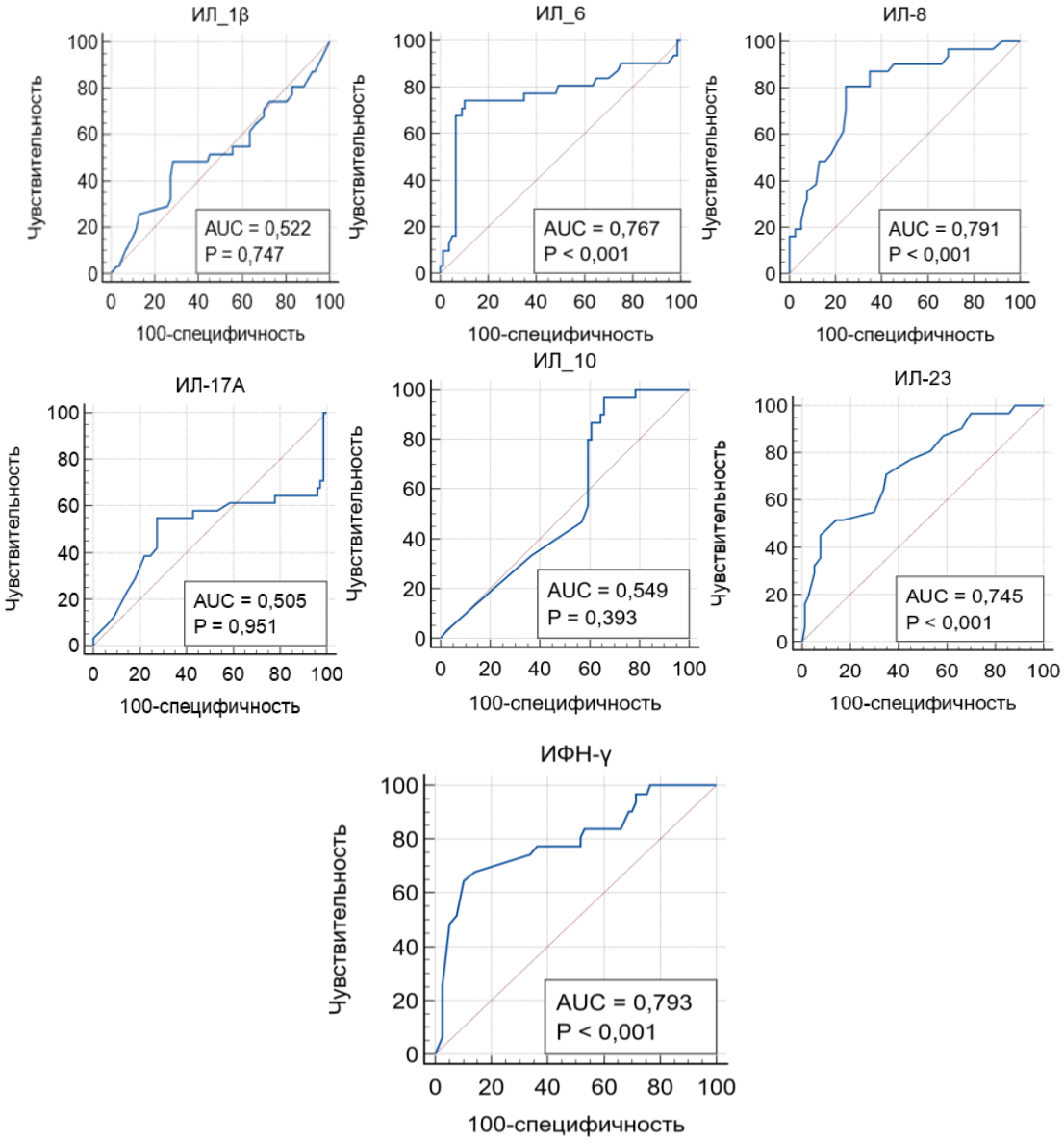


Рисунок 4 – ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня цитокинов и развития ПКС

Активность показателей врожденного иммунитета в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 и периоде реконвалесценции (лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, АТФ, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, эффективность внутриклеточного киллинга)

Количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. Были обнаружены изменения состава лейкоцитарной формулы в динамике инфекционного вирусного процесса в зависимости от периода и тяжести COVID-19. У больных со среднетяжелым течением COVID-19 в остром периоде происходило снижение общего количества лейкоцитов, а при тяжелом оно не отличалось от показателя у здоровых. В последующих периодах количество лейкоцитов у тяжелых больных было выше нормы и возвращалось к значению у здоровых лишь в периоде поздней реконвалесценции, что, по-видимому, было связано

с наличием бактериальных осложнений и сохраняющейся симптоматикой лонг-ковида. Количество лимфоцитов было ниже показателя у здоровых в группе больных с тяжелым течением COVID-19 в остром периоде заболевания. Количество нейтрофилов было повышено у тяжелых больных в трех периодах исследования и возвращалось к норме в периоде поздней реконвалесценции. Рассматривали содержание лейкоцитов в периферической крови обследованных пациентов в зависимости от наличия ПКС. Оказалось, что в группе реконвалесцентов с ПКС количество лейкоцитов и нейтрофилов было достоверно выше, а лимфоцитов ниже, чем в группе без ПКС (Таблица 3).

Таблица 3 – Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов у пациентов в зависимости от наличия ПКС

Исследуемый показатель	*Периоды обследования*	*N*	*ME*	*Q1; Q3*	*ДИ 95%*	*p*
Лейкоциты ($\times 10^9$/л)	Здоровые	30	6,0	5,5; 7,5	5,872–6,989	–
	с ПКС	38	7,8	6,55; 8,6	6,921–7,929	0,004*
	без ПКС	70	5,7	4,5; 7,4	5,427–6,317	0,0815
Лимфоциты ($\times 10^9$/л)	Здоровые	30	2,35	1,75; 2,8	2,02–2,62	–
	с ПКС	38	1,7	1,2; 2,4	1,534–2,108	0,008*
	без ПКС	70	2,7	2,1; 3,3	2,403–2,817	0,077
Нейтрофилы ($\times 10^9$/л)	Здоровые	30	3,9	3,0; 5,7	3,633–5,131	–
	с ПКС	38	4,5	4,1; 6,8	4,386–5,956	0,034*
	без ПКС	70	3,4	2,7; 3,9	3,203–3,862	0,0803
Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверная разница по сравнению с группой без ПКС.						

АТФ нейтрофилов. Содержание АТФ в нейтрофилах в среднем снижалось в остром периоде у всех больных, независимо от тяжести, что характеризовало истощение энергетического ресурса и обусловливало, по-видимому, снижение фагоцитарной активности.

При тяжелом течении COVID-19 и при исследовании в более позднем периоде этот показатель оставался выше нормы у почти 75% пациентов, у которых сохранялась яркая симптоматика ПКС (слабость, снижение трудоспособности, профузные поты, боли в суставах и т. д.).

Длительно сохраняющийся провоспалительный характер патологических изменений в организме на фоне и после острого периода COVID-19 приводит к истощению энергетического потенциала клеток врожденного иммунитета, о чем можно судить по концентрации АТФ (Рисунок 5) и достоверно сниженных фагоцитарных показателях в остром периоде и периоде реконвалесценции у пациентов не зависимо от тяжести перенесенного заболевания.

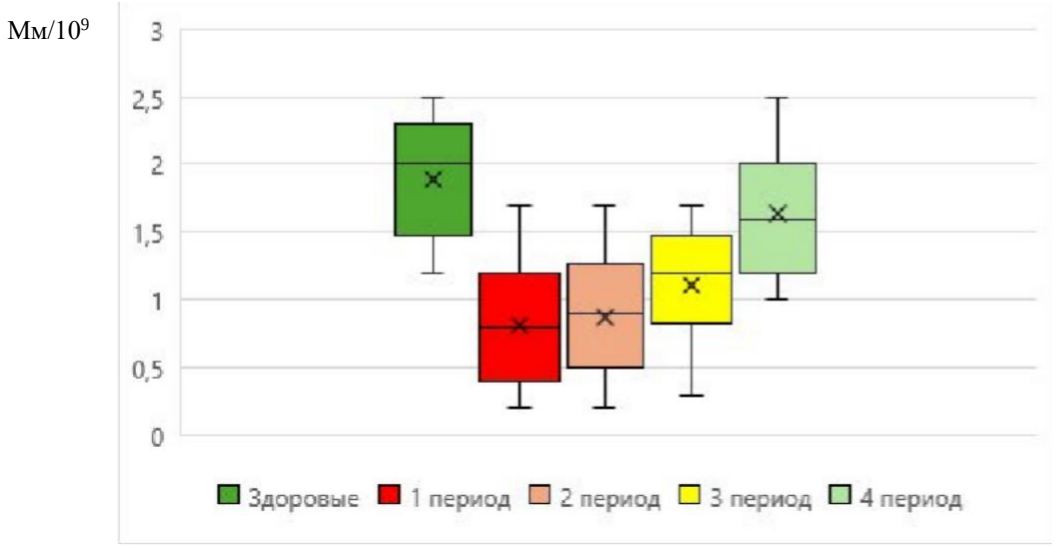


Рисунок 5 – Динамика уровня АТФ в зависимости от периода инфекционного процесса

Анализ уровня АТФ в нейтрофилах в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС с использованием U-критерия Манна – Уитни статистически более низкие значения изучаемого показателя в группе реконвалесцентов с ПКС по сравнению с группой без ПКС, что характеризует истощение энергетических запасов в фагоцитирующих клетках при развитии у реконвалесцентов ПКС.

