ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Х. М. БЕРБЕКОВА»

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Хараева Заира Феликсовна
доктор медицинских наук, профессор

Нальчик – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ **5**

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ **18**

1.1. Патогенетические и клинические особенности течения острого периода COVID-19 по данным литературы 18

1.2. Особенности периода реконвалесценции COVID-19 23

1.3. Характеристика изучаемых иммунологических показателей по данным литературы 31

1.4. Роль антиоксидантов в нормализации равновесия системы перекисного окисления биологических мембран и коррекции иммунологических нарушений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 44

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ **47**

2.1. Пациенты 47

2.2. Методы исследования 51

2.3. Показатели у здоровых лиц 63

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА **65**

3.1. Клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 в остром периоде 65

3.2. Характеристика обследованных больных в периоде реконвалесценции 91

Глава 4. НЕКОТОРЫЕ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ **125**

4.1. Цитокиновый статус крови пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 и в периоде реконвалесценции 127

4.2. 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)..... 150

4.3. Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран у пациентов в различных периодах коронавирусной инфекции COVID-19 (малоновый диальдегид, церулоплазмин, каталаза эритроцитов, нитрат/нитриты, антиоксидантная активность плазмы, индекс церулоплазмин/малоновый диальдегид)..... 170

4.4. Клинико-микробиологические и иммунологические показатели состояния слизистых оболочек ороназофарингеальной области у пациентов с постковидным синдромом 193

4.5. Локальный иммунный статус пародонта пациентов с постковидным синдромом..... 204

4.6. Показатели физического и психоэмоционального статуса и уровень катехоламинов в моче больных с постковидным синдромом..... 214

4.7. Некоторые клинико-лабораторные предикторы развития постковидного синдрома 219

Глава 5. ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ..... 234

5.1. Терапия пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде 234

5.2. Терапия пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19..... 254

5.3. Патогенетически обоснованные рекомендации по коррекции дисбаланса иммунологических показателей, клинической симптоматики и ведению пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в периоде реконвалесценции..... 264

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 278

ВЫВОДЫ **311**
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 314
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ 314
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ **315**
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ **318**

ВВЕДЕНИЕ

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 [341]. Эпидемия COVID-19 стала третьей по счету, вызванной коронавирусами, после эпидемий тяжелого острого респираторного синдрома 2002–2003 гг. и ближневосточного респираторного синдрома [64] 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 [40; 41; 163].

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 [1–5; 50; 70; 71; 165; 166; 233; 234].

Постковидный синдром – состояние, возникающее после перенесенной коронавирусной инфекции и сохраняющееся длительное время. По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), постковидный синдром связан с подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 и симптомами, которые не могут быть объяснены другим диагнозом [18]. Это различные симптомы со стороны ряда органов и систем: нарушение психоэмоционального статуса [244], дисфункция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [101], частые и затяжные формы ЛОР-инфекций [63], длительно существующие жалобы на астенизацию [244]. 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 [15]. 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 [37; 70; 71].

По данным некоторых исследований, в иммунологические реакции при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, вовлекаются многочисленные цитокины, преимущественно провоспалительного характера [64; 92]. Имеются данные в литературе о гематологических изменениях, состоянии фагоцитоза в острой стадии COVID-19 [56]. 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 [20].

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

M. W. Tenforde, S. S. Kim, C. J. Lindsell с соавт. (2020) отмечают, что даже у молодых людей симптомы могут регрессировать медленно [314].

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 постковидного синдрома 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 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 сидромом, 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 муконозального 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 инфекционного 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 ПКС 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 коронавирусной инфекции 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 отличии от гриппа, для которого типичны боль при движении глазных яблок, гиперемия и петехии на нёбе. COVID-19 чаще осложняется острым респираторным дистресс-синдромом (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, невроло-

гические 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 ПКС. 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 тяжелого течения характерны лимфопения ($1,7\times10^9$/л) на фоне нейтрофилеза ($4,6\times10^9$/л) и снижение аденозинтрифосфата (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 ПКС 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 А (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 матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8), нитрат-нитриты, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17А и снижена АОА; 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 у реконвалесцентов COVID-19 постковидного синдрома (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 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 цитокинов, ПОЛ, фагоцитоза и выбор 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.).

По материалам диссертации получены 3 свидетельства права на интеллектуальную собственность:

1). 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 № 2023622743 от 10.08.2023);

2). 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 № 2023623308 от 03.10.2023);

3). Клинико-лабораторные маркеры и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 (Х. Г. Омарова, А. Р. Маржохова, А. Д. Музыка, М. П. Проворова, М. Б. Глазов, П. В. Садофьев, В. В. Чекрыжов. Свидетельство № 2024626234 от 20.12.2024).

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». (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 диссертации опубликовано 53 научных 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 61таблицу. Библиографический указатель включает 345 литературных источников, в том числе 97 отечественных и 248 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Патогенетические и клинические особенности течения острого периода COVID-19 по данным литературы

Вирус SARS-CoV-2 относится к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Это оболочечные вирусы, имеющие геном, представленный одноцепочечной рибонуклеиновой кислотой (РНК), которая служит матрицей для трансляции вирусных белков [209].

Коронавирус имеет структурные белки: N (nucleocapsid), E (envelope), M (membrane) и S (spike) и неструктурные: репликаза, протеазы и белки, подавляющие иммунный ответ хозяина.

Нуклеокапсид вируса окружен фосфолипидной мембраной, в которую встроены белки E, M и S и представлен спирально свернутой геномной РНК в комплексе с белком N. Белок S формирует так называемые спайки (белковые выступы на фосфолипидной мембране вируса) и взаимодействует с клеточным рецептором при заражении клеток-мишеней [64]. Вирус SARS-CoV-2 имеет все необходимые структуры для внедрения в организм человека и патологического воздействия на него.

Несомненно, понимание фундаментальных физиологических и иммунологических процессов, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19, является крайне важным для выбора эффективных методов лечения [325].

Структура вируса SARS-CoV-2, его геном, генотип и формирование иммунного ответа во многом определяют патогенез коронавирусной инфекции, который складывается из трех процессов: иммунитет, воспаление и вторжение [89, 296; 325].

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) является клеточным рецептором, который используется вирусом SARS-CoV-2 для входа в клетки-мишени [104; 192; 212; 288]. АПФ-2 находится на поверхности многих типов клеток и тканей, включая легкие, сердце, кровеносные сосуды, почки, печень и ЖКТ. Он присутствует в эпителиальных клетках, которые выстилают определенные ткани и со-

здают защитные барьеры. Помимо прямой барорегулирующей функции он подавляет воспаление, главным образом в легочной ткани, участвует в транспорте аминокислот и поддерживает жизнедеятельность микробиома кишечника [7].

Воздействие вируса через АПФ-2 можно представить следующим образом: вирусные частицы успешно связываются с рецепторами АПФ-2 (их много на поверхности клеток легких – альвеолоцитов), после чего впрыскивают свою РНК внутрь клетки. Аффинность к рецептору АПФ-2 S-протеина вируса SARS-CoV-2 очень высокая, что обусловливает большую контагиозность [168; 212].

Используя шипоподобный белок на своей поверхности, вирус SARS-CoV-2 связывается с АПФ-2 – подобно ключу, вставляемому в замок, – до проникновения и заражения клеток. Следовательно, АПФ-2 действует как клеточный вход – рецептор – для вируса, вызывающего COVID-19.

АПФ-2 присутствует в эпителии носа, ротовой полости и легких. В легких АПФ-2 в большом количестве содержится в пневмоцитах 2-го типа, важном типе клеток, присутствующих в камерах внутри легкого, называемых альвеолами, где поглощается кислород и выделяется отработанный углекислый газ [103; 152; 223; 243].

В легких в первую очередь страдают альвеолоциты 2-го типа, которые осуществляют ряд важных функций: синтез сурфактанта, лизоцима, ИФР – нейтрализация оксидантов и т. д. Альвеолоциты 2-го типа являются привлекательными для репродукции вирионов SARS-CoV, а, следовательно, наиболее уязвимы в процессе инфекционного воспаления с развитием ОРДС [304].

Вирусы SARS-CoV и MERS-CoV обладают выраженным цитопатическим действием на клетки-мишени [241], они хорошо реплицируется не только в эпителиальных клетках дыхательных путей и альвеол, но и в макрофагах, дендритных клетках и в активированных Т-клетках [139]. Патофизиология развития инфекции SARS-CoV-2 очень похожа на таковую при заражении SARS-CoV [50; 105; 274; 299].

ОРДС, наблюдаемый при тяжелом течении COVID-19, характеризуется затрудненным дыханием и низким уровнем кислорода в крови [148] и может привести к ДН, цитокиновому шторму и смерти [143; 299].

Основной механизм передачи SARS-CoV-2 воздушно-капельный, иногда также фекально-оральный. Инкубационный период инфекции составляет в среднем 4–5 дней до появления симптомов [95; 102; 150; 181; 217; 306; 319].

Многие авторы обсуждают клинические варианты этого заболевания, предлагают различные классификации. Вопрос выделять повреждения определенных органов и систем, как клинические варианты заболевания или оценивать их как осложнения – остается открытым.

Клиническая картина COVID-19 определяется как ОРЗ с рядом возможных осложнений, наиболее опасным из которых является первичная вирусная пневмония [75; 182].

Независимо от штамма вируса наиболее частые симптомы COVID-19: лихорадка, повышенная утомляемость, потливость, сухой кашель, потеря вкуса и обоняния, тошнота, диарея, боли в мышцах и суставах, головная боль, головокружение. Примерно в одном из шести случаев COVID-19 (преимущественно у пожилых и ослабленных сопутствующими заболеваниями людей) возникает тяжёлая симптоматика с развитием ДН. Время от появления симптомов COVID-19 до смерти в тяжёлых случаях составляет в среднем 14 дней [143; 147; 151; 148; 309; 331; 335].

Многие исследователи считают, что именно инфицирование эндотелия легочных капилляров является предпосылкой для прорыва вирусов в кровоток и диссеминация инфекции [90; 325].

Васкулит сопровождается массивным выходом в кровь из поврежденных органелл инфицированных эндотелиальных клеток мощных факторов свертывания [188; 190]. Кроме того, вирусы SARS-CoV-2 посредством рецепторов (АПФ-2) инфицируют тромбоциты. Все это приводит к нарушению функций тромбоцитов, повышенной готовности тромбоцитов к адгезии и агрегации с переходом на фибриноген и коллаген, постепенном снижении числа тромбоцитов [90; 275; 297].

Ключевыми механизмами полиорганного повреждения, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, являются непосредственно вирусная цитотоксичность, повреждение эндотелиальных клеток, нарушение регуляции иммунного ответа и коагуляции [40; 299].

Тромбозы глубоких вен нижних конечностей при COVID-19 развиваются чрезвычайно часто, возникают ТЭЛА, при этом даже лечебные режимы антикоагулянтной терапии могут оказаться малоэффективными [123; 162; 202].

По наблюдениям I. Cheruiyot, V. Kipkorir, B. Ngure с соавт. частота артериальных тромбозов у больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, составляет 4,4% [116].

Поражение ЖКТ, по данным авторов, наблюдается у каждого четвертого госпитализированного (тяжелого) пациента с COVID-19 [113].

Острое повреждение почек, нейропатия, нейромиопатия, нейроваскулит, энцефалопатия, паркинсонизм, психозы, инсульт, миелит, энцефалит, стойкие высыпания также наблюдается у больных с тяжелым течением COVID-19 [106; 108; 149; 170; 193; 211; 240].

Ряд авторов в течении COVID-19 выделяют следующие клинические варианты [10–13; 56; 57]: ОРЗ с поражением только верхних отделов респираторного тракта; пневмония без ОДН; пневмония с ОДН и снижением сатурации крови (SpO_2) < 8% (более чем 30% пациентов); ОРДС (3–4% пациентов); сепсис; септический (инфекционно-токсический) шок [324].

А. В. Горелов, А. А. Плоскирева с соавт. предложили следующую классификацию коронавирусной инфекции [2]:

1. Бессимптомные (малосимптомные) формы.

2. Острая респираторная инфекция с поражением верхних дыхательных путей.

3. Пневмония с ОДН и без ДН – поражение нижних дыхательных путей, включая пневмонию и ОРДС.

4. Обонятельная дисфункция (аносмия/паросмия/какосмия).

5. Гастроинтестинальная форма, в том числе поражение печени.

6. Церебральная форма (менингит, менингоэнцефалит).

7. Сочетанные формы [2].

Кроме того, некоторые авторы предлагают выделять кожную форму (ангиит кожи, папуло-сквамозная сыпь и розовый лишай, кореподобная сыпь и инфекцион-

ная эритема, папуло-везикулезные высыпания, токсикодермия, крапивница, артифициальные поражения), особые формы (сочетанные формы, малосимптомная/бессимптомная, нейтропеническая) и осложнения (ОРДС, сепсис, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболия) [224; 258; 301; 332].

По степени тяжести различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы COVID-19 [90; 340].

Тяжесть и осложнения коронавирусной инфекции COVID-19 могут быть связаны с развитием мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-A). Его патогенетическим механизмом является патологический гипериммунный ответ на вирус. Активация нейтрофилов, макрофагов, провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) приводит к цитокиновому шторму – неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Этот каскад реакций приводит к повреждению многих внутренних органов, в частности сердца. Авторы публикаций, посвященных развитию MIS-A во время или после заражения CoVID-19 [219; 303], отмечают, что частота MIS-A составила 9,9%, а смертность, связанная с MIS-A, составила 35,3%. MIS-A рассматривается как атипичный иммунный ответ, вызывающий системный васкулит и множественное острое повреждение органов [245]. MIS-A, ассоциированный с COVID-19, имеет много общего с MIS-A, подобным синдрому Кавасаки, который связывают с другими вирусными инфекциями [310]. MIS-A обычно ассоциируется с такими клиническими проявлениями, как лихорадка, системное воспаление и шок с поражением конечных органов [333].

В связи с мутированием коронавируса, клиника заболеваний, вызываемых разными штаммами, имеет некоторые отличия по преобладанию тех или иных симптомов и степени тяжести течения. Врачи, которые наблюдают сегодня пациентов после «легкого» варианта «Омикрон», отмечают, что изматывающая усталость у них длится дольше, чем после предыдущих штаммов, включая «Дельту» [300].

Пожилой возраст; сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь; заболевания легких: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма; сахарный диабет (СД), метаболический синдром; иммунодефицитные состояния, а также высокая концентрация ферритина и D-димера в плазме крови, нередко печеночная дисфункция, повышенное тромбообразование, синдром активации макрофагов (САМ) являются факторами риска тяжелого течения COVID-19 [140; 153; 307; 318]. Дело в том, что при хронических заболевания легких и сердца, СД, различных опухолях процессы сопровождаются усилением экспрессии АПФ-2, что приводит к увеличению риска заболевания и смерти от COVID-19 [3; 5; 34; 60; 61; 124; 157; 159; 204; 320].

1.2. Особенности периода реконвалесценции COVID-19

Недавняя пандемия COVID-19 представляет собой проблему для лечения на стадии острой инфекции, но распознавание хронических симптомов COVID-19, называемых постострыми последствиями инфекции SARS-CoV-2 (PASC), может затронуть до 30% всех инфицированных людей. Основной механизм и источник этого отчетливого иммунологического состояния через три месяца или более после первоначальной инфекции остаются неуловимыми [44; 267]. Таким образом, по мнению выше процитированных авторов, в основе развития постострого периода ковида лежат иммунологические нарушения.

По данным других авторов, после выписки менее 13% пациентов чувствуют себя здоровыми, в то время как большинство продолжают испытывать до 3 и более симптомов заболевания [15].

ВОЗ для описания проявлений перенесенного острого COVID-19 предложен термин «постковидное состояние» или «постковидный синдром». ПКС является последствием новой коронавирусной инфекции (COVID-19), когда реконвалесценты COVID-19 продолжают страдать от долгосрочных симптомов. ПКС представлен в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) кодом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» [70].

В октябре 2020 г. была предложена Классификация Национального института здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners 30 октября 2020) [166]:

– острый COVID-19 (до 4 недель от начала заболевания);

– продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), «длинный ковид» (long COVID) [141; 142];

– ПКС (свыше 12 недель, не объясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

European Respiratory Society (ERS) в своем заявлении (2022) поддержало определение NICE, уточнив терминологию, исходя из временных интервалов после постановки диагноза: для ПКС более 12 недель после постановки диагноза [112].

Такая классификация поддержана и в Методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022), которые, основываясь на анализе многих публикаций, предлагают понимать под термином «лонг-ковид» клинические проявления заболевания длительностью более 4, но менее 12 недель с начала инфекции. Термины «хронический ковид» или «ПКС» рекомендуется использовать при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания [48].

Под термином «long COVID» мы понимаем наличие остаточных явлений после перенесенной острой фазы коронавирусной инфекции COVID-19 в периоде ранней реконвалесценции. Некоторые исследователи считают, что «длинный ковид» включает: синдром постинтенсивной терапии (post-intensive care syndrome), синдром поствирусной утомляемости (post-viral fatigue syndrome) и длительный ковидный синдром (long term COVID syndrome). При этом, в течение «длинного ковида» у пациента могут возникать и исчезать такие симптомы, как одышка, утомляемость, головная боль, загрудинная боль, когнитивные нарушения, учащенное сердцебиение [198; 234].

По данным публикаций, частота ПКС в разных странах Англия – 16–71%, Германия – 35–77%, Китай – 49–76%, Африка – 68%, Индия – 22%, Бангладеш – 16–46%, Италия – 5–51%, США – 16–53%, Норвегия – 61% [229].

При опросе 2649 пациентов, выписанных из четырех московских больниц в период с 8 апреля по 10 июля 2020 года, оказалось, что симптомы ПКС имели 47% пациентов [210].

Ряд авторов [122] проанализировали данные из 4182 случаев заражения COVID-19, в которых люди самостоятельно сообщали о своих симптомах проспективно. В общей сложности 558 (13,3%) участников сообщили о симптомах, длившихся ≥ 28 дней, 189 (4,5%) в течение ≥ 8 недель и 95 (2,3%) в течение ≥ 12 недель. «Длинный ковид» характеризовался симптомами усталости, головной боли, одышки и аносмии.

Несмотря на большое число публикаций остаются вопросы длительности сохраняющихся после острого периода симптомов заболевания [15].

Остаются неясными также причины развития ПКС. Однако исследователи предлагают выделить некоторые предрасполагающие факторы. По данным публикаций, ПКС чаще формируется у женщин более пожилого возраста, а также пациентов с сохраняющейся выраженной астенией в течение 10 недель после выздоровления и с нейропсихиатрическими расстройствами в анамнезе [189], с сопутствующими заболеваниями и тяжелым течением острого периода болезни [122; 312] и наличием 10 симптомов во время острой фазы заражения SARS-CoV-2 [311]. Однако такие авторы, как L. Townsend с соавт. (2020) считают, что развитие ПКС не зависит от степени тяжести первичной инфекции COVID-19 [189].

Также отмечается, что у пациентов, которым потребовался перевод в ОРИТ с искусственной вентиляцией лёгких (ИВЛ), через 3 месяца наблюдалась высокая предрасположенность к развитию ПКС [201].

Были выделены биомаркеры тяжести COVID-19: высокий уровень D-димера, азота мочевины, С-реактивного белка и ИЛ-6 в крови перенесших COVID-19 через 3 месяца после выписки из больницы [227]. Исследователи отмечают, что высокие

показатели системных биомаркеров воспаления и лимфопения могут быть предикторами развития ПКС [287]. G. E. S. Batiha с соавт. (2022) считают, что для прогнозирования развития ПКС у реконвалесцентов COVID-19, необходимо сопоставлять сохраняющиеся симптомы с биомаркерами воспаления и количеством лимфоцитов [125]. Кроме того, отмечено, что отсутствие противовирусной терапии в остром периоде заболевания повышает риск развития ПКС [20].

Развитие ПКС может быть последствием прямого повреждения органов пациента вирусом, что происходит во время затяжного течения болезни, а также реанимационных мероприятий (при тяжёлом течении). Вирус хорошо размножается в эндотелии сосудов, что влечет за собой проблемы с коагуляцией и вызывает микрососудистую патологию головного мозга. Наличие микротромбов в кровяном русле выводит из строя обильно васкуляризованные органы – такие как железы внутренней секреции (щитовидная железа, надпочечники, гипофиз, гонады и другие) и почки [266].

Немало работ подтверждают гипотезу о том, что ПКС связан с продолжающейся персистенцией вируса в организме после острого периода заболевания. Авторы указывают на более длительное сохранение вирусной РНК в кале пациентов по сравнению с таковым в мазках из ротоглотки и считают важным идентифицировать вирусную РНК в кале во время выздоровления [100; 153; 177; 286]. Кроме того, некоторые авторы отмечают, что вирус или вирусные антигены можно обнаружить в моноцитах, выделенных из периферической крови больных, и в макрофагах. Существуют данные о способности вируса размножаться в некоторых типах (CD4+) лимфоцитов [233].

Одной из причин развития ПКС считают продолжающуюся персистенцию вируса SARS-CoV-2, что может привести к нарушению баланса между активацией иммунитета и иммуносупрессией, поскольку вирус использует своеобразную стратегию уклонения от врождённого иммунитета [247; 290; 305]. Этому же может способствовать длительное сохранение мРНК или ее фрагментов в клетках организма человека [236; 248]. Однако роль возможной персистенции вируса в организме реконвалесцентов в формировании ПКС до сих пор не доказана [22].

На фоне персистенции вируса сохраняется стойкое патологическое воспаление, что провоцирует окислительный стресс, зачастую объясняющий миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости [54, 109].

Гипотеза персистенции вируса как объяснение «длинного ковида» предполагает, что полное элиминация вируса могла бы быть профилактикой длительного COVID-19 [218].

При ПКС авторы описывают гиперактивный иммунитет и при отсутствии вирусной инфекции. Считается, что повышенный иммунный ответ после острой фазы заболевания может сохранятся (never switches off) [206]. Описываются ситуации, когда у реконвалесцентов с ПКС имеет место сильная активация врожденного иммунитета: повышены 6 провоспалительных цитокинов и сигнальные белки, ответственные за воспаление [206].

Дисбаланс иммунологических показателей у реконвалесцентов с ПКС, по мнению некоторых авторов, может сохраняться в течение полугода и более после перенесенного COVID-19 [235].

В целом, наиболее точными предикторами «длинного ковида» являются: (интерферон (ИФН)-β, пентраксин 3, ИФН-λ2/3) и ИЛ-6 [125].

Развитию ПКС с MIS-A способствует сохранение воспалительной реакции организма в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции [125]. MIS-A может развиться в течение 2–6 недель и коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов, но не связан с тяжестью первоначальной инфекции SARS-CoV-2 [32; 221].

MIS-A, по мнению авторов публикаций, можно рассматривать как новое заболевание, временно связанное с тяжёлой формой коронавирусной инфекции [126]. Исследователи отмечают, что частота MIS-A составила 9,9%, а смертность, связанная с MIS-A, составила 35,3% [303]. MIS-A у взрослых рассматривается как атипичный иммунный ответ, вызывающий системный васкулит и множественное острое повреждение органов [245; 310; 326; 333].

Причиной ПКС, по мнению некоторых ученых, также может явиться провоцирование воспаления тромбами и продуктами их лизиса [207; 345], а также аутоантитела, вырабатываемые на различные цитокины и на сами антитела к частям вируса [232].

Некоторые авторы считают, что с ПКС связан синдром активации тучных клеток, которые выделяют чрезмерное количество медиаторов, что может вызывать склонность к тяжелой острой инфекции COVID-19 и хроническим заболеваниям после COVID-19. Тучные клетки активируются SARS-CoV-2, вызывая хроническое мультисистемное заболевание [164; 262].

Существует версия, что ПКС – это результат реактивации «спящих» вирусов, таких как герпесвирусы: цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и т. д. [141].

Также одной из возможных причин ПКС называют персистирующая дисфункцию ствола головного мозга, связанное с прямым поражением ствола мозга и сосудистым повреждением [15; 132; 138; 215; 343].

Так или иначе, не вызывает сомнения то, что у большой части пациентов, особенно перенесших ковид в тяжелой и среднетяжелой форме, остаются симптомы, которые могут сохраняться достаточно длительное время. M. W. Tenforde, S. S. Kim, C. J. Lindsell с соавт. (2020) отмечают, что даже у молодых людей симптомы могут регрессировать медленно: 26% опрошенных в возрасте от 18 до 34 лет сообщили, что не вернулись к своему обычному состоянию здоровья в течение 14–21 дня после начала острого периода COVID-19 [314].

Авторы отмечают, что длительность ПКС может составлять месяцы и даже годы [228].

В остром периоде заболевания пациенты жалуются на огромное число разнообразных симптомов. У части пациентов сохраняются стойкие системные проявления, а у других практически исчезают после острой фазы болезни [15; 176].

SARS-CoV-2, реплицируясь в клетках эндотелия сосудов, может вызывать значительное поражение легких, сопровождающееся повреждением эндотелия, и интенсивную иммунную и воспалительную реакцию. Вследствие этого одним из проявлений болезни является одышка, от которой страдают до 50% пациентов

[174]. Повреждение эндотелия приводит к активации фибробластов, что вызывает к фиброзные изменения. Повреждение эндотелия, активация комплемента и взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами, выделение большого количества провоспалительных цитокинов увеличивает риск тромбозов и развитие ПКС [174].

Вследствие воздействия коронавируса на центральную нервную систему (ЦНС) развиваются различные неврологические и когнитивные расстройства, сохраняющиеся в постковидном периоде [15; 292]. Преодоление вирусом гематоэнцефалического барьера в результате повышения его проницаемости на фоне воспаления приводит к инфицированию периферических отделов нейронов, в том числе обонятельных [242; 252]. Проблемы с памятью, тревога, депрессия, когнитивные нарушения могут сохраняться длительное время в периоде реконвалесценции [259; 302].

C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky с соавт. изучали проявления ПКС в 4182 случаях заражения COVID-19, в которых люди самостоятельно сообщали о своих симптомах проспективно после перенесенного заболевания. Они отмечали, в общей сложности 558 (13,3%) участников сообщили о симптомах, длившихся ≥ 28 дней, 189 (4,5%) в течение ≥ 8 недель и 95 (2,3%) в течение ≥ 12 недель [122].

Среди основных проявлений ПКС можно выделить следующие: одышка, неполный вдох, апноэ [174], цефалгии, миалгии, артралгии, дорсалгии [133; 339], нарушения обоняния, вкусовые нарушения; кожные сыпи, когнитивные нарушения фобии, тревожность, панические атаки, нарушения сна, артралгии и миалгии [133; 101; 222; 339], расстройства со стороны других органов и систем [101; 237].

Выявлен большой процент случаев возникновения мышечно-суставного поражения после перенесенного COVID-19 (15–47,7%), при этом у большинства пациентов (от 74,9 до 80%) мышечно-суставное поражение развивалось впервые [69].

Исследования некоторых авторов подтверждают связь между частотой и распространенностью суставно-мышечных болей и вариантом SARS-CoV-2, который был в начале пандемии (исторический) и вызывал чаще более сильные и генерализованные боли (47,7%), чем альфа (38,3%) и дельта (41%) варианты [281].

По мнению других авторов, факторами риска возникновения мышечно-суставного синдрома являются: женский пол, наличие болей в период болезни COVID, степень тяжести заболевания, госпитализация, высокий индекс массы тела (ИМТ), наличие головной боли в острой фазе COVID-19, а также число дней, проведенных в стационаре, безработица и др. [268].

В систематическом обзоре, проведенном A. E. Gracia-Ramos с соавт. были изучены варианты аутоиммунных заболеваний, впервые возникших после перенесенного COVID-19, таких как васкулит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Гийена – Барре, иммунная тромбоцитопения, саркоидоз и др. Ревматоидный артрит при этом являлся самым частым аутоиммунным заболеванием среди описанных у данных пациентов [197]. Такие данные исследований доказывают, что инфекция вирусом SARS-CoV-2 может спровоцировать ряд системных и ревматических аутоиммунных заболеваний.

Нарушения обоняния и вкуса нередко сохраняются у реконвалесцентов, перенесших острую фазу COVID-19, что проявляется гипосмией, аносмией, фантосмией, паросмией и какосмией [161].

Имеется небольшое число публикаций, посвященных поражению ЛОР-органов в постковидном периоде. В этой связи представляет определенный интерес публикация И. М. Кириченко с соавт. [36], в которой отмечается, что, поскольку входными воротами вируса SARS-CoV-2 являются верхние дыхательные пути, при инфицировании на первый план выходит симптоматика поражения ЛОР-органов: ринорея, затруднение носового дыхания, першение и боль в горле.

У реконвалесцентов с ПКС одним из самых длительно сохраняющихся симптомов является астения – упадок сил, повышенная утомляемость и истощаемость с неустойчивостью настроения [244; 271; 269].

Проявления астенического синдрома – это слабость, отсутствие сил и мотивации. Помимо астенических проявлений после перенесенной коронавирусной инфекции развиваются различные диссомнические расстройства. Также

важным симптомом ПКС является головокружение, которое часто служит причиной снижения качества жизни (КЖ). Таким образом, коронавирусная инфекция внесла свой вклад в ухудшение психического здоровья популяции [87].

Клинические проявления постковидной астении: мышечная слабость и боли после незначительной физической нагрузки, снижение выносливости, расстройства сна, снижение аппетита, лабильность настроения, головные боли напряжения, гиперестезии и разнообразные вегетативные симптомы, нарушение концентрации внимания и снижение мотивации.

Характерным для ПКС является развитие ангедонии, т. е. снижение или утрата способности получать удовольствие от жизни.

В отличие от обычной усталости постковидная астения является патологическим состоянием и не устраняется отдыхом. Такое состояние ведет к значительному снижению работоспособности, нарушению привычной жизнедеятельности и может создать почву для более тяжелых психических и соматических нарушений [9].

Для ПКС характерно волнообразное течение: резкое ухудшение и столь же резкое, внезапное улучшение.

Амплитуда состояний со временем уменьшается, а плато здоровья увеличивается. Плато ухудшения также склонно к уменьшению. Это все, согласно наблюдениям, действует при условии отсутствия внешних факторов, как-то: стресс, большая нагрузка, аллергическая реакция, побочные эффекты от лекарств, например.

1.3. Характеристика изучаемых иммунологических показателей по данным литературы

Вирус SARS-CoV-2 вызывает дисрегуляцию различных звеньев врожденного и приобретенного иммунитета [172; 334].

Так как основными противовирусными медиаторными молекулами в макроорганизме являются ИФН, в ряде работ была оценена экспрессия в верхних дыхательных путях генов, кодирующих ИФН-α, ИФН-β, ИФН-λ1- 3, IRF7 и хорошо известных интерферон-стимулированных генов (ISG), таких как ISG-15 и ISG-56.

Было определено, что ИФН-I/III типа, IRF7 и ISGS, высоко экспрессируются в клетках ротоглотки у пациентов с SARS-CoV-2 по сравнению со здоровыми контрольными группами. Примечательно, что подгруппа тяжелобольных пациентов, которым требовалась инвазивная ИВЛ, имела общее снижение экспрессии генов ИФН/ISG. Гетерогенные паттерны реакции ИФН-I/III типа в дыхательных путях пациентов с COVID-19 могут быть связаны с тяжестью COVID-19 [114; 293].

В другом исследовании рассматривали корреляцию между вирусной нагрузкой SARS-CoV-2, полиморфизмами ИФН-λ3,4 и тяжестью течения COVID-19. Пациенты с гаплотипом ИФН-λ3 rs1297860 T/T и ИФН-λ4 rs368234815 DG продемонстрировали более низкую способность к клиренсу вируса SARS-CoV-2, связанную с дефектной регуляцией воспалительных путей (низкий риск госпитализации в основном из-за повреждения воспалением). Таким образом, полиморфизмы ИФН могут влиять на способность хозяина модулировать вирусную инфекцию без явного влияния на исход COVID-19 [145].

Toll-подобные рецепторы распознают связанные с патогенами молекулярные паттерны и активируют связанные с ИФН иммунные ответы. Они стимулируют выработку провоспалительных цитокинов посредством активации NF-kB и активируют регуляторные факторы ИФН которые индуцируют экспрессию ИФН-1 [121; 260]. Это приводит к экспрессии ISG и запускает ранние реакции хозяина на вирусные инфекции. Было обнаружено, что вариант ИФН-AR2 rs2236757 связан с критическим течением COVID-19 [219]. Эта ассоциация была воспроизведена HGI (Host Genetics Initiative), где была показана связь ИФН-AR2 rs13050728 с критическим течением заболевания и госпитализацией. Повышенная экспрессия ИФН-AR2 снижает риск критического течения заболевания COVID-19, что согласуется с путями ИФН-1 в противовирусной защите [308]. Эффективные противовирусные реакции, опосредованные ИФН-1, имеют решающее значение для очистки от вирусов. SARS-CoV-2 противодействует индукции ИФН-1-го типа, а SARS-CoV-2 ингибирует реакции ИФН через структурные белки [195].

Цитокиновый шторм играет решающую роль в тяжелых случаях COVID-19. При коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 происходит активация различных иммунных клеток, что приводит к секреции цитокинов, в том числе провоспалительного цитокина ИЛ-6 [135]. У тяжелых пациентов с COVID-19 наблюдалось повышение уровня ИЛ-6, что было связано с плохим прогнозом заболевания [165]. Сообщалось о нескольких вариантах гена ИЛ-6 (HGNC:6018) с дифференциальной экспрессией цитокинов и с различными нарушениями. Аллель rs1800795 (-174C), а также вариант промотора rs1800796 (-572C), были связаны с более высокими уровнями ИЛ-6 в плазме крови [196] и с риском инфекций верхних дыхательных путей. Более того, оба варианта ИЛ-6 были связаны с прогнозом различных заболеваний, таких как сепсис [213], ишемическая болезнь сердца [285] и СД [119]. Сообщается о третьем варианте (rs1800797) промотора ИЛ-6 [216] и его роли в изучении генетических аспектов COVID-19, который связан с цитокиновым штормом. Кроме того, было предположено, что семь вариантов ИЛ-6 (rs140764737, rs142164099, rs2069849, rs142759801, rs190436077, rs148171375, rs13306435) и пять вариантов ИЛ-6R (рецептор ИЛ-6) (rs2228144, rs2229237, rs2228145, rs28730735, rs143810642) могут изменить структуры и взаимодействие ИЛ-6 и ИЛ-6R, которые возможно участвуют в патогенезе COVID-19 и его осложнений [146; 216].

К сбою иммунитета при коронавирусной инфекции приводит также низкий уровень лимфоцитов в крови. По данным исследователей, лимфопения при коронавирусной инфекции развивается у 83% пациентов. По данным таких авторов, как C. Qin. с соавт., общее число Т-лимфоцитов у больных COVID-19 было значительно сниженным за счет как CD4+-, так и CD8+-клеток по сравнению с уровнем здоровых доноров [180]. В очаге вирусной инфекции лимфоцитов скапливается гораздо больше, чем остальных клеток иммунной системы. Клетки, инфицированные вирусами, уничтожаются лимфоцитами и выводятся из организма фагоцитами [152].

По мнению ученых, вирус SARS-CoV-2 имеет сильное влияние на лимфоциты и приводит к длительным потенциальным дисфункциям. Таким образом, коронавирусная инфекция COVID-19 ослабляет иммунитет на длительный срок, и

даже после полного выздоровления от COVID-19 организм человека будет более восприимчив к различного рода инфекциям [180].

Также в клиническом анализе крови примерно у 30% больных коронавирусной инфекцией выявляется снижение уровня лейкоцитов (ниже 4000 в 1 мкл). Поэтому лейкопения при COVID-19 также снижает функционирование иммунной системы человека. На основании этого можно говорить о значительном подавлении иммунитета при этом заболевании.

В литературе имеются данные о гематологических изменениях и снижении фагоцитарных реакций при острой стадии COVID-19 [276].

Концентрация АТФ является одним из основных показателей энергетического потенциала клеток, АТФ необходима для функционирования всех систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, мышечной, терморегуляции, системы фагоцитоза и др.). Причинами снижения синтеза АТФ прежде всего являются дефицит O_2! Дефицит кислорода приводит к глубокому подавлению биоэнергетической функции митохондрий [6; 81]. Именно снижение биоэнергетической функции митохондрий при гипоксии является одной из причин снижения синтеза АТФ [81].