Показатели фагоцитоза. Наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарного числа, фагоцитарного индекса, эффективности внутриклеточного киллинга), более выраженное у больных, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции COVID-19. Изученные показатели не приходили к норме и через 4–5 недель от начала заболевания, несмотря на проводимые мероприятия в реабилитационном отделении, что, по-видимому, также характеризовало развитие лонг-ковида.

Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран у пациентов в различных периодах коронавирусной инфекции COVID-19 (МДА, ЦП, каталаза эритроцитов, нитрат/нитриты, АОА плазмы, ИЦМ)

В результате проведенных исследований было обнаружено, что уровень МДА в сыворотке крови, как показателя активности прооксидантной системы у обследованных пациентов в среднем был достоверно выше уровня МДА у здоровых в периоде разгара заболевания (3,1 [2,7; 3,5] мкмоль/л, $p < 0,001$). Максимальные цифры МДА регистрировались у больных с тяжелым течением COVID-19. Нормализация МДА у среднетяжелых пациентов происходила в периоде 4–5 недель от начала острого периода

коронавирусной инфекции COVID-19, а у больных с тяжелым течением – нормализации уровня МДА не происходило и в период 12–13 недель от начала заболевания.

Анализ уровня МДА в зависимости от наличия у реконвалесцентов постковидного синдрома с использованием U-критерия Манна – Уитни показал более высокие значения МДА в группе реконвалесцентов с ПКС по сравнению с группой без ПКС ($p = 0,019$), а анализ уровня церулоплазмина и ИЦМ с использованием критерия Бруннера – Мюнцеля – статистически значимое снижение ЦП ($p = 0,020$) и ИЦМ ($p < 0,001$) в группе реконвалесцентов с ПКС.

Для оценки антиоксидантной защиты у наблюдаемых больных определяли уровень церулоплазмина (ЦП), каталазы эритроцитов, нитрат/нитритов и АОА плазмы крови. У всех пациентов в остром периоде наблюдалось максимальное снижение уровня ЦП (300 [276; 315] мг/л, $p < 0,001$) и АОА (39,0 [34,6; 44,6], $p < 0,001$), как показателей антиоксидантной системы с возвращением к норме у среднетяжелых больных в периоде 4–5 недель, а у тяжелых – в периоде 12–13 недель от начала заболевания.

Фермент каталаза в гемолизатах эритроцитов повышался в остром периоде (59,0 [54,3; 65,0] ммоль/мин.л, $p < 0,001$), что было более выражено у тяжелых пациентов. У среднетяжелых больных нормализация этого происходила в периоде 4–5 недель от начала заболевания, у тяжелых – до 6 месяцев от начала острого периода.

Нитрат-нитриты в плазме крови, антиоксидантная емкость плазмы крови пациентов с COVID-19 в периоде реконвалесценции демонстрируют общий провоспалительный характер изменений в организме больных, сохраняющийся длительное время. Концентрация нитрат-нитритов была максимально высокой в остром периоде заболевания (38,7 [32,2; 44,0] мкм, $p < 0,001$) и возвращалась к показателю у здоровых в периоде 12–13 недель от начала заболевания.

Для более полной оценки баланса про- и антиоксидантных ферментов в остром и постковидном периодах у обследованных больных, мы ввели интегральный показатель ИЦМ (индекс церулоплазмин / малоновый диальдегид). Этот показатель характеризует нарушение баланса ферментов, участвующих в процессах перекисного окисления липидов биологических мембран. Изучаемый показатель в остром периоде был достоверно ниже показателя у здоровых (103 [64,3; 132,4] ед., $p < 0,001$) и восстанавливался лишь в периоде 12–13 недель от начала заболевания (Рисунок 6).

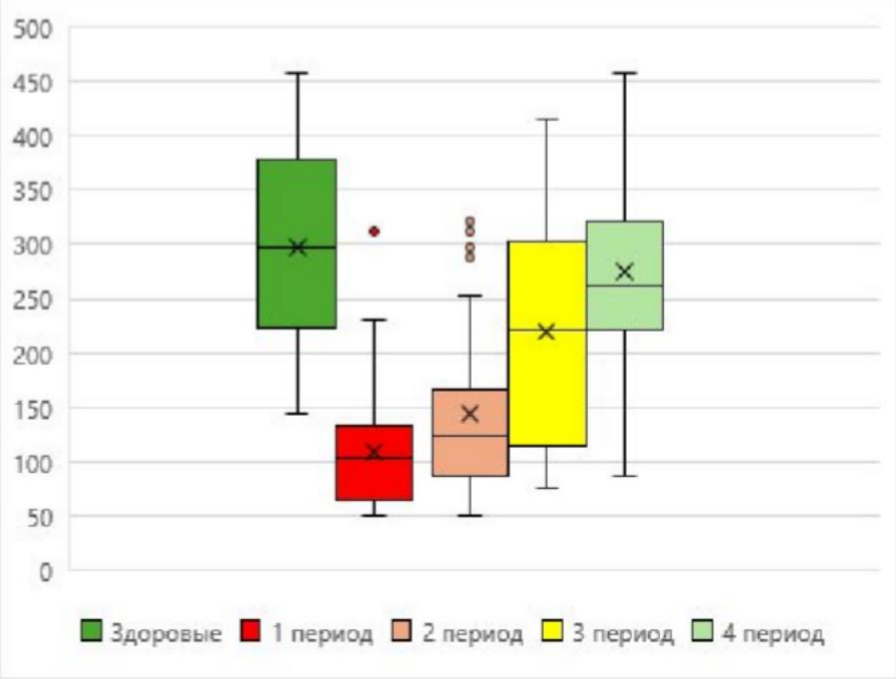


Рисунок 6 – Динамика индекса церулоплазмин / малоновый диальдегид в зависимости от периода инфекционного процесса (ед.)

Зависимости уровня каталазы эритроцитов, нитрат-нитритов и АОА от наличия у реконвалесцентов ПКС установить не удалось.

Для подтверждения полученных выводов была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития постковидного синдрома в зависимости от уровней каталазы эритроцитов, МДА, нитрат-нитрита, АОА, ЦП, ИЦМ методом бинарной логистической регрессии. По данным прогностической модели (ОШ; 95%-й ДИ) наибольшее положительное влияние на возможность развития ПКС оказывает уровень МДА, а наибольшее отрицательное – уровень ЦП и ИЦМ.

Также была проанализирована чувствительность и специфичность изученных показателей ПОЛ у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия постковидного синдрома при помощи ROC–анализа с расчетом AUC (Рисунок 7).

ROC-анализ показал, что наиболее эффективными предсказателями развития ПКС являются такие показатели, как уровень ЦП (AUC = 0,684) и ИЦМ (AUC = 0,701) – высокая статистическая значимость ($p < 0,001$) и баланс между чувствительностью и специфичностью, а наименее эффективные – каталаза эритроцитов (AUC = 0,549), нитрат-нитриты (AUC = 0,537) и АОА (AUC = 0,524) – низкие значения AUC и отсутствие статистической значимости.

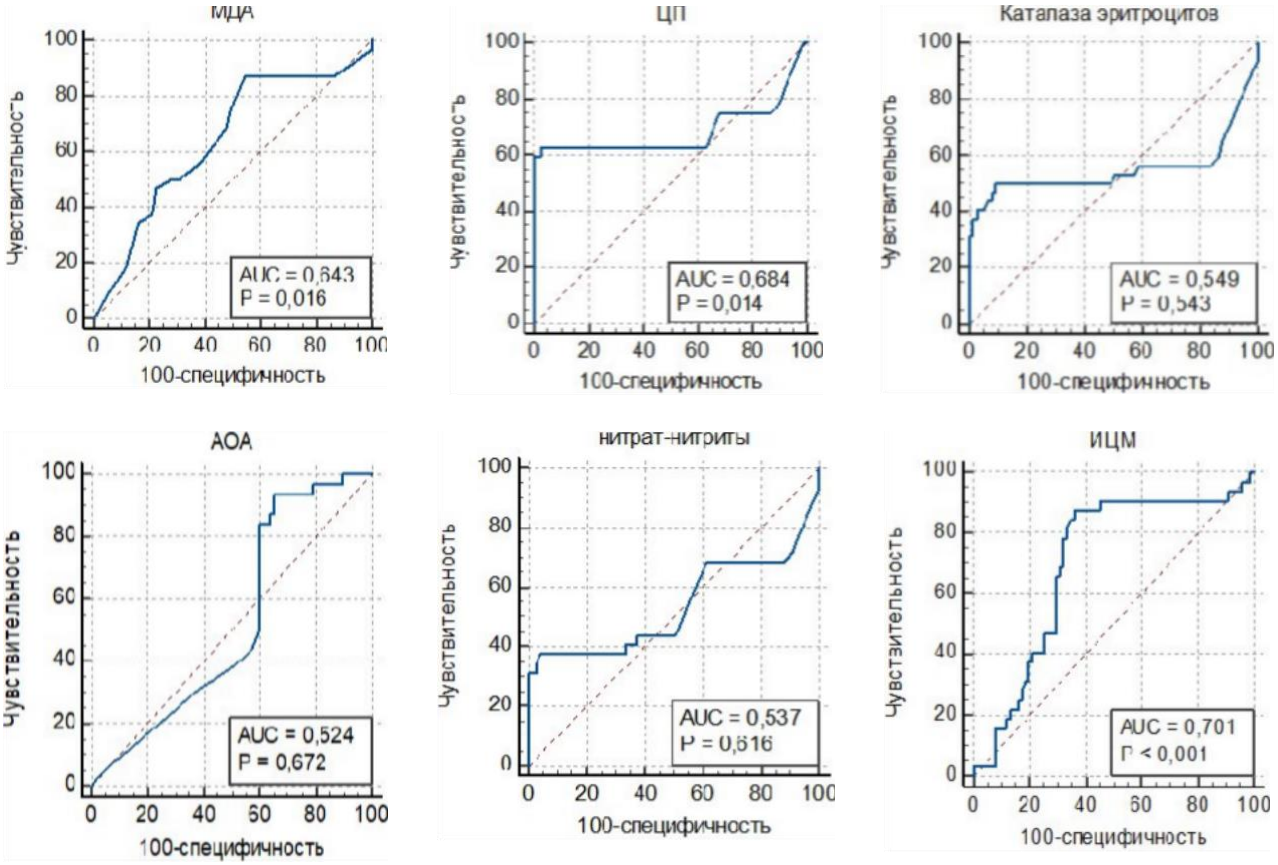


Рисунок 7– ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровней показателей ПОЛ и развития ПКС

Проведенная оценка изученных показателей ПОЛ обосновывает необходимость использования интегрального показателя ИЦМ для характеристики вероятности развития ПКС (Таблица 4).

Таблица 4 – Прогностическая ценность уровня показателей ПОЛ в выявлении ПКС

Показатели	*AUC (95%-й ДИ)*	*Чувствительность*	*Специфичность*	*Индекс Юдена*	*p-значение*
МДА	0,643	87,50	45,33	0,3283	< 0,016*
Каталаза эритроцитов	0,549	50,01	90,67	0,4067	0,543
АОА	0,524	93,75	34,67	0,2842	0,672
Нитрат-нитриты	0,537	37,50	96,00	0,3350	0,6164
ЦП	0,684	62,50	97,33	0,5983	< 0,001*
ИЦМ	0,701	87,50	64,01	0,5150	< 0,001*

Итак, наблюдавшийся нами дисбаланс прооксидантной системы и антиоксидантной защиты свидетельствует о нарушении равновесия этих систем с накоплением токсических форм свободных радикалов и реактивных метаболитов при новой коронавирусной инфекции, зависящее от периода заболевания и тяжести патологического процесса. Выявленные изменения подтверждают предположение о том,

что при коронавирусной инфекции COVID-19 нарушается баланс про- и антиоксидантных систем с восстановлением в течение 6 месяцев от начала заболевания.

Клинико-микробиологические и иммунологические показатели состояния слизистых оболочек ороназофарингеальной области у пациентов с постковидным синдромом

Было обследовано 3 группы пациентов: 1) 1-я группа – реконвалесценты коронавирусной инфекции COVID-19 с ПКС, с явлениями острого фарингита и/или острого верхнечелюстного синусита (35 человек, 19 женщин, 16 мужчин, в возрасте от 30–68 лет); 2-я группа – реконвалесценты коронавирусной инфекции COVID-19 с проявлениями ПКС без патологии ЛОР-органов (35 больных, 18 женщин, 17 мужчин в возрасте от 30–67 лет); 3-я группа – пациенты Лор-кабинета амбулаторно-поликлинического отделения Городской клинической больницы № 1 г. Нальчика, не имевшие в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19 с явлениями острого ринофарингита и/или острого верхнечелюстного синусита (35 человек, из них 16 женщин, 19 мужчин, в возрасте от 30 до 65 лет).

У реконвалесцентов с ПКС могут оставаться жалобы на нарушение обоняния, вкуса, дисфонию, шум в ушах. Однако наиболее часто реконвалесценты жаловались на сухость слизистых. Длительно сохраняющаяся сухость слизистых оболочек приводит к снижению защиты тканей как от экзогенной, так и от условно-патогенной эндогенной микрофлоры и способствует развитию воспалительных осложнений помимо других возможных причин в виде длительно сохраняющегося локального и системного иммунодефицитного состояния. Полученные нами данные свидетельствуют о превалирующем представительстве штаммов золотистого стафилококка, как у пациентов с инфекционными заболеваниями ЛОР-органов в момент обследования, так и без клинических симптомов воспалительных заболеваний ороназофарингеальной области. Достаточно высокая частота выявления дрожжеподобных грибов в зеве и носовых ходах пациентов во всех исследованных группах подтверждает данные о длительно сохраняющемся состоянии дисбиоза у пациентов с ПКС, что приводит к высокому риску развития ЛОР-патологии (Рисунок 8).

Основным иммуноглобулином в гуморальной защите слизистых оболочек является sIgA. При оценке концентрации sIgA в слюне и в материале фарингеального соскоба выявлено, что в группах пациентов с ПКС уровень sIgA независимо от наличия или отсутствия острых форм бактериальных инфекций был достоверно ниже нормальных

показателей ($p < 0,05$) в отличие от группы с патологией ЛОР-органов без COVID-19 в анамнезе. То есть в ответ на присутствие патогенных и условно-патогенных бактерий и их активизацию, гуморальный иммунитет слизистых оболочек был снижен, что является свидетельством локального иммунодефицитного состояния.

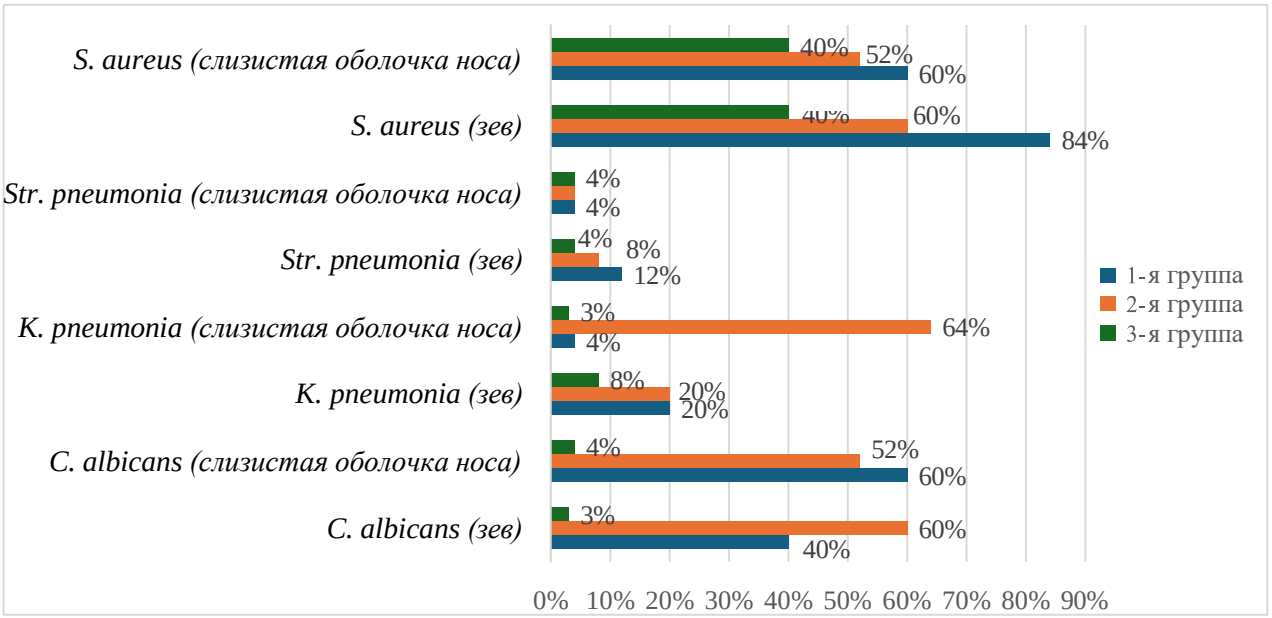


Рисунок 8 – Частота выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры на слизистых оболочках носа и зева у трех групп