Фагоцитоз является одной из важнейших реакций, обеспечивающих естественную резистентность организма. Нейтрофилы, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, остеокласты и эозинофилы могут быть классифицированы как профессиональные фагоциты [253]. Контакт фагоцитирующих клеток (тканевые макрофаги, моноциты, нейтрофилы крови, купферовские клетки печени, остеокласты костной ткани) с корпускулярными частицами приводит к резкому изменению метаболического профиля клетки [169; 317; 342]. При попадании в тело чужеродного объекта, будь то микроб, вирус или инородное тело, иммунная система сразу «спускает на него собак»: его атакуют фагоциты. Эти клетки, среди которых и макрофаги, распознают, улавливают и пожирают чужаков, угрожающих благополучию внутренней среды организма.

В процессе фагоцитоза макрофаги презентируют антигены убитых «врагов» – выставляют их на поверхность своих мембран. Также они образуют цитокины – информационные молекулы, которые несут в себе данные о побежденном агрессоре.

С этим «бесценным грузом» макрофаги направляются к представителям другого звена иммунитета – лимфоцитам. Они передают им информацию и учат, как поступать, если в организм когда-нибудь еще раз проникнет носитель того же антигена. В результате иммунитет сохраняет по отношению к нему полную боеготовность [19; 338].

При инфекции химические сигналы привлекают фагоциты к месту, где патоген проник в организм. Эти сигналы могут исходить от бактерий или от других фагоцитов, уже присутствующих там. Фагоциты перемещаются путём хемотаксиса. При контакте фагоцита с бактерией рецепторы на его поверхности связываются с ней, что ведёт к поглощению бактерии фагоцитом. Некоторые фагоциты убивают проникших патогенов с помощью активных форм кислорода (АФК) и оксида азота [295].

Вирусы могут воспроизводиться только внутри клетки, и они проникают в неё, используя множество рецепторов, участвующих в иммунной защите. Попав внутрь клетки, вирусы используют её биологические процессы в свою пользу, заставляя клетку создавать тысячи вирусных частиц, подобных материнской [117].

Клетки, инфицированные вирусами, уничтожаются лимфоцитами и выводятся из организма фагоцитами. В очаге вирусной инфекции лимфоцитов скапливается гораздо больше, чем остальных клеток иммунной системы. [344].

Макрофаги вызывают воспаление путём образования ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли. Макрофаги обычно находятся только в тканях и редко попадают в кровоток. В отличие от нейтрофилов макрофаги гной не образуют. Т-хелперы – подгруппа лимфоцитов, отвечающих за активацию макрофагов. Они активируют макрофаги, посылая сигнал в виде ИФН-γ и экспрессируя белок CD154.

Нейтрофильные гранулоциты (НГ) участвуют в иммунопатогенезе многих инфекционно-воспалительных, аллергических, аутоиммунных, неопластических заболеваний. С одной стороны, с дефицитом количества НГ и нарушением их функций ассоциированы упорно-рецидивирующие гнойно-воспалительные процессы, нейтропеническая форма сепсиса, генерализованный кандидоз и т.д., с другой стороны при гиперактивации НГ возникают повреждения клеток и тканей при таких

аутоиммунных процессах как системная красная волчанка, болезнь Крона, СД 1-го типа, васкулиты, антифосфолипидный синдром и т.д.

Наиболее распространённым типом фагоцитов, находящихся в кровеносном русле, являются нейтрофилы [239]. Как только поступает соответствующий сигнал, они в течение примерно 30 минут выходят из крови и достигают зоны инфекции. Они способны быстро поглощать чужеродный материал [253]. Внутриклеточные гранулы нейтрофилов человека разрушают белки и обладают бактерицидными свойствами. Нейтрофильные выделения усиливают фагоцитоз и образование АФК, участвуя таким образом во внутриклеточном уничтожении [282; 295].

Для оценки фагоцитарной активности НГ используется определение ФЧ, ФИ, ЭВК [344]. Стратегия антивирусной защиты организма заключается в запуске апоптоза клеток, инфицированных РНК-содержащими вирусами. Интересно, что после фагоцитоза клетки к раскрытию нейтрофильных экстраклеточных ловушек уже не способны [214; 255; 272; 321].

Можно выделить главные черты недостаточности в образовании иммуноглобулинов при коронавирусной инфекции.

Отсутствие вирусспецифичного IgG у части больных, низкий титр IgG специфичных антител, чрезвычайно ослабленный иммунный ответ могут приводить к недостаточной выработке антител [115]. Т-клеточный и В-клеточный иммунный ответ на SARS-CoV-2 реализуется примерно через 1 неделю после появления симптомов COVID-19 [184].

SARS-CoV-специфичные CD4+ Т-клетки экспрессируют ИФН-γ, фактор некроза опухоли и ИЛ-2. Авторы считают, что для контроля коронавирусной инфекции используется в основном клеточный иммунитет [191; 284; 329].

По данным некоторых исследований, в иммунологические реакции при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, вовлекаются многочисленные цитокины, преимущественно провоспалительного характера – регуляторные пептиды, продуцируемые клетками организма [80, 92].

Острая фаза заболевания сопровождается значительно повышенным уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в плазме крови. Снижение уровня провоспалительных цитокинов в постковидном периоде авторы объясняют истощением ресурсов клеток, продуцирующих эти цитокины.

Другие авторы также отмечают, что в крови пациентов, инфицированных COVID-19, выявлен значительно повышенный уровень провоспалительных цитокинов в острый период, включая ИЛ-6, MCP1, MIP1α, MIP1β, ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, IP10, PDGFB, GCSF, GMCSF, ИФН-γ, TNF-α и VEGFA [205; 323].

У 80% пациентов при коронавирусной инфекции воспалительный процесс разрешается в первой фазе и не прогрессирует. У 15% пациентов развивается локализованное воспаление (пневмонии, в том числе с гипоксией) [1]. У 5% больных наблюдается системное гипервоспаление, ОРДС, полиорганной недостаточностью и высоким риском летального исхода [150]. При тяжелой (критической) форме COVID-19 развивается так называемый «цитокиновый шторм» [185; 257] в результате массивного высвобождения цитокинов вследствие неконтролируемой активации клеток иммунной системы [289]. Одним из ключевых цитокинов, вызывающих гиперцитокинемию при COVID-19, является ИЛ-6, немалую роль играют также продукты его активности – С-реактивный белок (СРБ) и сывороточный амилоид. Повышенные уровни цитокинов могут вызывать септический шок и полиорганную недостаточность [154].

Длительное нарушение психосоматического состояния пациентов при COVID-19 некоторые исследователи также связывают с цитокин-опосредованной системной реакцией организма и оксидативным стрессом [285; 185].

Активация иммунных клеток в острый период инфекции необходима для устранения возбудителя, но нарушение регуляции иммунных реакций приводит к тяжелым, часто фатальным последствиям и развитию осложнений COVID-19 [273].

В многочисленных работах, посвященных данной проблеме, показано повышение уровней медиаторов острой фазы у больных с COVID-19, приводящее к тяжелым последствиям [118; 316].

Предполагается, что одной из возможных причин развития ПКС, является нарушение регуляции иммунного статуса вследствие введения моноклональных антител при «цитокиновом шторме» [185; 187].

Одним из проявлений активности клеток врожденного иммунитета является радикалообразование [86; 327]. Вирус SARS-CoV-2 может взаимодействовать с CD147-рецептором эритроцитов, следствием которого является разрушение гемоглобина и высвобождение железа, являющегося индуктором окислительного стресса. Важную роль в повреждении биомакромолекул играют также активные формы азота [261]. Вызывая нитрозирование различных белков, пероксинитрит ингибирует тем самым их биологические функции [160].

Фагоцитирующие клетки (макрофаги, нейтрофилы) обладают мощными специализированными системами генерации АФК [85]. Равновесие в системе ПОЛ и антиоксидантной защиты смещается в сторону интенсификации ПОЛ, что ведет к хронизации воспалительной реакции [32].

С помощью ПОЛ в физиологических условиях контролируются важнейшие гомеостатические физико-химические параметры клетки (такие как проницаемость), регулируются процессы естественной резистентности клеточных мембран и тканей [24]. Дисбаланс в системе «прооксиданты − антиоксиданты» способствует развитию окислительного стресса, что выражается в избыточной продукции АФК [29; 33].

Е. П. Калинина с соавт. отмечают значение активации процессов ПОЛ для усиления активности В-клеточного звена; активации лимфоцитов и миграции нейтрофилов в патологический очаг при ХОБЛ [32]. При хронической воспалительной реакции наблюдается снижение выраженности иммунного ответа за счет усиления интенсивности свободнорадикальных окислительных процессов [86].

А. А. Григорьева с соавт. изучали состояние ПОЛ биологических мембран у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Было установлено, что окислительный стресс при COVID-19 из-за повышения уровня АФК в организме может привести к гипоксии и психоэмоциональным нарушениям, таким как тревога и депрессия [65].

Проводимые исследования доказывают роль оксидантного стресса как в развитии острого поражения тканей при COVID-19, так и в формировании ПКС [251].

Имеются данные о том, что образование избыточного количества свободных радикалов на фоне недостаточности антиоксидантной защиты, сохраняющийся высокий уровень провоспалительных цитокинов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, вероятно, приводят к формированию ПКС [53; 98; 137; 246].

Оксид азота вырабатывается эндогенно из аргинина под действием NO-синтазы и экзогенно нитровазодилататорами, включая органические нитраты и нитриты. Имеются убедительные доказательства того, что оксид азота действует как очевидный антиоксидант. Данные показывают, что классические нитриты и новые нитраты не являются прооксидантами, но ингибируют ПОЛ [259].

Активированные макрофаги и другие фагоцитирующие клетки продуцируют оксид азота, который обладает антимикробной, антивирусной, противопаразитарной и противоопухолевой активностью. При взаимодействии с супероксидным анионрадикалом образуется пероксинитрит, также обладающий высокой токсичностью: $O_2^- + NO \rightarrow ONOO^-$ [28].

Бактерицидному действию способствует лизоцим, который разрушает полисахариды бактериальной стенки, обеспечивая АФК (гидроксильный радикал, гипохлорит-ион) более свободный доступ к белковым структурам. В результате деструкции белков и липидов как самих бактерий, так и тканей, окружающих очаг воспаления, образуются продукты, активирующие фагоциты и усиливающие их миграцию в очаг воспаления [33].

Следует отметить, что в случае незавершенного фагоцитоза, который характеризуется сохранением жизнеспособности объекта внутри фагосомы, повышенная продукция АФК продолжается, что представляет реальную опасность как для самого фагоцита, так и для окружающих его клеток и тканей, так как АФК диффундируют в окружающую среду, следствием этого может быть некроз тканей в очаге воспаления с образованием полостей [33].

МДА один из показателей активации прооксидантной системы при различных патологических состояниях [31]. А ЦП, СОД, каталаза, витамины А, Е, С и другие выполняют в организме роль антиоксидантов и нейтрализуют гиперактивность прооксидантной системы, способствуя сохранению равновесия [14; 16]. ЦП считается одним из основных участников острой фазы воспаления [14]. Другой компонент антиоксидантной защиты – каталаза, которая предотвращает накопление в клетке пероксида водорода, превращая его в воду и кислород [35].

У пациентов с ПКС описаны различные проявления, включающие нарушение психоэмоционального статуса, дисфункцию различных органов и систем организма [73]. Часто реконвалесценты COVID-19 с ПКС имеют различные гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов рецидивирующего характера, что делает актуальным исследование причин несостоятельности защитного потенциала верхних дыхательных путей, слизистых оболочек ороназофарингеальной области [14].

Авторы публикаций, посвященных ПКС, отмечают, что катехоламины, особенно в избыточных концентрациях, вызывают нарушение регуляции физиологических каскадов, что может быть тесно связано с неблагоприятными исходами, как во время заболевания COVID-19, так и в постковидный период [225; 231].

Многие авторы отмечают, что катехоламиновый шторм возникает из-за повышенной активности симпатической нервной системы у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС [110; 129; 136; 144; 254]. Они утверждают, что тяжесть COVID-19, в том числе, связана с катехоламиновым штормом и подавлением блуждающего нерва, которое достигает кульминации при развитии цитокинового шторма. По этой причине оправдано применение β-адреноблокаторов, которые снижают симпатическую стимуляцию и ингибируют взаимодействие между SARS-CoV-2 и участками тканей организма, связывающими рецепторы АПФ-2 и CD147 [175; 183].

У пациентов с коронавирусной инфекцией и ОРДС заметное повышение уровня катехоламинов в сыворотке крови (особенно норадреналина) коррелировало со степенью системного воспаления, выраженного СРБ и ИЛ-6 [186].

Проведенное исследование 651 пациента с сепсисом в ОРИТ, доказало, что у пациентов, длительно получавших бета-адреноблокаторы был меньший риск сепсис-индуцированного ОРДС и необходимости подключения к аппарату ИВЛ из-за активизации защитных альвеолярных β_2-адренорецепторов [111].

Катехоламины – это дофамин, норадреналин и адреналин – молекулы, состоящие из катехолового кольца, соединенного с концевым амином этильной боковой цепью, они ассоциируются со стрессом и иммунной активацией [330].

Показана роль катехоламинов в функциональной регуляции иммунной системы [258]. Хроническое увеличение уровня адреналина может активировать β_2-адренергические рецепторы на макрофагах, что стимулирует выработку ИЛ-6, увеличивает поток нейтрофилов к ранам и замедляет заживление ран [134]. В связи с этим представляет определенный интерес изучение связи развития ПКС у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию с показателями гемостаза и катехоламинов.

Интерес к изучению мукозального иммунитета при коронавирусной инфекции определяется способностью слизистых оболочек противостоять первичному размножению многих вирусов, в том числе SARS-Cov-2, наличием жалоб у пациентов после выписки из ковидных госпиталей со стороны ЛОР-органов [131; 194]. Многими авторами описаны некоторые особенности состояния мукозального иммунитета в различных периодах коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, заключающиеся в дефиците локальных ИФ, подавляемых вирусом, сниженной концентраций sIgA и другими изменениями локального иммунитета [171; 178; 200; 249; 337].

Лизоцим – антибактериальный агент, фермент класса гидролаз, разрушающий клеточные стенки бактерий гидролизом пептидогликана (муреина).

Активность лизоцима слюны и желудочного сока является важным показателем, который отражает регуляцию иммунологических и метаболических процессов и находится в прямой связи с рядом иммунологических параметров.

Лизоцим представляет собой мурамидазу, которая действует на пептидогликановую стенку грамположительных бактерий, вызывая гибель клеток. Он играет

важную роль во врожденном иммунитете и присутствует в крови, внешней жидкости, а также в лизосомальных гранулах фагоцитов [294].

Роль лизоцима в местном иммунитете отмечают многие исследователи. Организм человека вырабатывает многочисленные противомикробные факторы, которые могут уменьшить влияние колонизирующих микроорганизмов. Одним из них является естественный антисептик лизоцим, который обнаруживается в жидкостях организма и на поверхности слизистых оболочек. Лизоцим продуцируется эпителием и является основным компонентом гранул нейтрофилов, которые могут быть задействованы при остром воспалении слизистой оболочек. Лизоцим оказывает противовирусное действие, снижая абсорбцию вируса и его проникновение в клетки-мишени, связывает вирусные ДНК/РНК и подавляет репликацию вирусов, является молекулой врожденного иммунитета, оказывает противовирусный эффект в отношении различных вирусов. А также лизоцим обладает различными антибактериальными свойствами [45; 51].

В литературе описывается ряд работ, посвященных мукозальному иммунитету. В них приводятся различные сведения об изменениях уровня лизоцима у больных воспалительными заболеваниями ороназофарингеальной области и новой коронавирусной инфекцией. Так, в работе J. G. O. Santos с соавт. (2022) отмечается, что достоверных изменений по содержанию в острый период и в постковидном периоде не было зарегистрировано [208].

Другие авторы [45] доказывают, что средние значения уровня лизоцима слюны у здоровых лиц в 2,1 раза были выше, чем у больных тонзиллитом ($p < 0,05$).

Е. А. Шевченко с соавт. (2016) в своих исследованиях показали, что при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите происходит снижение местного иммунитета, о чем свидетельствуют изменения показателей слюны [93].

М. В. Залялиевой с соавт. (2022) показана роль специфического (sIgA) и неспецифических факторов защиты: лизоцим, водородный показатель (pH), присутствующих в слюне больных COVID-19 на 9–14-е сутки после госпитализации. У

больных со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания наблюдалось выраженное снижение лизоцима, то есть можно предположить, что у этих больных имеется дефицит клеток, продуцирующих лизоцим [67].

Исследование концентрации sIgA в слюне показало, что его уровень на 9–14-е сутки после госпитализации в среднем приближался к данным контрольной группы, что свидетельствует о стимуляции специфического иммунного ответа у большей части пациентов и имеет важное значение для нейтрализации вируса [45].

Авторы делают выводы, что у больных COVID-19 в процессе выздоровления наблюдается недостаточность защитных факторов местного врождённого иммунитета (лизоцим, pH) и стимуляция специфического адаптивного (sIgA) мукозального иммунитета. Они предполагают, что, возможно, недостаточность как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа у больных COVID-19 с тяжёлым течением заболевания связана с дефектами местной иммунной защиты, которые могут быть первичными до начала заболевания, генетически детерминированными.

Итак, определение мукозального иммунитета имеет существенное значение для диагностики, прогноза и лечения бактериально-вирусных инфекций. Наиболее доступным и неинвазивным является исследование слюны, которое можно использовать для контроля над ходом развития заболевания и эффективностью лечения.

По данным некоторых авторов, у 49,4% пациентов с тяжелым течением COVID-19 был пародонтит тяжелой степени [99]. Исследователи отмечают, что пародонтопатогенная микрофлора может влиять на инфекционность SARS-CoV-2. *Fusobacterium nucleatum* повышает экспрессию АПФ-2 в эпителиальных клетках легких A549, тем самым ускоряя развитие COVID-19 [117]. В свою очередь, при новой коронавирусной инфекции прямой контакт вируса SARS-CoV-2 с тканями воспаленного пародонта вследствие высокой экспрессии в них рецепторов ACEII и CD 147 способствовал более значимой вирусной нагрузке у пациентов, что осложняло течение коронавирусной инфекции [263; 298].