Локальный цитокиновый статус слизистых оболочек также продемонстрировал иммунодефицитное состояние локального иммунитета: ИЛ-1β на слизистой оболочке зева и носовых пазух был несколько выше или приближался к нормальным значениям, но был значительно ниже, чем в группе пациентов с ЛОР-патологией без перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе. Уровень ИЛ-10 на слизистых оболочках носа и зева оказался ниже нормальных показателей у реконвалесцентов с ПКС и у пациентов без COVID-19 в анамнезе. То есть, несмотря на наличие острого синусита и/или фарингита, и в отличие от показателей пациентов, имеющих подобную бактериальную патологию, но не имеющих в анамнезе данных о перенесенной новой коронавирусной инфекции, ответа организма в виде повышения концентраций ИЛ-1β или ИЛ-10 не выявлено. Это в общем подтверждает предварительное заключение о наличии сниженного защитного потенциала тканей ороназофарингеальной области у больных, перенесших коронавирусную инфекцию. Так как ИЛ-1β продуцируется различными клеточными элементами и задействован в противомикробном ответе всего организма и слизистых оболочек в отдельности, отсутствие адекватной реакции цитокинового каскада у пациентов с ПКС может расцениваться как один из факторов риска развития ЛОР-

патологии. У пациентов первых двух групп, имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19 было обнаружено снижение уровня лизоцима в слюне. Полученные результаты свидетельствуют о наличии локального иммунодефицитного состояния у реконвалесцентов COVID-19 с развившимся ПКС.

Локальный иммунный статус пародонта пациентов с постковидным синдромом

Для изучения локального иммунного статуса пародонта было обследовано 2 группы пациентов: 1-я – 35 реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 (20 женщин, 15 мужчин от 29 до 65 лет) с развившимся ПКС с явлениями пародонтита и 2-я-пациенты с впервые выявленным пародонтитом без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе – 35 человек (19 женщин и 16 мужчин того же возраста, что и первая группа). В контрольную группу входило 25 условно здоровых лиц без коронавирусной инфекции в анамнезе, сопоставимых по возрасту и полу с предыдущими группами, не предъявляющих жалоб и не имеющих видимых клинических проявлений воспалительных заболеваний пародонта. Пародонтит после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 имеет свои клинико-лабораторные особенности. Достоверно повышенные CPITN и PMA, а также значения MMP-8, нитрат-нитритов и ИЛ-6 при пародонтите после перенесенной коронавирусной инфекции являются возможной причиной развития более значимого местного воспаления и могут привести к ряду отдаленных последствий и осложнений (Таблица 5).

Таблица 5 – Стоматологические индексы CPITN, PMA у групп пациентов с пародонтитом

Группа обследованных	*Количество больных*	*Изученный показатель*	
		CPITN, баллов	PMA, %
Группа 1	35	4,2 [3,7; 4,5][1,2]	50,0 [47,0; 56,0][1,2]
Группа 2	35	3,2[2,9; 3,5][1]	38,0 [33,0; 41,0][1]
Контрольная группа	25	0,5 [0,4; 1,0]	10,0 [8; 11]
Примечание – [1] – $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых; [2] – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.			

При оценке локальных воспалительных биомаркеров был отмечен достоверно более высокий уровень ИЛ-6 в десневых карманах у пациентов с пародонтитом и COVID-19 в анамнезе ($p < 0,05$). Известно, что при пародонтите происходит высвобождение провоспалительных цитокинов из пародонтальных тканей в кровоток, что увеличивает системную воспалительную нагрузку, а также может активировать фазу острого

воспаления в печени. Биологическим маркером, обусловливающим тяжесть воспаления пародонта и риски поражения сердечно-сосудистой системы, является матриксная металлопротеиназа-8 (ММР-8). Ранее отмечено, что именно комбинация ММР-8 и ИЛ-6 является наиболее информативным диагностическим критерием воспалительного ответа при пародонтите. Показатели ММР-8 и нитрат-нитритов у пациентов в первых двух группах оказались значительно выше показателей здоровых ($p < 0,05$). Установлена достоверная разница по концентрациям ММР-8 между пациентами с пародонтитом с перенесенным COVID-19 и больными с заболеваниями пародонта без эпизода COVID-19 в анамнезе – у пациентов 1 группы значения этого показателя были достоверно выше, чем у 2-й и контрольной групп ($p < 0,05$). В обратном соответствии с уровнем провоспалительных маркеров, концентрацией нитрат-нитритов изменялась АОА пародонта. Повышенный окислительный стресс – один из основных факторов патогенеза пародонтита. Общая АОА пародонта была снижена у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями десен, что было более выражено в группе реконвалесцентов с COVID-19 в анамнезе.

Показатели физического и психоэмоционального статуса и уровень катехоламинов в моче больных с постковидным синдромом

Были обследованы 60 пациентов с развившимся ПКС после острого периода заболевания (9 [15%] мужчин и 51 [85%] женщин), для сравнения была взята группа контроля: 30 пациентов (5 [16,7%] мужчин и 25 [83,3%] женщин). Группы были сопоставимы по возрасту (от 18 до 75 лет), полу и степени тяжести перенесенной COVID-19, индексу массы тела, вакцинальному статусу. Доля пациентов с сопутствующей патологией, аллергическими заболеваниями и наличием курения не имела достоверных различий в двух группах.

По результатам лабораторных исследований в основной группе медиана уровня адреналина в суточной моче была значимо выше ($p = 0,025$). В основной группе показатели тревоги и депрессии, оцененные по валидированным шкалам (тест Спилбергера – Ханина, Шкала депрессии Бека, Госпитальная шкала тревоги и депрессии), были значимо выше. При оценке по Монреальской шкале когнитивных нарушений снижение показателя чаще наблюдалось у пациентов с ПКС, но эти изменения не были достоверными. Выявленное повышение уровня адреналина в суточной моче у пациентов с ПКС происходило параллельно нарушению психоэмоционального статуса, симптомам тревоги и депрессии,

оцененным по соответствующим шкалам, а также Монреальской шкале когнитивных нарушений. Это доказывает необходимость оценки уровня катехоламинов у пациентов с ПКС, поскольку представляется возможным использовать уровень адреналина в суточной моче 9,5 мкг/сут и выше как критерий диагностирования ПКС у взрослых пациентов, перенесших COVID-19.

Был оценен вклад перенесенного COVID-19 в снижение качества жизни (КЖ) (уровня здоровья) или работоспособности (РСП). У реконвалесцентов с ПКС отмечали существенное снижение качества жизни (КЖ) у 32 (53,3%) пациентов и незначительное снижение у 23 (38,3%) (Рисунок 9).

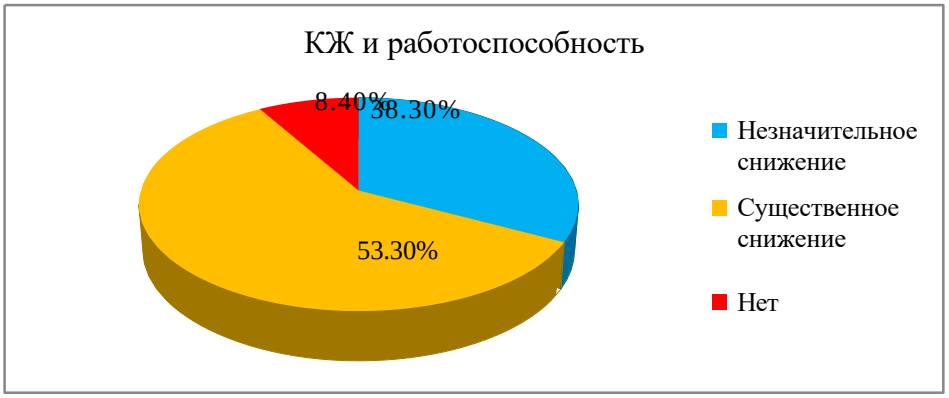


Рисунок 9 – Снижение КЖ и работоспособности

Некоторые клинико-лабораторные предикторы развития постковидного синдрома

Для выявления иммунологических факторов риска развития ПКС мы использовали метод расчета отношения шансов, в ходе которого мы выяснили, что предикторами развития ПКС может являться отсутствие нормализации таких показателей, как ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЦМ в периоде 4–5 недель от начала коронавирусной инфекции COVID-19. Кроме того, такие факторы, как наличие тяжелого течения заболевания в остром периоде, аносмия, дисгевзия, депрессия и повышенная личностная тревожность, повышенные показатели адреналина в моче в периоде поздней реконвалесценции также указывают на наличие у реконвалесцентов ПКС.

Учитывая выявленные закономерности клинических проявлений, доказанных лабораторных маркеров ПКС, полученные характеристики ПКС по валидизированным шкалам, нами был разработан тест оценки ПКС в баллах, произвольно названный ХАНАМИ 2. В этот тест входит 13 различных клинических и иммунологических параметров. Каждому параметру присуждался 1 балл. Медиана суммы баллов в основной

группе (реконвалесценты с ПКС) составила 6,00 [5,00; 8,00], в группе контроля (здоровые) 2,00 [1,0; 4,00], различия показателей статистически значимы (p < 0,001*), был использован ROC-анализ для определения порогового значения. При оценке зависимости вероятности ПКС от оценки по тесту ХАНАМИ-2 площадь под ROC-кривой составила 0,933 с 95%-м ДИ 0,895–0,975. Полученная модель была статистически значимой (p < 0,001). Пороговое значение составило 5 балов. ПКС прогнозировался при значении оценки по тесту ХАНАМИ-2 выше данной величины или равном ей. Оптимальный порог (> 5) обеспечивает баланс между чувствительностью (74,14%) и специфичностью (93,33%). Проведенный ROC–анализ подтвердил, что тест ХАНАМИ-2 демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении ПКС.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

Несмотря на аналогичные принципы терапии при коронавирусной инфекции COVID-19 различной степени тяжести, все же очевидны отличия.

Так, у тяжелых больных чаще применялись следующие виды терапии: респираторная поддержка, гормонотерапия, антибиотикотерапия, назначение комбинированных схем антибиотиков. Чаще применялась таргетная терапия, повторное введение таргетов, чаще назначались антикоагулянты. Противовирусная терапия фавипиравиром проводилось примерно у одинакового процента пациентов с тяжелой и среднетяжелой формами. А симптоматическая терапия назначалась всем больным. Несмотря на проводимое комплексное лечение коронавирусной инфекции COVID-19 (таргетная, противовоспалительная терапия, антибиотики, антикоагулянты и др.) 15 человек с тяжелым течением заболевания умерли от развившихся осложнений: ТЭЛА, ОРДС, сепсис. Течение инфекционного процесса зависит от многих факторов, в том числе от индивидуальных свойств макроорганизма, фоновых заболеваний и иммунитета. Видимо, эти факторы сыграли ключевую роль в исходе заболевания в этой группе больных. После окончания острой фазы многие пациенты нуждаются в проведении специальной реабилитации с целью улучшения дыхания, функционального и когнитивного восстановления нарушенных функций, уменьшения вероятности инвалидизации и улучшения качества жизни. С учетом анализа всех данных планировались индивидуальные реабилитационные программы, которые включали медикаментозную реабилитацию, физиотерапевтическую реабилитацию, ЛФК, массаж.

У большинства пациентов имелась смешанная форма ПКС, когда на фоне наиболее частой астеновегетативной и психоневрологической форм наблюдались симптомы поражения и других органов и систем. В программу реабилитации у всех пациентов включали, в зависимости от состояния пациента, физиотерапию, лечебный массаж, гимнастику, дыхательные упражнения, медикаментозные методы и другие общеукрепляющие процедуры.

Из методов физической реабилитации чаще использовали такие, как лечебная физкультура, ингаляции, электрофорез и дыхательную гимнастику. Кроме методов физической реабилитации пациентам назначались лекарственные препараты в соответствии с преимущественным поражением органов и систем. Проводились стандартные реабилитационные мероприятия, которые были направлены на продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена, дренажноӣ функции бронхов, улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах легочной паренхимы, профилактику возникновения ателектазов, спаечного процесса, коррекцию мышечной астенизации, преодолению стресса, беспокойства, депрессии, нормализацию сна. Медикаментозная терапия состояла в коррекции свертывающей системы, уровня глюкозы крови, витаминотерапии, сосудистой терапии. Всем больным назначали ЛФК, дыхательную гимнастику. 68 больных (17,4%) получали щелочные ингаляции. Антибактериальную терапию получали 47 пациентов (28,3%). Кроме того, по показаниям назначались мочегонные (фуросемид, верошпирон), гипотензивные средства, тромбо АСС, эликвис, атаракс, глицин, амитриптилин, витамины и так далее. В более позднем периоде реконвалесценции пациенты получали тот же набор методов терапии, что и в раннем. Однако одни методы применялись с той же частотой, другие реже. Все больные были выписаны с улучшением состояния. 45 больных с ПКС в качестве антиоксидантной иммуномодулирующей терапии получали аминодигидрофталазиндион натрия, который назначался в комплексной терапии.

В связи с тем, что в периоде ранней реконвалесценции коронавирусной инфекции (4–12 недель от начала заболевания) у большинства пациентов не происходит нормализации клинического состояния, а также показателей цитокинового и свободно-радикального баланса, что, в том числе, вероятно способствует развитию ПКС, необходимо назначение препаратов, оказывающих антиоксидантное,

иммуномодулирующее действие. Полученный результат проведенного исследования доказывает клиническую (Таблица 6) и патогенетическую эффективность использованного в данной работе препарата, назначаемого по следующей схеме: 5 инъекций по 100 мг в/м ежедневно, затем 5 инъекций в той же дозировке через день.

Таблица 6 – Сравнение симптомов у пациентов 1 группы наблюдения (базисная терапия) и 2 группы наблюдения (базисная терапия+ аминодигидрофталазиндион натрия)

Симптомы	*Группы наблюдения (количество больных)*	*1-я группа, n (%)*	*2-я группа, n (%)*	*p между гр. 1 и гр. 2*
Усталость, слабость	Начало наблюдения, 45 (100%)	43 (96%)	42 (93%)	0,65
	Через 15 дней, 45 (100%)	37 (82%)	24 (53)%	< 0,001*
P в одной группе между периодами наблюдения		0,04	< 0,001*	
Одышка	Начало наблюдения, 45 (100%)	34 (76%)	32 (71%)	0,63
	Через 15 дней, 45 (100%)	30 (67%)	17 (38%)	0,01*
P в одной группе между периодами наблюдения		0,35	0,001*	
Боль в грудной клетке	Начало наблюдения, 45 (100%)	14 (31%)	13 (29%)	0,82
	Через 15 дней, 45 (100%)	11 (24%)	5 (11%)	0,01*
P в одной группе между периодами наблюдения		0,48	0,04*	
Кашель	Начало наблюдения, 45 (100%)	16 (36%)	15 (33%)	0,82
	Через 15 дней, 45 (100%)	13 (29%)	5 (11,1%)	0,04*
P в одной группе между периодами наблюдения		0,50	0,049*	
Головная боль	Начало наблюдения, 45 (100%)	15 (33%)	13 (20%)	0,65
	Через 15 дней, 45 (100%)	16 (36%)	4 (8,9%)	0,03*
P в одной группе между периодами наблюдения		0,82	0,02*	
Головокружение	Начало наблюдения, 45 (100%)	13 (29%)	14 (21%)	0,82
	Через 15 дней, 45 (100%)	9 (20%)	6 (13,3%)	0,58
P в одной группе между периодами наблюдения		0,33	0,04*	
Боль в суставах и мышцах	Начало наблюдения, 45 (100%)	24 (53%)	25 (56%)	0,83
	Через 15 дней, 45 (100%)	22 (49%)	14 (32%)	0,04*
P в одной группе между периодами наблюдения		0,67	0,02*	
Примечание – * – статистически значимые различия при p < 0,05.				