Некоторые авторы отмечают, что сама коронавирусная инфекция приводила к развитию пародонтита у пациентов в остром периоде и периоде реконвалесценции, ранее не страдавших заболеваниями десневой ткани [99; 117; 173; 199; 264; 313].

1.4. Роль антиоксидантов в нормализации равновесия системы перекисного окисления биологических мембран и коррекции иммунологических нарушений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

Мероприятия реабилитации пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией следует проводить команде специалистов по медицинской реабилитации, состоящей из лечащего врача, врача лечебной физкультуры, врача физиотерапии, медицинского психолога и других специалистов.

Реабилитация реконвалесцентов коронавирусной инфекции имеет несколько направлений: восстановление дыхательной функции бронхолёгочной системы, улучшение бронхиальной проходимости, восстановление толерантности к нагрузкам, психоэмоционального равновесия, повседневной активности, а также проведение медикаментозной терапия нарушений функций органов и систем [336; 226; 328]. Для этого мультидисциплинарная реабилитационная команда оценивает состояние реконвалесцента и определяет реабилитационные цели и задачи [27].

Однако проводимых реабилитационных мероприятий без восстановления равновесия системы иммунитета и ПОЛ зачастую недостаточно: состояние пациентов улучшается незначительно или не улучшается совсем, у части пациентов остаются разбалансированными иммунная система и система ПОЛ биологических мембран.

В патогенезе воспаления при многих инфекционных заболеваниях процессы ПОЛ имеют важное значение. Роль врожденных клеток иммунной системы (нейтрофилов и моноцитов) в фагоцитозе антигенных детерминант регулирует весь иммунный ответ в патологических процессах. С другой стороны, в прогрессировании заболевания участвуют системы ПОЛ и антиоксидантной защиты. Дисбаланс в сторону ПОЛ приводит к усилению процессов липопероксидации в мембранах клеток иммунной системы, способствуя их апоптозу, незавершенному фагоцитозу и прогрессированию заболевания [25; 82].

При различных патологических состояниях, в том числе при инфекционных заболеваниях, авторы описывают активизацию прооксидантной системы и недостаточность антиоксидантной защиты. Это приводит к повреждению свободными радикалами собственных клеток и тканей [39; 46; 52], что утяжеляет течение заболеваний и может стать причиной неблагоприятного исхода.

Для компенсации дефицита защитных ферментов применяют фармакологические препараты – антиоксиданты, которые можно разделить на ферментные и неферментные. К ферментным относятся СОД, глутатион-пероксидаза и каталаза. К неферментным – липидные антиоксиданты – производные фенола, способные инактивировать свободные радикалы в гидрофобном слое мембран и предотвращать развитие ПОЛ. К ним относится α-токоферол (витамин Е), убихинон (коэнзим Q), тироксин и синтетические соединения, например, ионол (бутилированный гидрокситолуол). Антиоксидантные препараты обладают противоспалительным и антигипоксическим действием [42; 55].

Так как по данным многих публикаций в основе патогенезе ПКС лежит развитие MIS-A, который, в том числе, характеризуют разбалансировка иммунных реакций, системы ПОЛ и т.д. перед исследователями встает вопрос выбора лекарственных препаратов, обладающих иммуномодулирующим, антиоксидантным и противовоспалительным действием [65; 37; 72; 96; 49].

Авторы предлагают различные препараты в качестве антиоксидантов и иммуномодуляторов для лечения ПКС. Это такие препараты, как мельдоний (работает как антигипоксант, антиоксидант, цитопротектор) [26], комплексный препарат Цитофлавин® (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота), который обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксантным влияниями, уменьшает продукцию свободных радикалов, повышая функциональную активность ферментов антиоксидантной защиты и дыхательной цепи митохондрий [37; 47], препарат МексиВ 6® (антигипоксант, в составе которого присутствует этилметилгидроксипиридина сукцинат, усиленный пиридоксином (витамин B_6) и

магнием) [72], иммуномодулирующий препарат Деринат® [23], Эскузан® (антиоксидант и иммуномодулятор, созданный на основе экстракта семян конского каштана и тиамина (витамин B_1) [94] и другие.

В связи с вышеизложенным было целесообразно включение в комплексную терапию пациентов с ПКС антиоксидантного препарата Галавит®. Галавит® (аминодигидрофталазиндион натрия) – препарат производства ООО «Сэлвим» (Россия), существующий на рынке с 1997 г., представлен в трех лекарственных формах: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения, суппозитории ректальные и таблетки.

Накоплен определенный опыт применения этого препарата для лечения различных инфекционных заболеваний вирусной этиологии – гриппа, ОРВИ, папилломавирусных инфекций, герпетической инфекции, хронического тонзиллита и др. [84; 78; 43].

Есть ряд публикаций, показывающих положительный эффект применения этого препарата в острой фазе новой коронавирусной инфекции COVID-19 [38; 77; 91; 76].

Препарат Галавит® может стать чрезвычайно актуальным в отношении развившегося после острой фазы коронавирусной инфекции COVID-19 ПКС, так как он имеет широкий спектр иммуномодулирующей активности, а также обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием, влияет на несколько звеньев ПКС одновременно [77; 91; 76].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Пациенты

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).

Исследования были проведены после разрешения локального этического комитета (выписка из протокола № 13/2 заседания локального этического комитета КБГУ, протокол от 20 октября 2020 г. прилагается) в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этике Женевской конвенции о правах человека (1997 г.). Работа выполнялась 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.

Лабораторные исследования проводились на базах ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ» МЗ КБР, ГБУЗ «1-я Городская клиническая больница» МЗ КБР и в лабораториях кафедр инфекционных болезней и микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ.

Исследование катехоламинов проводилось на базе клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

В остром периоде под наблюдением было 505 пациентов с DS: Коронавирусная инфекция с внегоспитальной двухсторонней полисегментарной пневмонией и ДН различной степени, лечившихся во время второй волны коронавирусной инфекции COVID-19 в 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) (главный врач д. м. н., профессор Иванова Марина Руслановна).

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. (главный врач Кумышев Анзор Мурадамович). 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.

Таким образом, пациенты были обследованы в остром периоде коронавирусной инфекции, перед выпиской из госпиталя, в периодах ранней (до 12 недель от начала заболевания) и поздней реконвалесценции (более 12 недель от начала коронавирусной инфекции COVID-19).

Кроме того, под наблюдением находились 35 реконвалесцентов с ПКС с патологией ЛОР-органов и 35 пациентов с пародонтитом на фоне ПКС. Диагностика и лечение этих больных проходили совместно с врачами ЛОР-кабинета ГКБ № 1 г. Нальчика и Северо-Кавказского научно-практического Центра стоматологии, челюстно-лицевой и пластической хирургии (директор Мустафаев Магомед Шабазович).

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.

Всеми больными было подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты соответствовали следующим критериям.

Критерии включения в исследование:

– предоставление пациентом подписанного информированного согласия на участие в исследовании;

– возраст старше 18 лет;

– наличие лабораторно подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных в остром периоде или в анамнезе у пациентов в периоде реконвалесценции.

Критерии не включения в исследование:

– возраст больных до 18;

– отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;

– отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции COVID-19;

– стадия декомпенсации тяжелой соматической патологии у пациентов;

– наличие психических заболеваний;

– женщины в состоянии беременности или кормления ребенка.

Рассматривали течение коронавирусной инфекции COVID-19, как единый инфекционный процесс: острый период, период ранней реконвалесценции – до 12 недель и более 12 недель от начала коронавирусной инфекции COVID-19 – это пациенты с развившимся ПКС.

Дизайн исследования

Для достижения поставленных целей был разработан дизайн исследования, который состоял из трех этапов (Рисунок 1).

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.

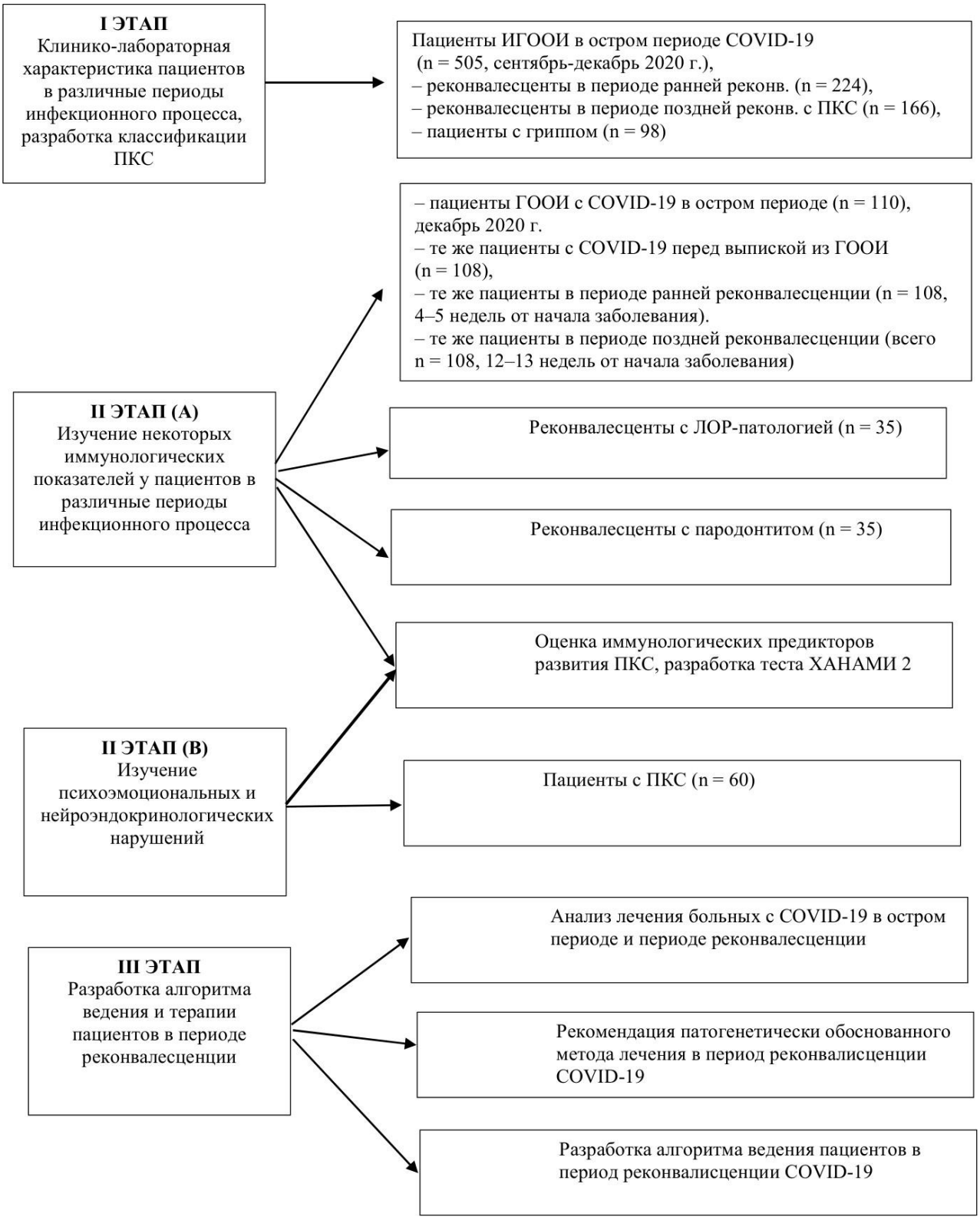


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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.

2.2. Методы исследования

1. Клинические методы исследования

На I этапе работы (Таблица 1) изучались клинико-лабораторные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 на разных стадиях инфекционного процесса. Анализировались истории болезни стационарных больных (в госпитале и реабилитационном отделении), заводились индивидуальные карты больного, включенного в исследование. Работа с пациентами ИГООИ № 1 г. Нальчика с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде (конец сентября – декабрь 2020 г. – вторая волна COVID-19), а также в отделении реабилитации ГКБ № 1 г. Нальчика включала: опрос больных (жалобы и анамнез), оценку объективного статуса пациентов.

При поступлении пациенты были опрошены и осмотрены по органам и системам. При осмотре больных оценивался цвет кожных покровов и наличие цианоза, проводили перкуссию, пальпацию грудной клетки. Учитывали частоту дыхательных движений (ЧДД), проводили аускультацию легких с выслушиванием хрипов, их характера. Подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС), оценивали пульс. В инфекционном госпитале и отделении реабилитации пациенты были под наблюдением лечащего врача, который проводил ежедневные осмотры.

Лабораторный метод

Лабораторные обследования больных (клинические и биохимические) проводились в лабораториях Госпиталя особо опасных инфекций № 1 МЗ КБР и Городской клинической многопрофильной больницы № 1 МЗ КБР.

Таблица 1 – Методы и объем выполненных исследований

Направление исследований		*Характеристика материалов*	*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	981 история болезни (в остром периоде и периоде реконвалесценции)	2020, 2021	Клинический метод, статистический
		Индивидуальная карта больного, включенного в исследование	1036 человек (в остром периоде и периоде реконвалесценции)	2020–2024	Клинический метод, статистический
	Опрос больных	Жалобы	1036 человек (в остром периоде и периоде реконвалесценции)	2020– 2024	Клинический метод
		Анамнез жизни	645 человек (при первичном обращении)	2020–2024	Клинический метод
	Анамнез заболевания	Наличие семейного очага, выезд за пределы Кабардино-Балкарской республики, контакты с больными коронавирусной инфекцией COVID-19	645 человек (при первичном обращении)	2020–2024	Эпидемиологические методы: сбор эпидемиологического анамнеза
	Объективный статус больных	Данные объективного осмотра, аускультации легких, пальпации грудной клетки, пальпации живота, осмотр зева, пародонта и др., контроля физиологических отправлений	1036 человек (в остром периоде и периоде реконвалесценции)	2020, 2021, 2023, 2024	Клинический метод
Оценка результатов лабораторного и инструментального обследования больных	Биохимические показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ) / аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевина, креатинин, определение общего белка, альбумина, глюкозы крови, прокальцитонина (ПКТ), СРБ, коагулограмма, ферритин, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и др.)	Кровь, плазма крови	1036 человек (в остром периоде и периоде реконвалесценции)	2020, 2021, 2023, 2024	Лабораторный метод
	Инструментальные методы обследования	Показатели SpO_2, ЧДД, ЧСС, АД. Рентген легких, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК), электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, УЗИ различных органов по показаниям	1036 человек (в остром периоде и периоде реконвалесценции)	2020, 2021, 2023, 2024	Инструментальный метод

Продолжение таблицы 1

Направление исследований			*Характеристика материалов*	*Количество материалов*	*Год*	*Тип и метод исследования*
Оценка состояния больных по шкалам			ШРМ, шкала MMRC, Монреальская шкала когнитивных нарушений (MoCA), шкала депрессии Бека и др.	729 человек (в остром периоде и периоде реконвалесценци)	2020, 2021	Клинический, лабораторный, инструментальный методы
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	Мазки из зева	105 человек	2020, 2021	Микробиологические методы
Определение наличия РНК вируса SARS-CoV-2	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)		Мазки из зева и носа	505 больных (в остром периоде и перед выпиской)	2020, 2021	Метод молекулярной биологии
Определение антител к вирусу SARS-CoV-2	Иммуноферментный анализ		Сыворотка крови	505 больных	2020, 2021	Иммунологический метод
Изучение иммунологических показателей	Цитокиновый статус крови пациентов в различных периодах инфекционного процесса	ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-10, ИФН-γ	Плазма крови	110 человек	2020, 2021	Клинический, иммунологический, статистический метод
	Активность клеток врожденного иммунитета в различных периодах инфекционного процесса	Подсчет количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов	Периферическая кровь	110 человек	2020, 2021	Клинический, иммунологический, статистический метод
	Показатели фагоцитоза в различных периодах инфекционного процесса	ФИ, ФЧ, ЭВК, АТФ	Нейтрофилы	110 человек	2020, 2021	Клинический, лабораторный, статистический метод
	Состояние ПОЛ биологических мембран в различных периодах инфекционного процесса	МДА, ЦП, каталаза эритроцитов, нитрат/нитриты, антиоксидантная активность, индекс ЦП/МДА	Плазма крови	110 человека	2020, 2021	Клинический, лабораторный, статистический метод
	Состояние мукозального иммунитета у пациентов с ПКС	sIgA , ИЛ-1β, ИЛ-10, лизоцим	Слюна, фарингеальный локус, мазки из зева и носа	105 человек	2020, 2021	Клинический, иммунологический, статистический метод

Продолжение таблицы 1

Направление исследований			*Характеристика материалов*	*Количество материалов*	*Годы*	*Типы и методы исследования*
	Местный иммунитет пародонта у больных с ПКС	Индексы CPITN, PMA, цитокиновый статус пародонта ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17, ПОЛ пародонта: нитрат-нитриты, АОА, ММР-8	Содержимое пародонтального кармана, сыворотка	70 человек	2020, 2021	Клинический, иммунологический, статистический метод
Оценка эндокринного статуса	Определение уровня катехоламинов и их метаболитов в суточной моче		Моча	90 человек	2023, 2024г.	Клинический, лабораторный, статистический метод
Оценка полученных результатов			Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью статистического пакета Microsoft Excel, с применением t- критерия Стьюдента		2020, 2021, 2023, 2024	Статистический метод

Использовались автоматические биохимические анализаторы Saphire-500-1. У пациентов исследовались следующие рутинные показатели: общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи (ОАМ), уровень глюкозы в крови, АЛТ, АСТ, общий билирубин, холестерин, общий белок и фракции, ЛДГ, СРБ, электролиты крови. Иммуноферментный хемилюминисцентный анализ с определением уровня ИЛ-6 и ПКТ проводили на анализаторе «Lazurit» (США). На автоматическом анализаторе гемостаза определяли показатели свертывающей системы крови: активированное частичное тромбопластиновое время (АКЧВ), протромбиновый индекс (ПТИ), Д-димера и т.д. Определяли маркеры вирусных гепатитов, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), реакцию Вассермана (RW) и др.

Для достижения поставленных в работе целей на II этапе исследования мы изучали некоторые иммунологические показатели у пациентов в различные периоды инфекционного процесса. Эти исследования проводились в лабораториях ИГООИ № 1 МЗ КБР, клинической лаборатории Городской клинической многопрофильной больницы № 1 МЗ КБР, а также в лабораториях на базе кафедры инфекционных болезней и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ. Определение уровня катехоламинов в моче проводили в лаборатории на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Были использованы общепризнанные апробированные методы определения показателей, характеризующих различные аспекты патогенеза коронавирусной инфекции COVID-19 в организме человека.