Иммуномодулирующий, антиоксидантный препарат аминодигидрофтала-зиндион натрия может быть рекомендован к применению для терапии реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в периоде 4–12 недель от начала заболевания с целью более быстрой нормализации их клинического состояния, а также нормализации показателей цитокинового баланса и перекисного окисления липидов биологических мембран, что может являться профилактикой развития ПКС у этой категории пациентов.

С учетом вышеизложенного нами был разработан алгоритм ведения пациентов в периоде реконвалесценции (Рисунок 10).

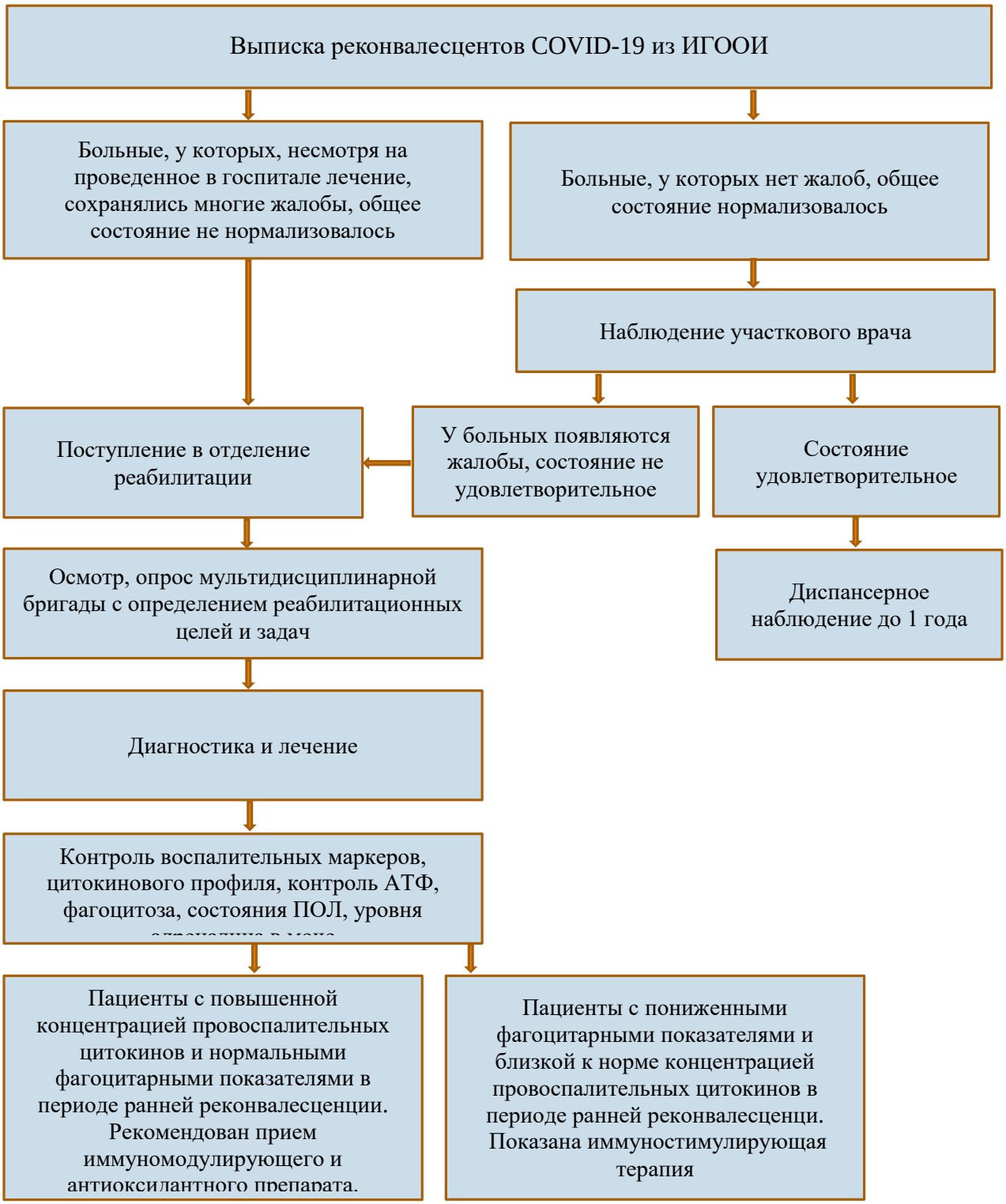


Рисунок 10– Алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19

После выписки из ИГООИ выздоровевшие больные, у которых нет жалоб и общее состояние нормализовалось направляются под наблюдение участкового терапевта. Они остаются под диспансерным наблюдением в течение 1 года.

Реконвалесценты с остаточными явлениями, с сохраняющимися или вновь появившимися жалобами, ухудшением самочувствия направляются в отделение

реабилитации на долечивание. В отделении реабилитации они осматриваются и опрашиваются мультидисциплинарной бригады с определением реабилитационных целей и задач, затем проводится диагностика состояния пациентов и их лечение в соответствии с поставленными реабилитационными целями и задачами.

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде COVID-19 преобладают женщины 41–70 лет. Тяжёлое течение ассоциировано с возрастом > 50 лет, коморбидностью и поздней госпитализацией. Патогномоничные симптомы COVID-19 – затяжная лихорадка (более 3 суток, 91,3%), аносмия/гипосмия (80,6%), потеря вкуса (44,6%), стойкая астения и одышка (100% и 88,3% соответственно), в отличие от гриппа, для которого типичны боли при движении глаз, гиперемия и петехии на нёбе. COVID-19 чаще осложняется ОРДС, миокардитами, ТЭЛА и сепсисом; летальность составила 3%, основные причины смерти – ОРДС (40%) и ТЭЛА (33%).

2. Постковидный синдром сформировался у 33% реконвалесцентов, преимущественно после тяжёлого течения COVID-19, с поражением лёгких > 40% и ДН 2–3-й степени. Предложена классификация ПКС по тяжести (лёгкая, средняя, тяжёлая, крайне тяжёлая) и клиническим вариантам (висцеральный, костно-суставной, психоневрологический, смешанный, а также реже встречающиеся – ороназофарингеальный и пародонтальный). У большинства (63%) течение среднетяжёлое, преобладают астеновегетативные, респираторные, кардиальные и психоневрологические проявления. Симптоматика носит преимущественно функциональный характер и более выражена у пациентов с тяжёлой формой в анамнезе.

3. В остром периоде COVID-19 регистрируется максимальное повышение всех изученных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-10, ИФН-γ); нормализация наступает к 12–24 неделям и зависит от тяжести. Предикторами ПКС являются стойкое повышение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и снижение ИФН-γ (AUC 0,745–0,793, $p < 0,001$). ИЛ-1β, ИЛ-10 и ИЛ-17А прогностической значимости не имеют.

4. Для тяжёлого течения характерны лимфопения ($1,7 \times 10^9$/л) на фоне нейтрофилеза ($4,6 \times 10^9$/л) и снижение АТФ в нейтрофилах (0,8 мМ/10^9) с угнетением фагоцитарного индекса, числа и эффективности внутриклеточного киллинга. В группе ПКС сохраняются лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения и низкий уровень АТФ. Эти изменения коррелируют с риском бактериальных осложнений.

5. У больных COVID-19 выявлена активация прооксидантной системы (рост МДА, каталазы, нитрат-нитритов) и недостаточность антиоксидантной защиты (снижение ЦП, АОА, интегрального индекса ИЦМ). Наиболее сильными предикторами ПКС служат низкий уровень ЦП (AUC = 0,684) и ИЦМ (AUC = 0,701, p < 0,001); каталаза, нитрат-нитриты и АОА прогностически малоинформативны.

6. У пациентов с постковидным синдромом часто регистрируются инфекции ЛОР-органов с высокой частотой выявления *Candida albicans* и *S. aureus* (по 60%), снижением sIgA и лизоцима в слюне и фарингеальном локусе, а также отсутствием адекватного локального цитокинового ответа (ИЛ-1β, ИЛ-10), что расценивается как локальный иммунодефицит. При пародонтите на фоне постковидного синдрома повышены ММР-8, нитрат-нитриты, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17А и снижена антиоксидантная активность; выявлена сильная корреляция между ИЛ-6 и индексами тяжести пародонтита CPITN (r = 0,970) и PMA (r = 0,740).