Антиоксидантную активность плазмы крови определяли по методике Г. И. Клебанова с соавт. [28]. 100 мкл желточной суспензии добавляли к 100 мкл плазмы крови и 100 мкл сульфата железа. Инкубировали 30 минут и вносили 0,5 мл 20%-й трихлоруксусной кислоты и 0,1 мл 10^{-2} М раствора ионола в спирте. Пробы центрифугировали 10 минут и отбирали супернатант, добавляли 0,6 мл 0,5% тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и измеряли светопоглощение при A_{532}.

Уровень МДА в сыворотке крови. ТБК (мкмоль/л) рассчитывали по формуле:

$$ТБК = (E535 – E580)\times 53,2, \quad (1)$$

где E535 – экстинкции проб при 535 нм;
где E580 – экстинкции проб при 580 нм;
53,2 – коэффициент пересчета.

Замеры проводились на СФ-46 при длинах волн 535 и 580 нм против n-бутанола.

Определение уровня ЦП в сыворотке крови проводили по методу Равина (1956), который базируется на окислении р-фенилендиамина при участии ЦП. Замеряли показания на СФ-46 при длине волны 530 нм. Концентрацию ЦП находили, умножая полученные значения абсорбации на коэффициент 875.

Уровень каталазы эритроцитов оценивали по скорости утилизации H_2O_2 в реакционной смеси, в которую вносится биологический материал, содержащий фермент при длине волны 260 нм.

Нитрат/нитриты. Общую концентрацию нитратов и нитритов в плазме крови определяли на СФ 46 с использованием реактива Гриса (Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit) (Cayman, USA), измеряли оптическую плотность при 540 нм.

*Для определения ИЛ-1 β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИФН-γ в сыворотке крови и*спользовали метод твердофазного иммуноферментного анализа (Вектор Бест, Россия).

Определение ИЛ-23. Использовался набор для ИФА ИЛ-23 человека. CSB-E08461h для количественного определения концентрации ИЛ-23 человека в сыворотке, плазме крови, гомогенатах тканей методом количественного сэндвич-иммуноферментного анализа.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов проводили выделение лейкоцитов из периферической крови человека. Клетки собирали в силиконизированную пробирку и дважды отмывали путем центрифугирования (10 мин, 400g), подсчитывали и доводили до рабочей концентрации.

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали стандартным методом в отношении бактерий *Staphylococcus aureus* (музейный штам 1241) [250]. Для этого смешивали 1 мл суспензии нейтрофилов и 1 мл взвеси бактерий (10^7 кл) в растворе Хенкса (pH = 7,4). Смесь инкубировали при помешивании 30 мин при 37 ^{0}С. Приготавливали мазки на стекле, фиксировали и окрашивали по Романовскому – Гимзе. В мазках на 100 клеток подсчитывали количество фагоцитирующих макрофагов. Полученные данные выражали в виде ФИ и ФЧ.

Определение ЭВК нейтрофилами бактерий. Оценку ЭВК оценивали по методу Nilsen. Число выживших после фагоцитоза бактерий определяли по количеству колоний в секторах через 24 ч.

АТФ. К 10 мкл нейтрофилов (10^6 кл/мл) добавляли ледяную воду (990 мкл), перемешивали и лизированные клетки выдерживали на льду. Принцип анализа АТФ в количественном биолюминесцентном определении аденозинтрифосфата 5'-12, оцениваемом с помощью набора для биолюминесцентного анализа (Sigma FLAA, USA). Измерения хемилюминесценции люциферин-люциферазы проводили на счетчике с несколькими метками Victor2 1420, оснащенном программным обеспечением Wallac 1420 (Perkin Elmer, Уолтем, Массачусетс, США). Результаты были выражены в ммоль/л (мМ).

Матриксная металлопротеиназа-8 (MMP-8). Использовали набор для ИФА коллагеназы (MMP-8) CSB-E04680h для количественного определения MMP-8 /концентрация коллагеназы нейтрофилов в сыворотке, плазме крови, гомогенатах тканей. После промывки для удаления любого несвязанного реагента, содержащего авидин-фермент, в лунки добавляют раствор субстрата, и цвет развивается пропорционально количеству MMP-8, связанного на начальном этапе. Проявление цвета прекращается и измеряется его интенсивность.

Лизоцим. Использовали набор для ИФА LZMc человека (лизоцим C) Номер по каталогу: EH 4052. Принцип анализа основан на методе определения методом конкурентного ИФА. Планшет для микротитрования, входящий в этот набор, был предварительно покрыт антителом против LZMc. После тщательного смешивания образца или стандарта с биотином, его и рабочий раствор LZMc, одновременно добавляют в лунки планшета. При этом, во время реакции LZMc в образце или стандарте фиксированное количество биотина-LZMc конкурируют за связывание антитела, нанесенного на планшет для микротитрования. В каждую лунку микропланшета добавляют стрептавидин HRP (SABC) и инкубируют. Затем в каждую лунку добавляют раствор субстрата TMB. Реакцию фермент-субстрат прекращают добавлением стоп-раствора, и изменение цвета измеряют спектрофотометрически при длине волны 450 нм.

sIgA. Концентрация sIgA была исследована в смешанной слюне пациентов и фарингеальном соскобе. Доставку в лабораторию осуществляли в течение 4–6 ч. Для определения sIgA использовали твердофазный иммуноферментный метод (Вектор-Бест, Россия).

Определение уровня катехоламинов и их метаболитов в суточной моче проводилось на анализаторе лекарственных веществ и их метаболитов на базе высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1200 (Agilent Technologies Deutchland GmbH, Германия).

Микробиологические методы исследования. Для оценки микрофлоры слизистых оболочек носа, зева и ротовой полости пациентов (до начала антибиотикотерапии в группах с ЛОР-инфекциями) исследовали общее количество факультативно-анаэробной микрофлоры и наличие условно-патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках. Пробы брали стерильным тампоном натощак, и не позднее чем через 2 ч после взятия производили посев на ГРМ-агар (ФБУН ГНЦ ПМБ Оболенск, Россия).

Микробиологические исследования проводились на базе кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии КБГУ им. Х. М. Бербекова с помощью Масс-спектрометра MALDI –TOF Microflex, «Bruker».

Биологические образцы для исследования цитокинов:

1. Для выделения плазмы использовали периферическую венозную кровь, взятую утром натощак в асептических условиях путем пункции локтевой вены.

2. Для исследования цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10) на слизистых оболочках зева и носовых ходов (носовую полость в группах с острым верхнечелюстным синуситом в момент обследования предварительно промывали стерильным физраствором) использовали стерильные бумажные штифты (№ 9), которыми касались поверхности слизистой оболочки в течение 30 с, затем помещали в эппендорф со стерильным физиологическим раствором (1 мл) на 40 мин, содержимое эппендорфа оценивали на цитокиновую активность с помощью тест-систем для твердофазного иммуноферментного метода Вектор-Бест (Россия).

3. Содержимое пародонтального кармана собиралось врачом-пародонтологом натощак в области наиболее выраженного воспаления с помощью стерильных эндодонтических бумажных штифтов, от одного пациента брали 2 пробы. Образцы исследуемого биологического материала хранили при -70 °С.

Инструментальный метод

Инструментальная диагностика включала КТ ОГК, ЭКГ, пульсоксиметрию, рентгенографию ОГК, по показаниям ЭхоКГ, УЗИ различных органов. Результаты оценивали следующим образом: КТ-1 (поражение легких до 25%), КТ-2 (поражение легких от 25% до 50%), КТ-3 (поражение легких от 50% до 75%) и КТ-4 (поражение легких более 75%).

Использованные шкалы оценки степени тяжести больных

При оценке степени тяжести течения COVID-19 в остром периоде придерживались следующих критериев, согласно Временным методическим рекомендациям (Версия 8 (03.09.2020):

Среднетяжелое течение:

– температура тела > 38 °С;

– ЧДД > 22/мин;

– одышка при физических нагрузках;

– изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний; КТ 1–2);

– SpO_2 < 95%;

– СРБ сыворотки крови > 10 мг/л.

Тяжелое течение:

– ЧДД > 30/мин;

– $SpO_2 \leq 93\%$;

– $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.;

– снижение уровня сознания, ажитация;

– нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.), диурез менее 20 мл/ч;

– изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный, КТ 3–4);

– лактат артериальной крови > 2 ммоль/л;

– qSOFA > 2 балла.

Для оценки состояния пациентов пользовались шкалами qSOFA, ШРМ, шкалой MMRC и др. (Таблицы 2 и 3).

Таблица 2 – Шкала qSOFA (quick sequential organ failure assessment)

Показатель	*qSOFA, баллы*
Снижение АД (АД систолическое ≤ 100 мм рт. ст.)	1
Увеличение ЧДД (≥ 22/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазго < 15)	1

Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациенту требуется перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Таблица 3 – ШРМ (оценивается от 0 до 5 баллов)

Значение показателя (балл)	*Оценка функционирования и ограничения жизнедеятельности*		
	Заболевания ЦНС	Заболевания опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы	Соматические заболевания
0	Отсутствие нарушений функционирования и ограничения жизнедеятельности. Функции, структуры организма сохранены полностью		
1	Отсутствие проявлений нарушений функционирования и ограничения жизнедеятельности при наличии симптомов заболевания		
2	Легкое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности		
3	Умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности		
4	Выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности		
5	Грубое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности		
6	Нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности крайней степени тяжести		

Оценка одышки по шкале MMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale). Назначение: оценка степени выраженности одышки. Пациенту

предлагают выбрать одно из пяти утверждений, которое наиболее близко описывает его степень тяжести одышки: от 0 («я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке») до 4 («у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь»).

1. Тест шестиминутной ходьбы (ТШМ) предполагает определение выносливости пациентов с целью оценки эффективности терапии. Содержание: в тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 мин без вынужденных остановок. Проводится сравнение с результатами теста, проведенного ранее (до начала терапии, на фоне терапии и т. д.). Этот тест проводится в помещении, хорошо знакомом пациенту, имеющем достаточно длинный коридор с твердым покрытием. В тесте оценивается дистанция в метрах, пройденная пациентом за 6 мин без вынужденных остановок. После завершения теста оценивается выраженность одышки по шкале Борга от 0 (одышки нет вообще) до 10 (максимальная).

2. Эпидемиологический метод. Проводили эпидемиологическое наблюдение за очагами коронавирусной инфекции: выявляли контакты с больными коронавирусной инфекцией COVID-19, факты выезда за пределы Кабардино-Балкарской Республики.

3. Молекулярно-биологический метод. Для выявления вируса SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева применялся молекулярно-биологический метод – полимеразная цепная реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) при помощи амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени амплификатором Real-Time CFX96 C10000 Touch Themal Cycler, Bio-Rad (США) с применением набора реагентов «АмплиТест SARS-CoV-2» ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, «МагноПрайм ФАСТ» Некстбио (Россия).

4. ИФА метод. Проводили определение уровня антител с использованием тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2» (научно-производственное объединение «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

5. Микробиологический метод. Микробиологические анализы (исследования мазка из зева и носа – посевы на питательные среды с высевом патологической

флоры и определением чувствительности к антибиотикам) проводились с помощью метода MALDI TOF на масспектрометре MALDI Biotyper (Microflex LT|SH, Германия). Для бактериологического посева сред применялись специализированные флаконы для анализатора BACT/ALERT 3D 60 компании BioMeriux (Франция) и BACTEC FX TOP компании Becton Dickinson (США).

6. Статистический метод. Для статистического анализа использовали программы MedCalc (версия 23.4), Statistica (версия 13), StatTech v. 4.1.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и среды программирования Python, а также программу Excel (версия 19) с дополнительным модулем XRealstats. Для определения нормальности распределения применяли метод Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении признаков использовали определение средней (M) со стандартным отклонением (SD), количественные данные при распределении признаков, отличном от нормального описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух независимых групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни, критерия Бруннера – Мюнцеля. Для оценки статистической значимости различий между двумя категориальными переменными в исследуемых группах при условии номинальных данных использовали критерий Пирсона (χ^2) на основе четырехпольных таблиц. Для определения влияния факторов использован факторный дисперсионный анализ ANOVA (Analysis of VAriance). Для оценки влияния факторов на вероятность развития ПКС была использована модель логистической регрессии на основе предикторных (независимых) переменных. Для выявления и оценки тесноты связи между двумя рядами сопоставляемых количественных показателей применялся корреляционный анализ (r), который затем выражался с помощью количественно выраженного коэффициента. Связь считали слабой при значении $\leq 0{,}3$, умеренной – при 0,4–0,7, и сильной – при $\geq 0{,}7$.

Был использован метод подсчета отношения шансов (OR) для количественного описания связи факторов риска для формирования ПКС. Для определения чувствительности и специфичности исследуемых показателей был проведен ROC-

анализ с вычислением площади под ROC-кривой (AUC), индекса Юдена. Проводили многофакторный анализ с визуализацией в виде 3D-графика, результат оценивали по переходу цветовой шкалы от зеленой до красной области. При проверке статистических гипотез достоверными считались различия при критических уровнях значимости $p < 0,05$.

2.3. Показатели у здоровых лиц

В ходе обследования здоровых доноров, сопоставимых с опытными группами по полу и возрасту, были установлены физиологические показатели. Полученные результаты в Таблице 4.

Таблица 4 – Изученные показатели у здоровых лиц

Показатель (единица измерения)	*Среда исследования*	*Значение у здоровых*
Лейкоциты (×10⁹/л)	Кровь	6,0 [5,5; 7,5]
Лимфоциты (×10⁹/л)	- ″ -	2,35 [1,75; 2,8]
Нейтрофилы (×10⁹/л)	- ″ -	3,9 [3,0; 5,7]
ИЛ-1β (пг/мл)	Плазма крови	5,0 [4,1; 6,1]
ИЛ-6 (пг/мл)	- ″ -	6,0 [5,0; 7,1]
ИЛ-8 (пг/мл)	- ″ -	7,0 [6,3; 8,6]
ИЛ-17А (пг/мл)	- ″ -	1,5 [0,8; 2,3]
ИЛ-23 (пг/мл)	- ″ -	25,0 [20,0; 26,0]
ИЛ-10 (пг/мл)	- ″ -	10,5 [8,3; 13,3]
ИФН-γ (пг/мл)	- ″ -	5,0 [2,8; 5,5]
МДА (мкмоль/л)	- ″ -	1,3 [1,2; 1,5]
ЦП (мг/л)	- ″ -	385 [327; 395]
Индекс ЦП/МДА (ед.)		296,5 [225,2; 378,5]
Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)	Эритроциты	42,3 [36,6; 46,0]
Нитрат/нитриты (мкМ)	Плазма крови	10,0 [8,0; 12,5]
АОА плазмы (%)	- ″ -	55,0 [48,6; 44,5]
ФИ (%)	Нейтрофилы	65 [58; 69]
ФЧ (ед.)	- ″ -	6 [4; 7]

Продолжение таблицы 4

Показатель (единица измерения)	*Среда исследования*	*Значение у здоровых*
ЭВК (%)	- ″ -	60 [55; 65]
АТФ нейтрофилов (мМ/10⁹)	Плазма крови	2,0 [1,5; 2,3]
sIgA (мкг/л)	Слюна	77,0 [68,0; 83,0]
	Фарингеальный локус	6,5 [5,6; 7,0]
ИЛ-1β (нг/мл)	Слизистые оболочки носовых пазух	5,7 [5,1; 6,2]
	Слизистые оболочки зева	8,25 [7,25; 8,85]
ИЛ-10 (нг/мл)	Слизистые оболочки носовых пазух	7,2 [6,45; 8,0]
	Слизистые оболочки зева	6,25 [5,6; 7,5]
Лизоцим (нг/мл)	Слюна	50,0 [44,0; 55,0]
CPITN (баллы)		0,5 [0,4; 1,0]
PMA (%)		10,0 [8,0; 11,0]
Нитрат-нитриты (ммоль/л)	Пародонтальный карман	9,0 [7,0; 10,0]
AOA (%)	- ″ -	7,0 [5,0; 10,0]
MMP-8 (пг/мл)	- ″ -	120 [102; 146]
ИЛ-1β (нг/мл)	- ″ -	10,0 [9,0; 12,0]
ИЛ-6 (нг/мл)	- ″ -	5,0 [4,0; 6,0]
ИЛ-10 (нг/мл)	- ″ -	12,0 [10,0; 15,0]
Адреналин	Моча	6,4 [3,9; 9,9]

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

3.1. Клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 в остром периоде

Под наблюдением находилось 505 человек с коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в ИГООИ № 1 г. Нальчика. Наблюдение осуществляли во вторую волну пандемии, когда наиболее эпидемиологически значимым был вариант SARS-CoV-2 Delta (B.1.617 по классификации PANGO). Из 505 пациентов мужчин было 227 (45%) и 278 женщин (55%). Возраст больных от 18 до 90 лет (59±1,3 лет). Преобладали лица в возрасте от 41 до 80 лет.