7. Для постковидного синдрома характерны достоверное повышение тревожности, депрессии (по валидизированным шкалам) и уровня адреналина в суточной моче (медиана 9,25 мкг/сут, p = 0,026). На основе клинико-лабораторных предикторов разработан тест ХАНАМИ-2 (13 параметров, порог ≥ 5 баллов), обладающий высокой диагностической точностью (AUC = 0,933, чувствительность 74,1%, специфичность 93,3%).

8. Лечение пациентов в остром периоде зависит от тяжести течения инфекционного процесса: у тяжёлых пациентов чаще применяются респираторная поддержка, комбинированные антибиотики, таргетная терапия (нередко повторно) и фавипиравир. В периоде ранней реконвалесценции выделены две группы иммунологического реагирования: большинство (70–80%) имеют стойкое повышение провоспалительных цитокинов и снижение ИЦМ при нормальных показателях фагоцитоза – им показан антиоксидантный и иммуномодулирующий препарат аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит®), который ускоряет нормализацию клинического и иммунологического статуса. 20–30% пациентов с низкими фагоцитарными показателями и нормальными цитокинами нуждается в иммуностимулирующей терапии. Разработан алгоритм ведения реконвалесцентов, включающий мониторинг цитокинов, ПОЛ, фагоцитоза и выбор терапии в зависимости от типа иммунологического реагирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Отсутствие клинического и иммунологического выздоровления большей части больных после острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 свидетельствует о недостаточности применяемых комплексных реабилитационных мер, необходимости мониторинга состояния пациентов после выписки из госпиталя, применения эффективных методов восстановления физического и психоэмоционального статуса.

2. Необходимо учитывать, что предикторами развития постковидного синдрома может являться, в том числе, и отсутствие нормализации иммунологических показателей (ИЛ-6 и ИЛ-8, ИЦМ) в периоде реконвалесценции перед выпиской из госпиталя и в периоде 4–12 недель от начала заболевания.

3. Больным с повышенными значениями цитокинов и сниженным уровнем АТФ и ЭВК в периоде 4–12 недель от начала коронавирусной инфекции COVID-19 рекомендован иммуномодулирующий, антиоксидантный препарат аминодигидрофталазиндион натрия по схеме: всего 10 инъекций препарата – 5 по 100 мг в/м ежедневно, затем по 100 мг через день.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: продолжить наблюдение за реконвалесцентами COVID-19 и изучение показателей иммунного статуса у больных с ПКС в период более 6 месяцев от начала заболевания с выработкой дальнейшего алгоритма наблюдения за реконвалесцентами COVID-19 в более поздние сроки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маржохова, А. Р. Клинико-лабораторная характеристика острых респираторных вирусных инфекций по данным инфекционного стационара г. Нальчика / А. Р. Маржохова, А А. Плоскирева, Л. Э. Балагова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 133.

2. Маржохова, А. Р. Сравнительная характеристика осложнений, развившихся у больных острыми респираторно-вирусными инфекциями и гриппом / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова, М. Ю. Маржохова // Материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 7–9 сентября 2020. Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика – С. 146.

3. Маржохова, А. Р. Характеристика больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV-2, по данным

реанимационного отделения госпиталя № 1 г. Нальчика / А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 37–42.

4. Маржохова, А. Р. Характеристика больных коронавирусной инфекцией, лечившихся в госпитале особо опасных инфекций № 1 г. Нальчика в 2021 году / М. Ю. Маржохова, А. Р. Маржохова, З. А. Шомахова // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XIII ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 24–26 мая 2021). – Москва, 2021. – С. 107.

5. Маржохова, А. Р. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова, С. В. Николаева, А. Р. Маржохова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 103–111.

6. Маржохова, А. Р. Анализ ранее болевших и вакцинированных среди пациентов госпиталя особо опасных болезней Минздрава КБР / А. Р. Маржохова, Л. Э Балагова, З. Ф. Хараева // Trends in the development of practice and science: материалы XV международной научно-практической конференции (Осло, Норвегия, 28–31 декабря 2021). – Осло, 2021. – С. 189–191.

7. Маржохова, А. Р. Клинические случаи осложненного дивертикулита на фоне тяжелого течения COVID-19 / Н. Ю. Пшеничная, Ж. Б. Понежева, А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, №11. – С. 1315–1319.

8. Маржохова, А. Р. Характеристика психосоматического состояния и лабораторные показатели у пациентов в постковидном периоде / А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, М. Ю. Маржохова, З. А. Шомахова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т.20, № 4. – С. 34-40.

9. Маржохова, А. Р. Клиническое наблюдение пациентки с COVID-19 на фоне впервые выявленной ВИЧ-инфекции / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова, З. Ф. Хараева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6 (часть 1). – С.176.

10. Маржохова, А. Р. Особенности клинического течения, наиболее часто встречающиеся осложнения и причины смерти у пациентов с COVID-19 по данным госпиталя № 1 г. Нальчика за 2020 / А. Р. Маржохова, Л. Э Балагова, З. Ф Хараева [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – №1(42). – С. 11–15.

11. Маржохова, А. Р. Общая характеристика пациентов госпиталя № 1 г. Нальчика, больных коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2 / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 28–30 марта 2022). – Москва, 2022. – С. 108–109.

12. Маржохова, А. Р. Малоновый диальдегид как показатель тяжести патологического процесса у больных с COVID-19 / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова // Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии: международная научно-практическая конференция (Гомель, Белоруссия, 14–15 сентября 2022) // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 14.

13. Маржохова, А. Р. Зависимость показателей малонового диальдегида и

церулоплазмина в патогенезе COVID-19 / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова // Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций: международная научно-практическая конференция (Уфа, 27–28 октября 2022) // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 4, № 5. – С. 12–13.

14. Маржохова, А. Р. Опыт кислородно-гелиевой терапии у больных с COVID-19 / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова // Покровские чтения: материалы II интернет конференции по инфекционным болезням (Москва, 01–03 ноября 2022). – Москва, 2022. – С. 6–7.

15. Маржохова, А. Р. Балагова Л. Э. Терапевтические эффекты озонотерапии при лечении больных COVID-19 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, З. Э. Балагова // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 8–11 ноября 2022). – Сочи, 2022. – С. 22–23.

16. Маржохова, А. Р. Характеристика симптомов у реконвалесцентов COVID-19 в постковидном периоде / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Сборник материалов III Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 15–16 декабря 2022). – Санкт-Петербург, 2022. – С. 29–31.

17. Маржохова, А. Р. Наиболее значимые лабораторные показатели «цитокинового шторма» тяжелых больных COVID-19 / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова, М. Ю. Маржохова, З. Э. Балагова // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 7–8 февраля 2023). – Санкт-Петербург, 2023. – Т. 15, № 1. – С. 19.

18. Маржохова, А. Р. Локальный иммунный статус пародонта пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, Д. А. Эльгарова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 34. – С. 39–43.

19. Маржохова, А. Р. Внелегочные проявления новой коронавирусной инфекции / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 27–29 марта 2023). – Москва, 2023. – С. 140–141.

20. Маржохова, А. Р. Обзор. Генетическая детерминированность тяжелого течения COVID-19 / З. Ф. Хараева, А. Р. Маржохова, Д. В. Дегоева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 101–105.

21. Маржохова, А. Р. Кожные сыпи при COVID-19 / Л. Э Балагова, М. Ю. Маржохова, А. Р. Маржохова // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 27–29 марта 2023). – Москва, 2023. – С. 17–18.

22. Маржохова, А. Р. Дифференциальная диагностика острых респираторных инфекций в условиях смешанной циркуляции / А. Н. Турапова, Ж. Б. Понежева, А. Р. Маржохова [и др.] // Лечащий врач. – 2023. – Т. 26, № 4. – С. 57–63.

23. Маржохова, А. Р. Этиологическая структура острых респираторно-вирусных

инфекций по данным инфекционного стационара / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева // Молекулярная диагностика и биобезопасность: сборник трудов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023). – Москва, 2023. – С. 42–43.

24. Маржохова, А. Р. Клинические наблюдения больных COVID–19 на фоне ВИЧ–инфекции и обострения хронического герпеса / А. Р. Маржохова, М. В. Нагибина, Д. М. Мамхегова, Л. Э. Балагова. [и др.] // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 23–25 мая 2023) // Журнал инфектологии. Приложение 2. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 91–92.

25. Маржохова, А. Р. Микробный пейзаж назофарингеальной области реанимационных больных COVID-19 / М. В. Нагибина, Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова [и др.] // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 23–25 мая 2023) // Журнал инфектологии. Приложение 2. – 2023. – Т. 15, № 2. – С. 91.

26. Маржохова, А. Р. Эффективность плазмофереза при лечении COVID-19: механизм действия и перспективы применения / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, М. Ю. Маржохова // Сборник трудов 53-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицины» (Нальчик, 26.05.2023). – С. 98–103.

27. Маржохова, А. Р. Сравнительная характеристика острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и COVID-19 по данным инфекционного стационара г. Нальчика / А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, Ж. Б. Понежева, Л. Э. Балагова // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, №2. – С. 21–26.

28. Маржохова, А. Р. Лейкоцитарный индекс интоксикации как показатель тяжести патологического процесса у больных с COVID-19 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни, микробиология, иммунология: Международная научно-практическая конференция (Гомель, Белоруссия, 3–14 сентября 2023) // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 22.

29. Маржохова, А. Р. Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран у больных с COVID-19 / А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, Ж. Б. Понежева, Л. Э. Балагова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2023. – № 3. – С. 54–59.

30. Маржохова, А. Р. COVID-19 как фактор риска реактивации герпес zoster / Д. М. Мамхегова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева, Л. Э. Балагова // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 7–10 ноября 2023). – Сочи, 2023. – С. 148–149.

31. Маржохова, А. Р. Применение левилимаба при COVID-19 на основе клинической практики ГООИ №1 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, М.Х. Нагоева, Ж.Б. Понежева // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи,7–10 ноября 2023). – Сочи, 2023. – С. 20–21.

32. Маржохова, А. Р. Роль активной герпетической инфекции в формировании «цитокинового шторма», ассоциированного с SARS-CoV-2 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова,

Ж. Б. Понежева [и др.] // Покровские чтения: материалы III интернет-конференции по инфекционным болезням (Москва, 30–31 ноября 2023). – Москва, 2023. – С. 6.

33. Маржохова, А. Р. Особенности постковидного синдрома / А. Д. Музыка, Н. Т. Шапиева, А. Р. Маржохова [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург, 6–7 февраля 2024 // Инфектология, приложение 1. – Т. 16. – № 1. – С. 62-63.

34. Маржохова, А. Р. Иммунные показатели пациентов в разные периоды коронавирусной инфекции / А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева [и др.] // Лечащий врач. – 2024. – Т. 27. – № 4. – С. 77–84.

35. Маржохова, А. Р. Особенности течения постковидного синдрома, его влияние на качество жизни и некоторые показатели гемостаза и обмена катехоламинов / Х. Г. Омарова, А. Д. Музыка, А. Р. Маржохова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2024. – Т. 22. № 2. – С. 66–76.

36. Маржохова, А. Р. Иммунологические и микробиологические особенности слизистых ороназофарингеальной области пациентов с постковидным синдромом / А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, М. Ю. Маржохова, З. А. Шомахова // Лечащий врач. – 2024. – Т. 27. – № 5. – С. 71–76.

37. Маржохова, А. Р. Анализ смертности от коронавирусной инфекции COVID-19 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XVI Ежегодного 24 Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 25–27 марта 2024). – Москва, 2024. – С. 24–25.

38. Маржохова, А. Р. Лабораторная диагностика респираторных вирусов по данным инфекционного стационара в период COVID-19 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность: сборник трудов Конгресса с международным участием (Москва, 16–17 апреля 2024). – Москва, 2024. – С. 41–42.

39. Маржохова, А. Р. Воспаление пародонта у пациентов, перенесших COVID-19 в периоде реконвалесценции / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний: научно-практическая конференция молодых ученых, аспирантов и специалистов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, 29–30 мая 2024). – Москва, 2024. – С. 49–50.

40. Маржохова, А. Р. Инвазивный аспергиллез у больных с тяжелым течением COVID-19 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний: научно-практическая конференция молодых ученых, аспирантов и специалистов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, 29–30 мая 2024). – Москва, 2024. – С. 16–17.

41. Маржохова, А. Р. Глюкокортикостероиды при лечении пациентов с COVID-19 на фоне сахарного диабета / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Покровские чтения: IV Ежегодная конференция по инфекционным болезням (Москва, 01–02 ноября 2024). – Москва, 2024. – С. 8.

42. Маржохова, А. Р. Сочетанная инфекция ВИЧ и COVID-19 по данным госпиталя № 1

/ Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы XI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 5–18 ноября 2024). – Сочи, 2024. – С. 16–18.

43. Маржохова, А. Р. Бактериальные осложнения у больных COVID-19 / А. Р. Маржохова, Л. Э. Балагова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: сборник трудов XVI I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского (Москва, 24–26 марта 2025). – Москва, 2025. – С. 24–25.

44. Маржохова, А. Р. Некоторые иммунологические предикторы развития постковидного синдрома / А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, М. Ю. Маржохова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – Т. 70. – № 4. – С. 243–249.

45. Маржохова, А. Р. Постковидный синдром: причины развития, факторы риска, основные патогенетические механизмы и проявления (обзор) / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева // РМЖ. – 2025. – № 10. – С. 34–40.

46. Маржохова, А. Р. Выраженность лимфопении у умерших больных COVID-19 в зависимости от сроков госпитализации, наличия коморбидной патологии и степени воспаления легких на КТ / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, М. Ю. Маржохова, З. Э. Балагова // V Ежегодная конференция по инфекционным болезням, г. Москва, 27–28 октября 2025. Покровские чтения. – С. 11–12.

47. Маржохова, А. Р. Эффективность плазмафереза как метода детоксикации у больных с новой коронавирусной инфекцией / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2025. – Т. 14, № 2. – С. 272–280.

48. Маржохова, А. Р. Случай тромбоза мезентериальных сосудов как осложнение COVID-19 / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: XVIII научно-практическая конференция (Краснодар, 22–23 мая 2025). – Краснодар, 2025. – С. 21–23.

49. Маржохова, А. Р. Несахарное мочеизнурение у пациента с тяжелым течением COVID-19: клинический случай / Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, З. Ф. Хараева, Ж. Б. Понежева // Ж. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2025. – Т. 14. – № 2. – С. 281–287.

50. Маржохова, А. Р. Варианты клинического течения постковидного синдрома / А. В. Горелов, А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева // Инфекционные болезни. – 2026. – Т. 24. – № 2. – С. 38–45.

51. Маржохова, А. Р. К вопросу о классификации постковидного синдрома по тяжести/ А. Р. Маржохова // Сборник трудов XVIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского, г. Москва, 30 марта–1 апреля 2026. Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы – С. 110.

52. Маржохова, А. Р. Возможности коррекции иммунных нарушений у пациентов с COVID-19 в ранний период реконвалесценции / А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, Ж. Б. Понежева, З. Ф. Хараева // Эффективная фармакотерапия. – 2026. – Т. 24. – № 22. – С. 20–24.

53. Маржохова, А. Р. Динамика проявлений постковидного синдрома у

реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в течение 5 лет после перенесенного заболевания / А. Р. Маржохова, Л. М. Мурзаканова, З. Ф. Хараева [и др.] // Практическая медицина. – 2026. – Т. 24. –№ 4. – С. 107–114.

54. Маржохова А. Р. Прогностическая значимость интегрального индекса эндогенной интоксикации в периоде разгара как фактора риска развития смертельного исхода у больных COVID-19/ Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, М. Ю. Маржохова, Ж. Б. Понежева, З. Ф. Хараева, З. Э. Балагова.- Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023622743 от 10.08.2023.

55. Маржохова А. Р. Интегральный индекс накопления и выведения токсинов по результатам обследования тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по данным реанимационного отделения ГООИ № 1/ Л. Э. Балагова, А. Р. Маржохова, М. Ю. Маржохова, Ж. Б. Понежева, З. Ф. Хараева, З. Э. Балагова.- Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU № 2023623308 от 03.10.2023.

56. Маржохова А. Р. Клинико-лабораторные маркеры и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19/ Х. Г. Омарова, А. Р. Маржохова, А. Д. Музыка, М. П. Провоторова, М. Б. Глазов, П. В. Садофьев, В. В. Чекрыжов.- Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU № 2024626234 от 20.12.2024.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОА – антиоксидантная активность
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГКБ – городская клиническая больница
ДН – дыхательная недостаточность
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГООИ – инфекционный госпиталь особо опасных инфекций
ИЛ – интерлейкин
ИЦМ – индекс церулоплазмин / малоновый диальдегид
КЖ – качество жизни
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПКС – постковидный синдром
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФИ – фагоцитарный индекс
ФЧ – фагоцитарное число
MIS-A – мультисистемный воспалительный синдром
MMP-8 – матриксная металлопротеиназа-8
sIgA – секреторный иммуноглобулин А