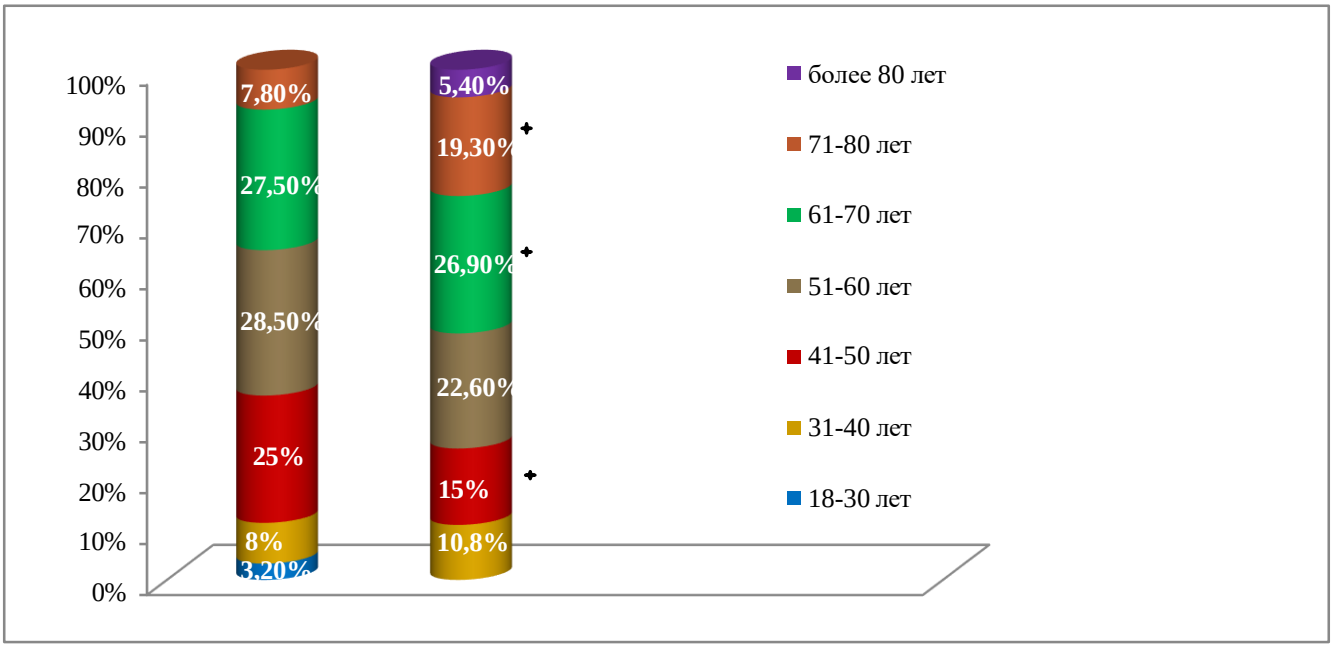
Из общего числа наблюдавшихся пациентов 383 (75,8%) переносили заболевание в среднетяжелой форме; 122 – в тяжелой (24,2%). 15 (3%) больных умерли. Диагноз больным был выставлен на основании: а) клинико-эпидемиологических данных; б) результатов выявления РНК вируса в ПЦР-реакции в мазке из носоглотки; в) характерных признаков вирусной пневмонии на КТ легких.

В группе больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции преобладали лица старших возрастных групп (51–80 лет), а в группе больных с течением средней тяжести в возрасте от 41 до 70 лет (Рисунок 2).

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.

Больные со среднетяжелым течением заболевания поступали в ГООИ в среднем на 3,1±0,1 день болезни, а больные с тяжелым позже – на 5,3±0,06 день ($p < 0,05$). Больные в крайне тяжелом состоянии поступали сразу из приемного отделения в ОРИТ.

Наиболее частые у наблюдавшихся пациентов сопутствующие заболевания представлены в Таблице 5. Это были болезни сердечно-сосудистой системы (43,3%), заболевания ЖКТ (31,5%), ожирение (19,4%), СД 2-го типа (11,3%) и другие.



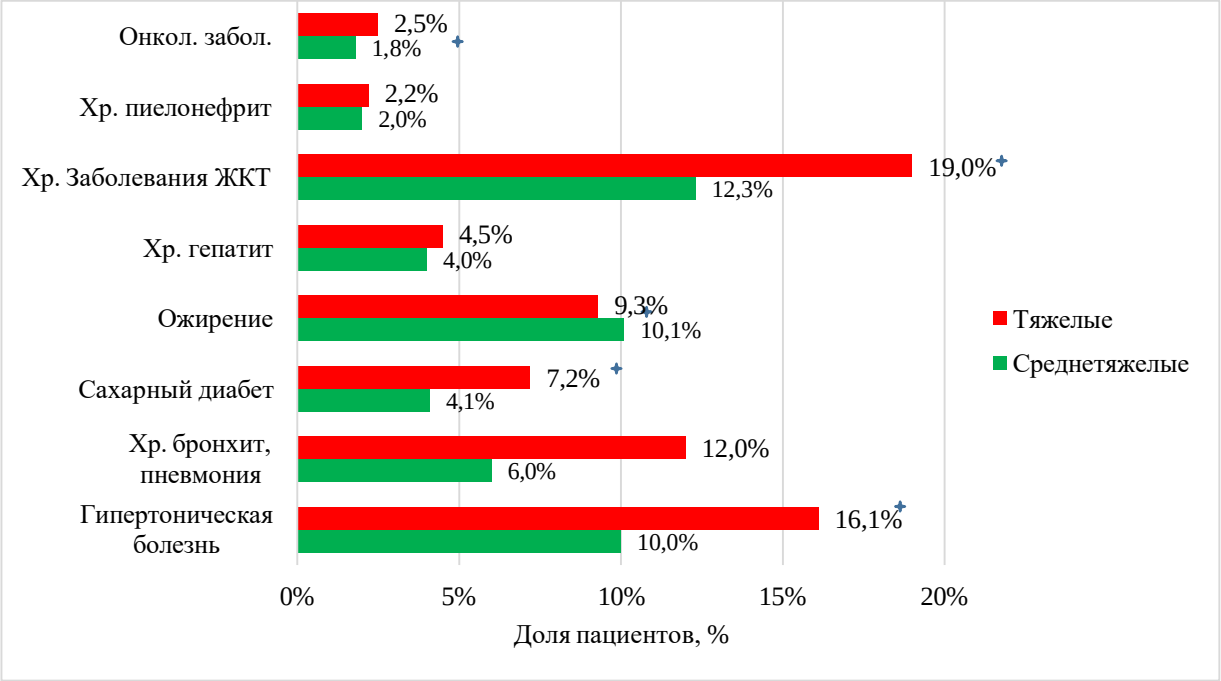
Примечание – ✦ – статистически значимое различие показателей ($p < 0,05$).

Рисунок 2 – Распределение больных по возрасту и степени тяжести заболевания

Таблица 5 – Сопутствующие заболевания у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19

Сопутствующие заболевания		*n (%)*
Хронические заболевания органов дыхания	Хронический бронхит, хроническая пневмония	93 (18,4%)
	Эмфизема легких	5 (0,99%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	ИБС	87 (17,2%)
	Гипертоническая болезнь	132 (26,1%)
СД 2-го типа		57(11,3%)
Ожирение		98 (19,4%)
Заболевания ЖКТ	Хронический гепатит различной этиологии (анамнестически)	43 (8,5%)
	Хронический гастрит	23 (4,6%)
	Язвенная болезнь желудка	12 (2,4%)
	Хронический холецистит	48 (9,5%)
	Хронический панкреатит	33 (6,5%)
Заболевания мочевыделительной системы	Хронический пиелонефрит	38 (7,5%)
	Хронический цистит	21(4,2%)

У тяжелых больных наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (гипертоническая болезнь, заболевания ЖКТ, СД, онкологические заболевания) регистрировалось чаще, чем у пациентов со среднетяжелым течением (Рисунок 3).



Примечание – ✦ – статистически значимое различие показателей ($p < 0,05$).

Рисунок 3 – Сопутствующие заболевания у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Все больные отмечали острое начало заболевания. По данным литературы, с момента заражения и до появления первых симптомов COVID-19 может пройти от 2 суток до 2 недель, а инкубационный период в среднем составляет 5–7 дней и редко длится дольше 14 дней. Однако выделить инкубационный период и оценить его длительность у наших пациентов в большинстве случаев не представилось возможным в связи с большим числом заболевавших в этом периоде пандемии, когда у людей было много разнообразных контактов и, несмотря на меры предосторожности, они все-таки подвергались заражению.

Продромальный период. При сборе анамнеза заболевания удалось выделить продромальный период. Длительность его, в среднем, по данным опросов наших больных, колебалась от 1 до 3 дней. В этом периоде, в основном, наблюдались общие симптомы интоксикации, которые имеются в этом периоде при многих инфекционных заболеваниях. Это слабость (у 100% пациентов), недомогание (100%), снижение аппетита (100%), трудоспособности (100%).

Острый период болезни. Больные при поступлении в стационар чаще предъявляли жалобы на лихорадку от субфебрильной до 39 °С и выше, резчайшую

слабость, разбитость, недомогание, потливость, оглушенность, сухой приступообразный кашель, боли в мышцах, ломоту в костях, аносмию и дисгевзию (Таблица 6).

Таким образом, у большинства пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде регистрируются следующие симптомы: снижение работоспособности (100%), слабость (100%), сухой кашель (96,2%), глухость сердечных тонов (94%), жесткое дыхание в легких (91,3%), одышка (89%), длительностью более 3 дней (87,9%), озноб (70%), ощущение заложенности в грудной клетке (66%), сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области (52,9%), лихорадка 38,1–39 °С (45,9%).

При объективном осмотре чаще отмечалась бледность кожных покровов, тахипноэ, повышение АД, тахикардия. В легких выслушивалось жестковатое дыхание, реже сухие хрипы (Таблица 6). Оценивали SpO_2: при пульсоксиметрии у больных со среднетяжелым течением COVID-19 в среднем определялось 95,15% (от 90% до 98%), а при тяжелом 90,7% (от 83% до 94%).

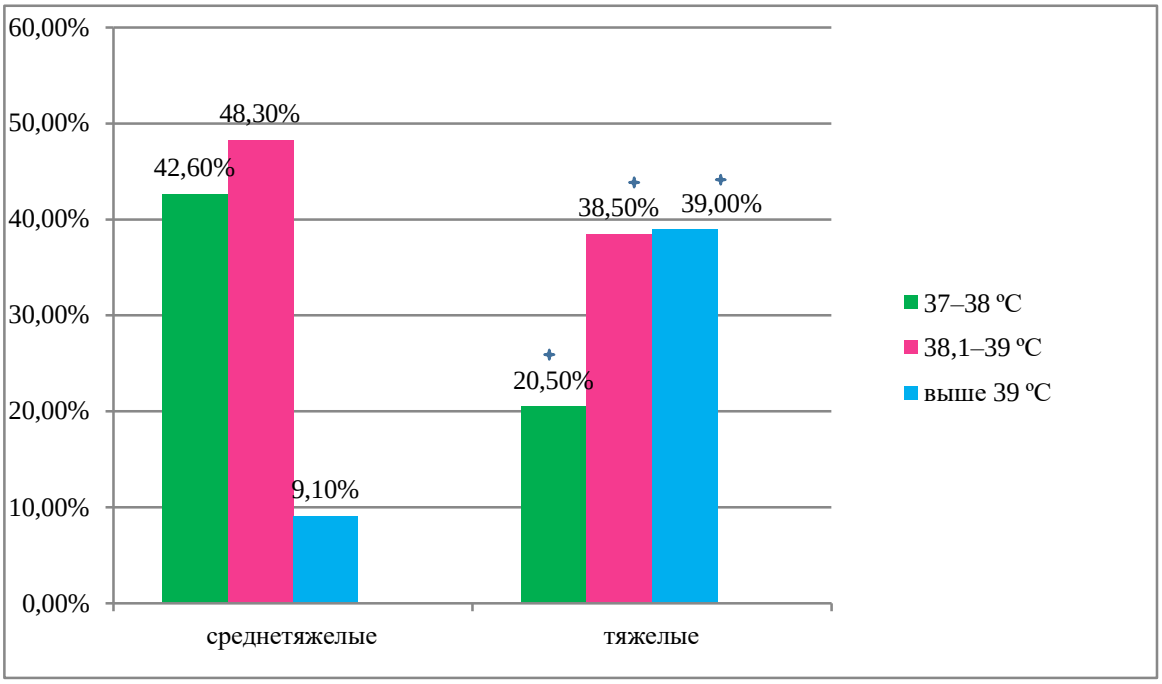
При сравнении симптоматики у больных в зависимости от степени тяжести заболевания оказалось, что при тяжелом течении заболевания реже наблюдается субфебрильная лихорадка и чаще фебрильная от 38,1 ºС до 40 ºС, а при среднетяжелом – от субфебрильной до 39 ºС (Рисунок 4).

Такие симптомы как кашель, одышка, головная боль, головокружение, слабость, тошнота, гипосмия, аносмия чаще наблюдались в группе больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции. Но особенно часто у тяжелых больных наблюдались сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области, дисгевзия, оглушенность и «мозговой туман», по сравнению с группой среднетяжелых (Рисунок 5).

Течение коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется преимущественным поражением легких, снижением SpO_2, лимфопенией с одновременным нарастанием лейкоцитоза, признаками гиперкоагуляции с риском развития тромбозов.

Таблица 6 – Симптомы у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 при поступлении в ИГООИ

Симптомы		*n (%)*
Сухой кашель		486 (96,2%)
Влажный кашель		26 (5,1%)
Одышка		450 (89%)
Ощущение заложенности в грудной клетке		333 (66%)
Головная боль		90 (17,8%)
Головокружение		75 (14, 9%)
Миалгия, ломота в костях		85 (16,8%)
Артралгия		37(7, 3%)
Слабость		505 (100%)
Снижение работоспособности		505 (100%)
Тошнота, рвота		26 (5,1%)
Озноб		353 (70%)
Лихорадка	37–38 °С	188 (37,2%)
	38,1–39,0 °С	232 (45,9%)
	39,1–40,0 °С	70 (13,9%)
	Выше 40 °С	15 (3%)
Длительность лихорадки	1 день	0 (0%)
	2 дня	0 (0%)
	3 дня	61(12,1%)
	Более 3 дней	444 (87,9%)
Боль в горле и першение		56 (11%)
Насморк, выделения из носа различного характера, затрудненное носовое дыхание		53 (10,5%)
Сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области		267 (52,9%)
Осиплость голоса		81 (16%)
Потеря вкуса		188 (37,2%)
Нарушения обоняния	Гипосмия	121 (24%)
	Аносмия	65 (12,9%)
	Какосмия	37(7,3%)
Аудиовестибулярные нарушения, шум в ушах, снижение слуха		46 (9,1%)
Объективно	Инъекция сосудов склер	137 (27,1%)
	Гиперемированные миндалины и слизистая оболочка ротоглотки	83 (16,4%)
	Глухость сердечных тонов	475 (94%)
	Повышение АД	207 (41%)
	Жесткое дыхание в легких	461 (91,3%)
	Сухие и влажные хрипы в легких	23 (4,6%)



Примечание – ✦ – статистически значимое различие показателей между группой среднетяжелых и тяжелых ($p < 0,05$).

Рисунок 4 – Высота лихорадки у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания



Примечание – ✦ – статистически значимое различие показателей ($p < 0,05$).

Рисунок 5 – Наиболее частые симптомы у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Несмотря на то, что коронавирусная инфекция COVID-19 относится к респираторным инфекциям, врачи признают: заболевание это мультисистемное и оно может задеть любой орган и способствовать к развитию тяжелых осложнений со стороны легких, сердца, почек, сосудов, мозга и других жизненно важных органов и систем организма человека.

Течение коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется преимущественным поражением легких, снижением SpO_2, лимфопенией с одновременным нарастанием лейкоцитоза, признаками гиперкоагуляции с риском развития тромбозов.

У всех наблюдаемых нами больных (среднетяжелое и тяжелое течение) развилась внегоспитальная полисегментарная пневмония различного объема поражения легких с ДН различной степени. У больных со среднетяжелым течением чаще имелась ДН 1-й степени, а у больных с тяжелым – 2–3-й степени.

А. В. Горелов, А. А. Плоскирева с соавт. [2] предлагают рассматривать в качестве осложнений COVID-19 следующие: сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболии. Наиболее частыми осложнениями в соответствии с этой классификацией у наших больных в остром периоде отмечались следующие осложнения: ОРДС, ТЭЛА, инфаркт миокарда, сепсис (Таблица 7).

На сегодняшний день сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии авторы публикаций предлагают рассматривать в качестве осложнений основного заболевания. Выделение в отдельную клиническую форму симптомокомплекса поражения сердечно-сосудистой системы в настоящий момент требует дальнейшего изучения.

Таблица 7 – Осложнения у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19

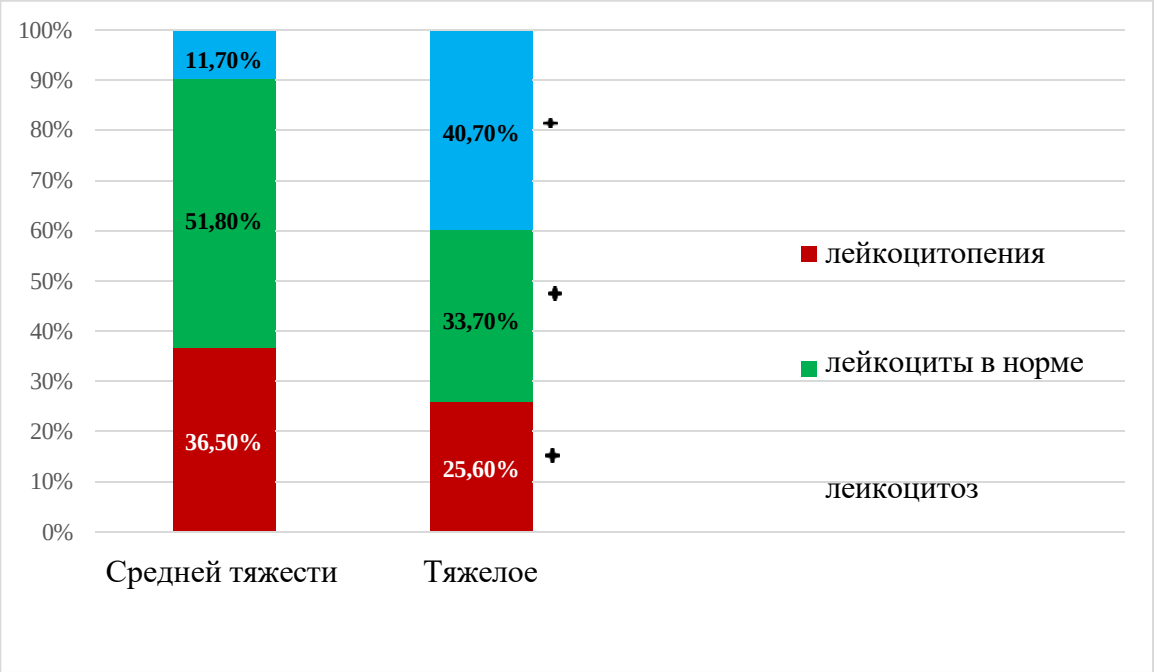
Осложнения		*Больные с COVID-19, n (%)*
Со стороны органов дыхания	Пневмоторакс	4 (0,79%)
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Инфаркт миокарда	3 (0,6%)
	Миокардит	11 (2,17%)
Со стороны ЖКТ	Инфаркт кишечника	1 (0,2%)
	Кишечная непроходимость	2 (0,4%)
Со стороны мочевыделительной системы	Острая почечная недостаточность	1 (0,2%)
ОРДС		14 (2,77%)
ТЭЛА		5 (1%)
Сепсис		4 (0,8%)

Таким образом, как следует из Таблицы 7, чаще всего у наблюдавшихся нами больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде заболевания развились следующие осложнения: ОРДС, миокардит, ТЭЛА, сепсис, пневмоторакс.

Обследование и лечение больных проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями, соответствующей времени версией [Версии 8 (03.09.2020)].

В среднем у больных в ОАК отмечалась лимфопения при поступлении в стационар (44,2%) и лейкопения, которая сменялась лейкоцитозом при развитии осложнений, вызванных присоединением бактериальной флоры у больных со среднетяжелым течением, а больные с тяжелым чаще имели лейкоцитоз (Рисунок 6).

У пациентов с тяжелым течением заболевания количество лейкоцитов было в норме у 33,7% человек, что достоверно меньше, чем у больных со среднетяжелым течением ($p < 0,05$) (Рисунок 6). Лейкоцитоз у тяжелых наблюдался чаще, чем у среднетяжелых (40,7% против 11,7%, $p < 0,05$), а лейкопения – реже (25,6% против 36,5%, $p < 0,05$). Таким образом, у больных с тяжелым течением COVID-19 чаще наблюдался лейкоцитоз и реже лейкопения.



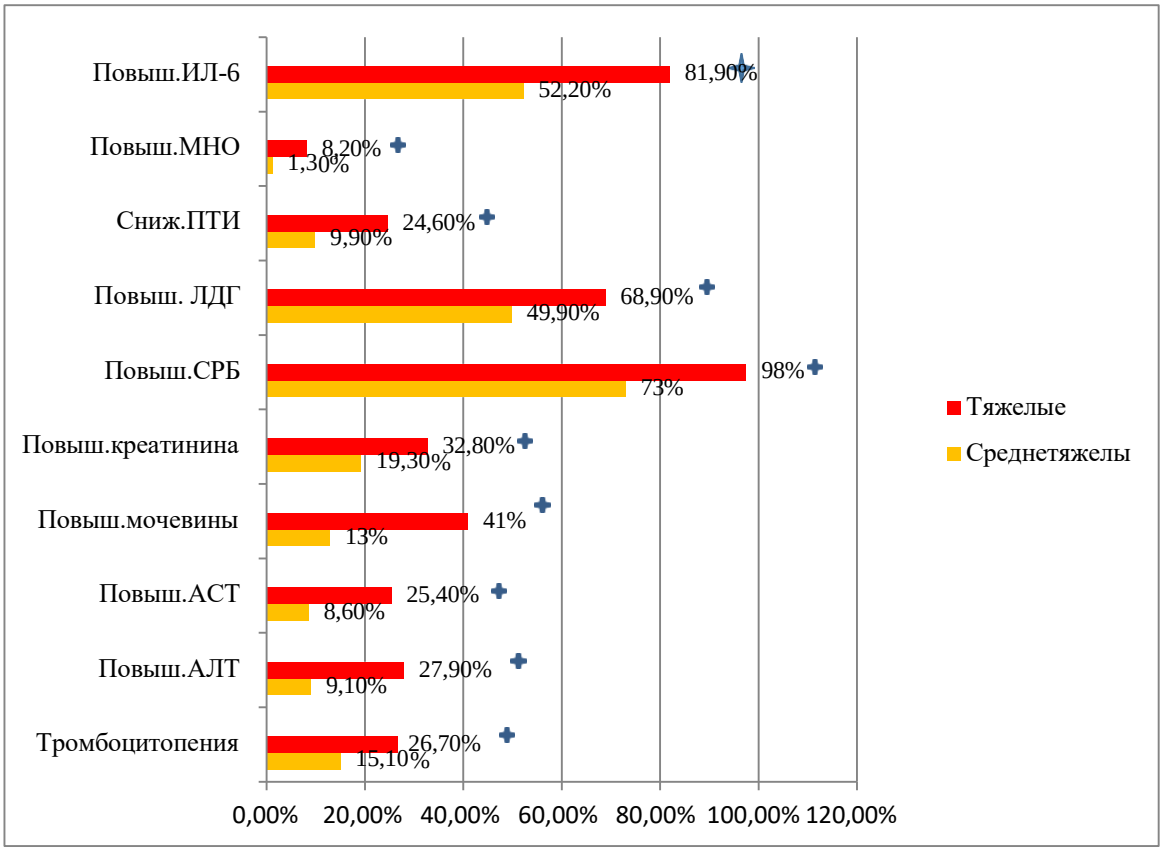
Примечание – + – статистически значимое различие показателей ($p < 0,05$).

Рисунок 6 – Количество лейкоцитов в крови больных с COVID-19 при поступлении в госпиталь в зависимости от степени тяжести заболевания

У 22 тяжелых больных в общем анализе мочи (ОАМ) имелись признаки воспаления в виде протеинурии, лейкоцитурии, эритроцитурии.

Повышение таких показателей, как СРБ, ИЛ-6, АЛТ, АСТ, ферритин наблюдалось у подавляющего большинства больных, поступавших в ИГООИ. Одновременно снижались: ПТИ, количество тромбоцитов. Изменения были более выражены у больных с тяжелым течением заболевания (Рисунок 7).

Таким образом, у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 повышение ИЛ-6, международного нормализованного отношения (МНО), ЛДГ, СРБ, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, снижение ПТИ, тромбоцитопения наблюдалось чаще по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением заболевания (Рисунок 7).



Примечание – ✦ – статистически значимое различие показателей ($p < 0,05$).

Рисунок 7 – Биохимические показатели крови при поступлении больных с COVID-19 в госпиталь в зависимости от степени тяжести заболевания

Был проведен корреляционный анализ уровня ИЛ-6 и степени тяжести ДН. Оказалось, что между уровнем ИЛ-6 и степенью ДН у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 имеется положительная корреляция ($r = 0,6158$, $p = 0,0000$), которая позволяет рассматривать ИЛ-6 как один из биомаркеров, отражающих тяжесть ДН при этом заболевании. Положительная корреляция подтверждает роль системного воспаления (отраженного уровнем ИЛ-6) в развитии ДН (Рисунок 8).

КТ легких проводилось всем пациентам в первые сутки госпитализации в ИГООИ. У 158 (31,3%) пациентов ИГООИ с коронавирусной инфекцией COVID-19 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 (Рисунок 9, 10).

Итак, у больных со среднетяжелым течением заболевания чаще наблюдалось поражение легких, соответствующее КТ-1 и КТ-2, а с тяжелым – КТ-3 и КТ-4 (Рисунки 9, 10).

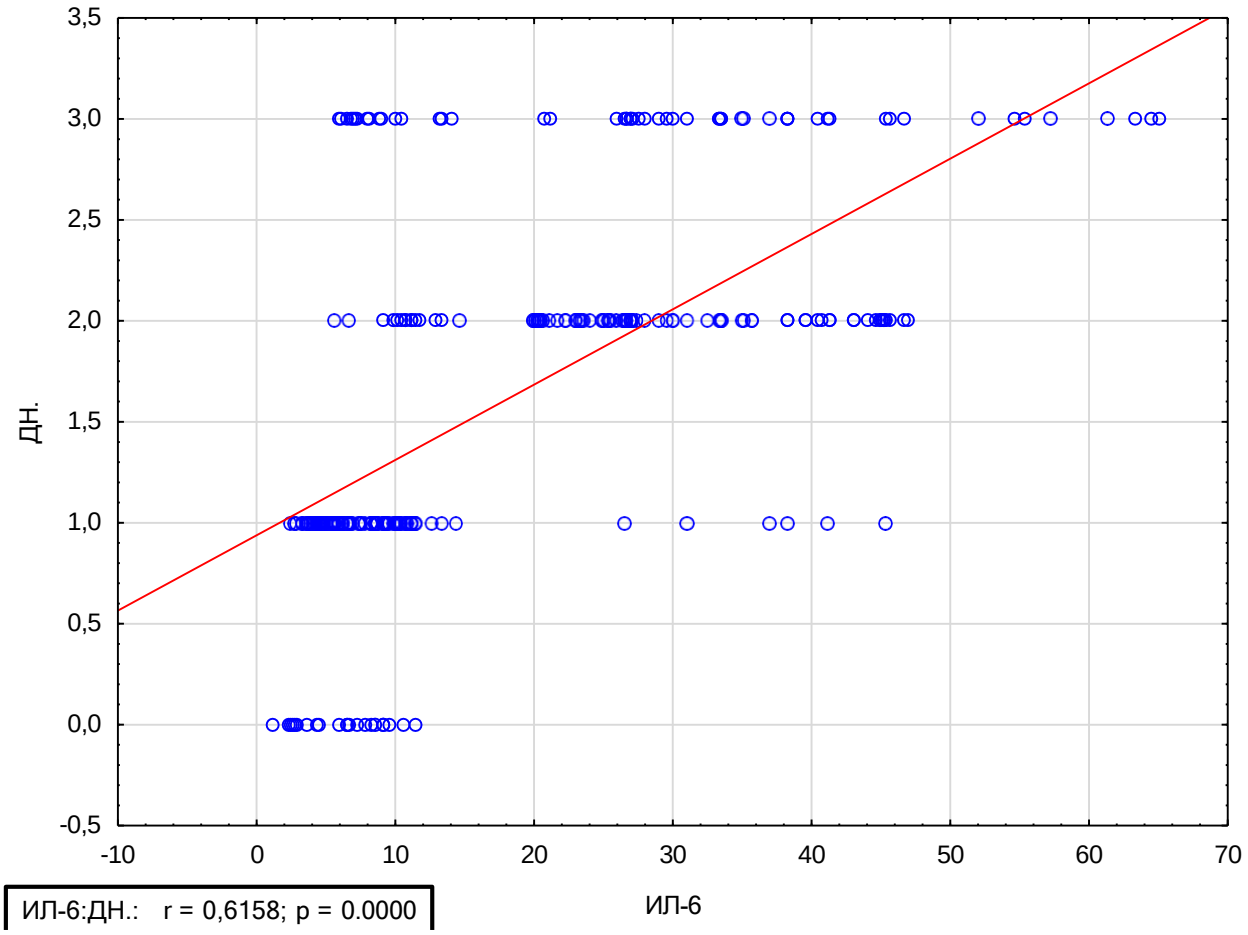


Рисунок 8 – Корреляционный анализ зависимости степени выраженности ДН и уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19

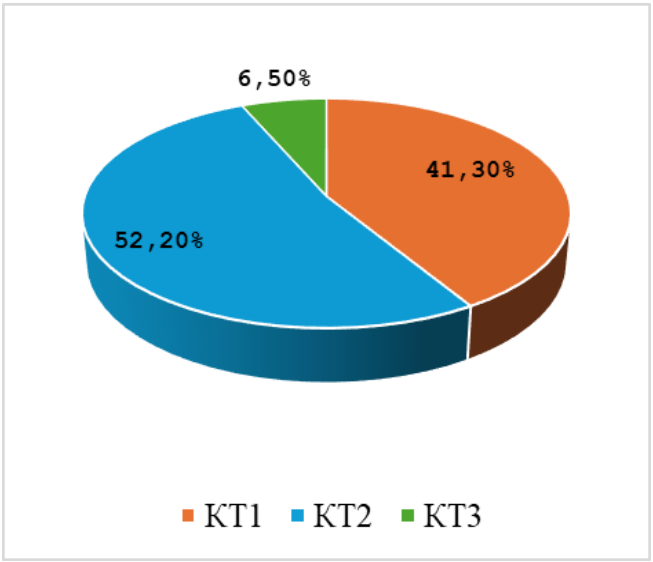


Рисунок 9 – Распределение пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, в зависимости от процента поражения легких

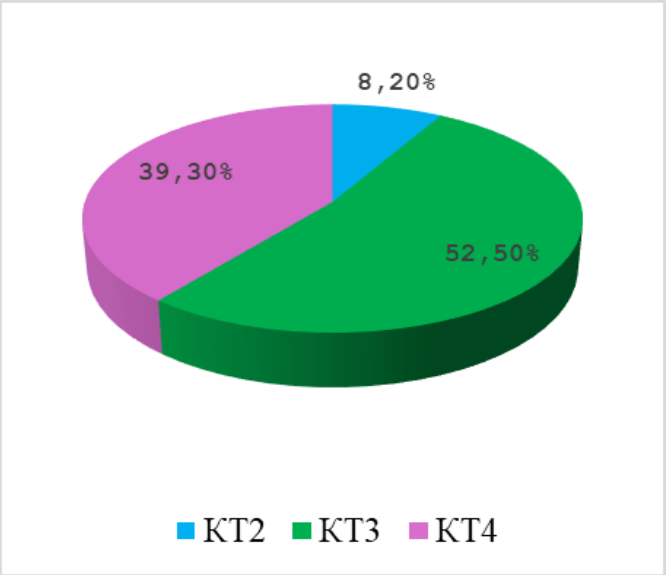


Рисунок 10 – Распределение пациентов с тяжелым течением COVID-19, в зависимости от процента поражения легких

Несмотря на проводимые лечебные мероприятия умерло 15 больных (3% от общего числа наблюдавшихся больных). Причинами смерти явились: ОРДС у 6 больных (1, 2%), ТЭЛА у 5 пациентов (1%), сепсис – 3 человека (0,6%), кишечная непроходимость – 1 пациент (0,2%) (Рисунок 11).

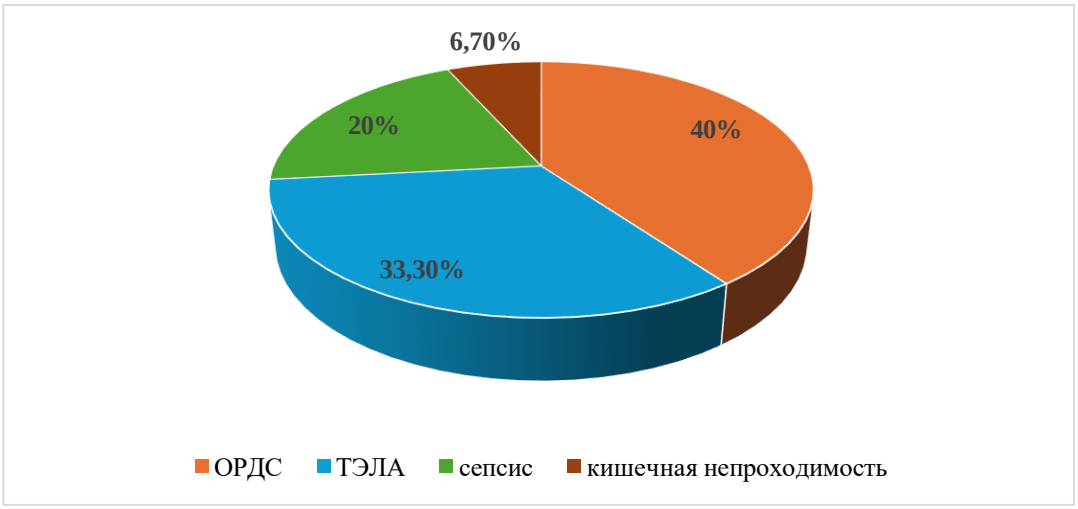


Рисунок 11 – Причины смерти больных с коронавирусной инфекцией COVID-19

15 пациентов умерли в ОРИТ. Из них 4 пациента поступили сразу из приемного отделения госпиталя в тяжелом состоянии в реанимацию, а 11 – были переведены из инфекционного отделения. Прогрессирующая ДН являлась основной причиной для госпитализации больных из приемного отделения сразу в ОРИТ или пе-

ревода в ОРИТ из инфекционного отделения. В группе умерших преобладали мужчины – 9 человек (60%) в возрасте 64±1,4 лет. На развитие неблагоприятного исхода также оказали влияние такие факторы как пожилой возраст и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. В группе умерших сопутствующими были заболевания таких органов, как почки (хронический пиелонефрит) и легкие (хроническая пневмония), а также наличие ожирения, метаболического синдрома и СД. Больные вскрыты не были по религиозным соображениям.

При выписке из ИГООИ больные, перенесшие тяжелую форму COVID-19 и часть больных со среднетяжелым течением, при наличии сохраняющихся жалоб и отсутствии нормализации лабораторных показателей направлялись на реабилитационное лечение в ГКБ № 1 МЗ КБР или на амбулаторное долечивание в поликлиники по месту жительства.

Период реконвалесценции. В периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции от 20 до 30% пациентов страдают от долгосрочных симптомов, в большинстве случаев, длящихся зачастую более 12 недель [184; 267]. Симптомокомплексы, наблюдаемые в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, в мировой и отечественной литературе описаны как ПКС [71]. Диагноз ПКС выставляется при наличии остаточных явлений после острого периода заболевания или появлении новых симптомов, необъяснимых альтернативным диагнозом. В МКБ-10 ПКС представлен кодом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» [71].

У 166 пациентов (33%) из 505, находившихся под наблюдением в остром периоде коронавирусной инфекции, в дальнейшем развился ПКС.

Приведем в качестве клинического примера тяжелого течения COVID-19 историю болезни пациента Б., которому при выписке было рекомендовано долечивание в отделении реабилитации городской клинической больнице № 1 МЗ КБР.

Клинический пример 1

История болезни № 49** стационарного больного ГООИ № 1.

Ф.И.О. Больной Б., 1956 г. р.

Дата госпитализации: 25.11.2020. Дата выписки: 22.12.2020.

Основной диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (лабораторно подтвержденная U07.1), тяжелая форма. Осложнения: внегоспитальная двухсторонняя пневмония. ПП 55%, ДН 2-й степени.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (АГ) 3-й ст., риск 4. Хроническая сердечная недостаточность 2Б, 3-й ф. кл. СД 2-го типа. Морбидное ожирение (ИМТ 46,6). Жировой гепатоз. Кандидозная инфекция слизистой оболочки полости рта. Варикозная болезнь нижних конечностей.

При поступлении жалобы на фебрильную температуру до 38,8 °С, ломоту по всему телу, сухой болезненный кашель, потливость, резкую слабость, снижение трудоспособности.

Анамнез заболевания. Болеет с 19.11.2020. Заболевание началось остро, с повышения температуры тела до фебрильных цифр, кашля. Самостоятельно принимал жаропонижающие средства с кратковременным эффектом. 20.11.2021 вызвал участкового терапевта, которая назначила следующие препараты: Арпефлю, Эликвис, Гриппферон, бромгексин, Грамидин. 24.11.2020. проведена МСКТ ОГК на базе ГКБ № 1. По данным КТ, получена картина множественных инфильтративных изменений в обоих легких по типу «матового стекла» 55% поражения. Участковым врачом был направлен на госпитализацию в инфекционный госпиталь № 1. Госпитализирован в ИО-2.

Анамнез жизни: из хронических заболеваний отмечает: АГ, СД, ожирение. Постоянно принимает следующие лекарственные препараты: Лориста Н, Кордипин, Глюкофаж.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным COVID-19 в семье.

Экспертный анамнез: не работает.

Объективный статус: состояние больного тяжелое, тяжесть обусловлена ДН 1–2-й ст. и интоксикацией. Температура тела – 38,6 °С. Рост – 158 см. Масса тела – 109 кг. ИМТ – 46,6. В сознании, ориентирован во времени и в пространстве. На вопросы отвечает правильно. Повышенного питания, подкожно-жировой слой развит чрезмерно, живот свисает, больших размеров. Очаговой симптоматики нет. ЧДД – 22/мин. В легких жесткое дыхание, ослабленное в нижних отделах. Кашель сухой. Тоны сердца приглушены. АД – 139/87 мм рт. ст. Пульс 88 уд./мин. SpO_2 88% на воздухе, на инсуффляции кислорода 5 л/мин – SpO_2- 96%. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Моча обычного цвета. Стул оформленный, регулярный, светлого цвета. Трещина анального отверстия, на салфетке прожилки алой крови.

С 27.11.2020 у больного отмечалось ухудшение состояния, что было обусловлено прогрессирующей ДН, в результате чего наблюдалось падение SpO_2 до 86%, нарастающая слабость, психоэмоциональная подавленность, одышка смешанного характера, усиливающаяся при нагрузке. Отрицательная динамика при контрольном проведении R-графии ОГК: R-данные в

пользу двухсторонней пневмонии. РГ-4 согласно критериям COVID-19. В лабораторных показателях признаки мультисистемного воспалительного процесса. Больной был угрожаем по развитию тромботических осложнений. У больного произошла декомпенсация СД с нарастанием цифр уровня глюкозы в крови от 8,0 до 22,3 ммоль/л и ему было назначено подкожное введение Актрапида и Протафана по схеме, согласованной с эндокринологом. Данные лабораторных исследований приведены в Таблице 8 и 9.

Таблица 8 – Данные лабораторных исследований крови больного Б. в динамике

Показатель (единица измерения)	*26.11.2020*	*05.12.2020*	*20.12.2020*
Лейкоциты ($\times 10^9$/л)	9,02	6,52	8,19
Лимфоциты ($\times 10^9$/л)	0,80	0,59	1,44
MID ($\times 10^9$/л)	0,30	0,14	0,60
Гранулоциты ($\times 10^9$/л)	3,32	5,79	6,15
Лимфоциты (%)	18,1	9,1	17,6
MID (%)	6,8	2,1	7,4
Гранулоциты (%)	75,1	88,8	75,0
Эритроциты ($\times 10^9$/л)	4,10	4,34	4,26
Гемоглобин (г/л)	124	120	120
Тромбоциты (тыс.)	200	210	114
СОЭ (мм/ч)	20	14	12
Глюкоза (ммоль/л)	8,5	7,1	4,1
Билирубин (мкмоль/л)	14,0	14,0	18,2
АЛТ (Ед/л)	36	68	32
АСТ (Ед/л)	28	54	26
Креатинин (мкмоль/л)	95,7	129,0	110,2
Мочевина (ммоль/л)	6,2	9,5	6,6
Холестерин (ммоль/л)		2,5	
Общий белок (г/л)	58	66	60
Альбумин (г/л)	35	35	
ЛДГ (Ед/л)	830	740	
СРБ (мг/мл)	120,3	54	25,1
Д-димер (мг/л)	0,4–0,8	0,2–0,4	0,2–0,4

Продолжение таблицы 8

Показатель (единица измерения)	*26.11.2020*	*05.12.2020*	*20.12.2020*
ИЛ-6 (пг/мл)	13,7	130,0	28
Ферритин (нг/мл)	350	425	315
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (с)	36	28	28
Фибриноген (мг, %)	539	450	392
ПТИ (%)	90	89	84
МНО	1,10	1,15	1,22
Калий (ммоль/л)	4,4	4,5	4,4
Натрий (ммоль/л)	140	139	142
Кальций (ммоль/л)	2,02	2,14	2,08
Магний (ммоль/л)	0,91	0,88	0,88
Хлор (ммоль/л)	101	100	103

Таблица 9 – Данные ОАМ больного Б. в динамике

Показатель	*26.11.2020*	*05.12.2020*	*20.12.2020*
Креатинин	отр.	отр.	отр.
Билирубин	отр.	отр.	отр.
Уробилин	отр.	отр.	отр.
Кетоновые тела	отр.	отр.	отр.
Белок	+ 10 мг/дл	отр.	отр.
Нитриты	отр.	отр.	отр.
Глюкоза	отр.	++++ 2000 мг/дл	++ 500 мг/дл
pH	5,0	5,0	5,0
Удельный вес	1025	1020	1025
Лейкоциты	отр.	отр.	отр.
Аскорбиновая кислота	отр.	отр.	отр.
Цвет	светло-желтый	светло-желтый	светло-желтый
Прозрачность	полная	полная	полная

ПЦР SARS CoV 2 от 26.11.2020 – обнаружена.

ПЦР SARS CoV 2 от 18.02.2020 – не обнаружена.

Посев мокроты на патогенную микрофлору от 27.11.2020 – выделены грибы рода *Candida* 10^5 КОЕ/тамп.

Посев мокроты на патогенную микрофлору от 15.12.2020 – не выделена патогенная микрофлора.

ВИЧ от 27.11.2020 – не обнаружены.

RW от 29.11.2020– отрицательный.

Заключение (R-грамме ОГК от 29.11.2020): R-данные в пользу двухсторонней пневмонии. РГ-4 согласно критериям COVID-1919.

Заключение (R-грамма ОГК от 12.12.2020): R-данные в пользу двухсторонней пневмонии. РГ-1 согласно критериям COVID-19. Остаточные изменения перенесенного спец. процесса.

Консультация эндокринолога от 26.11.2020, заключение: СД 2-го типа, стадия декомпенсации. Морбидное ожирение. АГ 3-й ст., риск 4. ХСН 2А. Даны рекомендации по тактике ведения, обследованию и проведению инсулинтерапии.

Проводившееся лечение: респираторная поддержка: увлажнённый кислород через лицевую маску аппарата Боброва, с потоком O_2 20 л/мин + прон-позиция.

1. Антибактериальная терапия: в/в цефтриаксон 2,0 г 29.11.2020–12.12.2020.

2. Противовоспалительная терапия: в/в дексаметазон по схеме 4 мг 2 раза в сутки № 6, затем 4 мг/сут № 2, преднизолон в/в капельно по схеме с 25.11.2020–12.12.2020.

3. Противовирусная и иммуномодулирующая терапия: Илсира 324 мг/сут 26.10.2021, Актемра 400 мг в/в 28.10.2021, Олумиант 4 мг 2 раза в сутки 25–26.11.2020.

4. Антикоагулянтная терапия: п/к Эниксум® 0,4 мл/сут № 1, 0,8 мл/сут № 3, Флюксум® п/к 0,6 мл/сут № 7, затем п/к гепарин натрия15 000 МЕ/мл в сутки № 7, далее Флюксум п/к 1,6 мл/сут № 2, 0,8 мл/сут № 3.

5. Противогрибковая терапия: флуконазол внутрь.

6. Симптоматическая терапия: в/в Флуимуцил® на физрастворе. в/в Эуфиллин 2,4%, в/в аскорбиновая кислота 5%, Атаракс®, Порталак®, в/в капельно пентоксифиллин, в/м метоклопромид, амброксол, Кетостерил®, ингаляции с Новатроном на физрастворе.

7. Патогенетическая терапия: Верошпирон, омепразол.

8. Антиагрегантная терапия: Тромбо АСС®.

9. Актрапид® п/к по схеме, Протафан® по схеме.

На фоне проводимого лечения отмечалась стойкая положительная клинико-лабораторная динамика и стабилизация функции жизненно важных органов и систем: нормотермия, нет признаков нарастания ДН, уровень лейкоцитов выше $3{,}0\times10^9$/л, отрицательные результаты мазков из носа и зева на РНК SARS CoV-2.

Однако оставались повышенными значения СРБ, ИЛ-6, ферритина. Сохранялись жалобы на резкую слабость, одышку, снижение трудоспособности, раздражительность, снижение памяти. В связи с чем пациент выписался согласно порядку выписки пациентов из медицинской организации («Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» версия 13 от 14.11.2020) с рекомендацией последующего лечения в реабилитационном отделении ГКБ № 1 МЗ КБР.

При выписке больному даны следующие *рекомендации*:

– КТ ОГК в амбулаторных условиях через 2 месяца после выписки из стационара, ЭХО-КС, УЗИ сосудов нижних конечностей, ЭКГ контроль 1 раз в месяц;

– Максилак 1 капс. 1 раз в сутки – 14 дней;

– дыхательная гимнастика;

– Эликвис по 2,5 мг 2 раза в сутки 2 недели;

– дипиридамол по 75 мг 2 раза в сутки – 14 дней, затем 75 мг 1 раз в сутки – 20 дней;

– Омез 40 мг 1 раз в сутки утром натощак, 1 мес;

– витамины: $Д_3$ по 5 тыс. ЕД в сутки в первой половине дня + кальций, витамин С, Омега 3 – 6–9 курсов по 1 мес;

– Элькар по 5 мл 2 раза в сутки, курс 1–2 мес;

– Атаракс® 25 мг на ночь до 1 мес. (при нарушении сна);

– флуконазол 150 мг 1 раз в сутки, 5 дней;

– контроль на участке: ОАК, коагулограмма, СРБ, ферритин, ЛДГ, ОАМ, уровень глюкозы в крови.

– наблюдение эндокринолога, кардиолога.

Приведенный пример демонстрирует тяжелое течение COVID-19 у пациента Б. старшего возраста с сопутствующими заболеваниями в виде гипертонической болезни, СД 2-го типа, ожирения. Несмотря на проведенную в полном объеме терапию, пациент не восстановился за время пребывания в ИГООИ и был направлен на реабилитационное лечение в отделение реабилитации городской клинической больницы № 1 г. Нальчика.

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 и гриппа

При поступлении больных в приемное отделение инфекционного стационара нередко приходилось проводить дифференциальную диагностику коронавирусной инфекции COVID-19 с другими респираторными инфекциями [75]. Мы сравнили

группы пациентов с COVID-19 и гриппом для выявления клинических особенностей этих заболеваний.

Для этого сопоставляли клинические особенности течения заболеваний у 103 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 (лечились в ИГООИ № 1 г. Нальчика) и 98 пациентов с диагнозом грипп (у 97 пациентов выделили вирус гриппа А (H1N1), у одного – В), лечившихся в ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и ИЗ» г. Нальчика. Все больные лечились в эпидсезоне 2020–2021 гг. Критериями включения в группы сравнения была сопоставимость групп по полу, возрасту и срокам поступления в стационар от начала заболевания (не позднее 3 суток). Таким образом, все больные с коронавирусной инфекцией COVID-19 и гриппом поступили на 2–3-й день заболевания. Возраст пациентов был от 21 до 75 лет. Обе группы были сопоставимы по полу и возрасту, женщин в обеих группах было больше, чем мужчин ($p > 0,05$) (Рисунок 12).

Диагноз пациентам с коронавирусной инфекций COVID-19 был выставлен на основании клинических проявлений, эпидемиологических данных. Вирус SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева выделялся с применением молекулярно-биологического метода ОТ-ПЦР при помощи амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени. Также учитывались результаты выявления вирусной пневмонии на КТ легких.

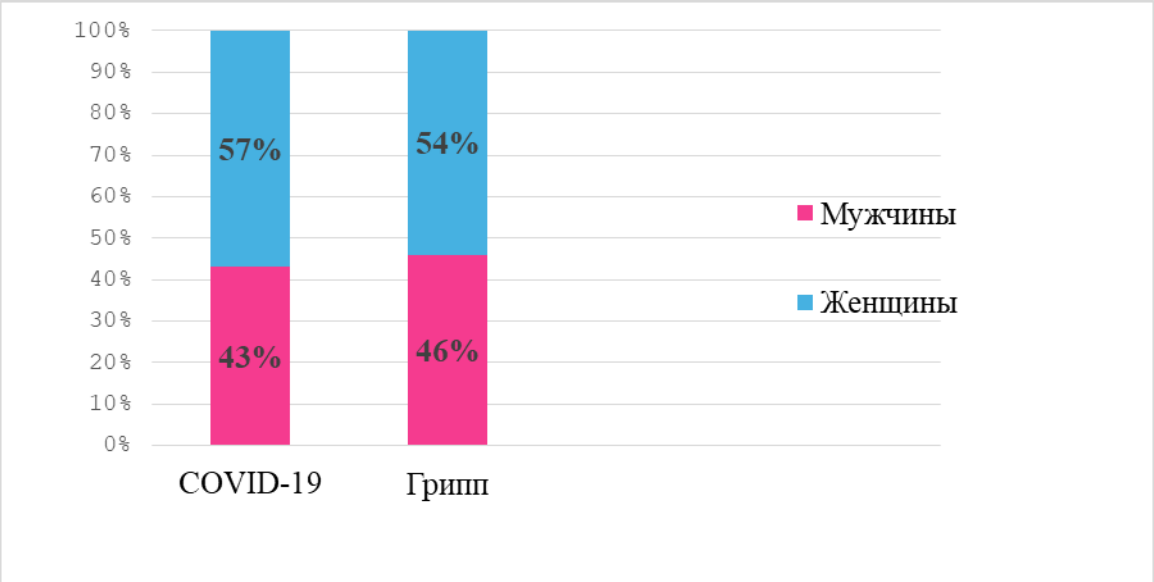
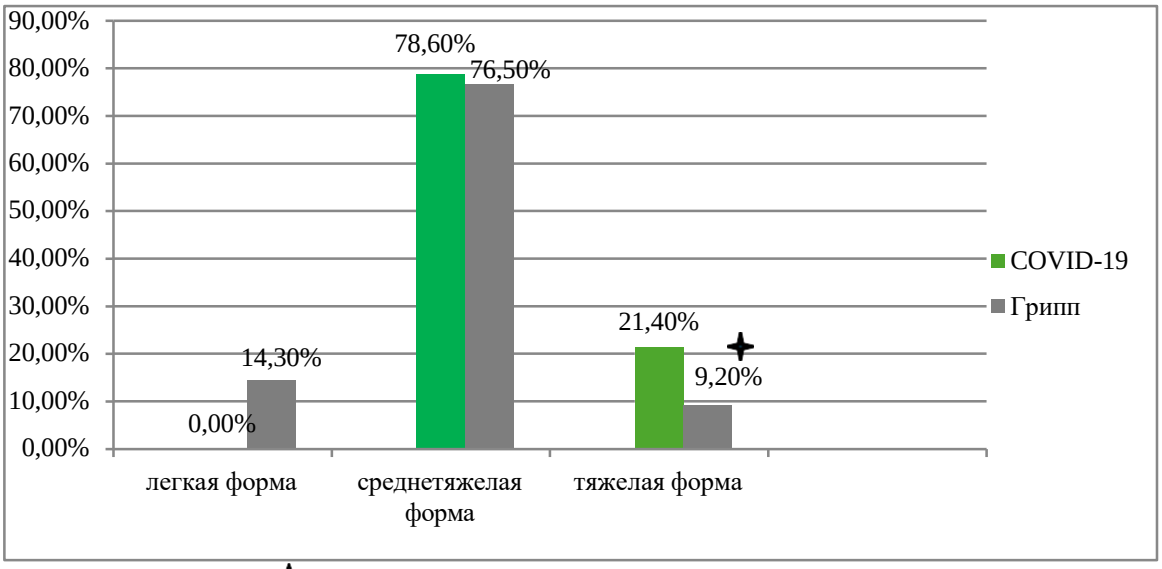


Рисунок 12 – Гендерное распределение больных с COVID-19 и гриппом



Примечание – ✦ – статистически значимое различие показателей по сравнению с COVID-19 ($p < 0,05$).

Рисунок 13 – Тяжесть заболеваний в группах сравнения

Диагноз грипп основывался на основании клинических, эпидемиологических данных и подтверждался выделением РНК вируса гриппа в мазке из носоглотки методом ПЦР (у 97 пациентов выделили вирус гриппа А [H1N1], у одного – В).

Сравнивали эти два заболевания по степени тяжести патологического процесса. Оказалось, что больные с коронавирусной инфекцией COVID-19 распределились следующим образом: у 81 пациента отмечалась средняя тяжесть течения (78,60%), у 22 – тяжелое течение заболевания (21,40%). Больных с легким течением COVID-19 не госпитализировали из-за нехватки в это время мест, они лечились амбулаторно.

В легкой форме грипп протекал у 14 (14,30%) больных, в среднетяжелой у 75 (76,50%), а у 9 (9,20%) регистрировалось тяжелое течение. Все заболевшие гриппом не были привиты (Рисунок 13).

Следовательно, при коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно чаще регистрировали тяжелую форму заболевания в отличие от гриппа.

В среднем больные с COVID-19 находились в ИГООИ 15±0,3 койко-дней, больные с гриппом в стационаре – 10±0,1 ($p < 0,05$).

У пациентов с коронавирусной инфекцией и гриппом регистрировались аналогичные сопутствующие заболевания. Это чаще были ИБС, гипертоническая болезнь, хронический гепатит различной этиологии, хронический гастрит, СД 2-го

типа, хронический панкреатит, хронический гайморит, онкологические заболевания, ожирение и др.

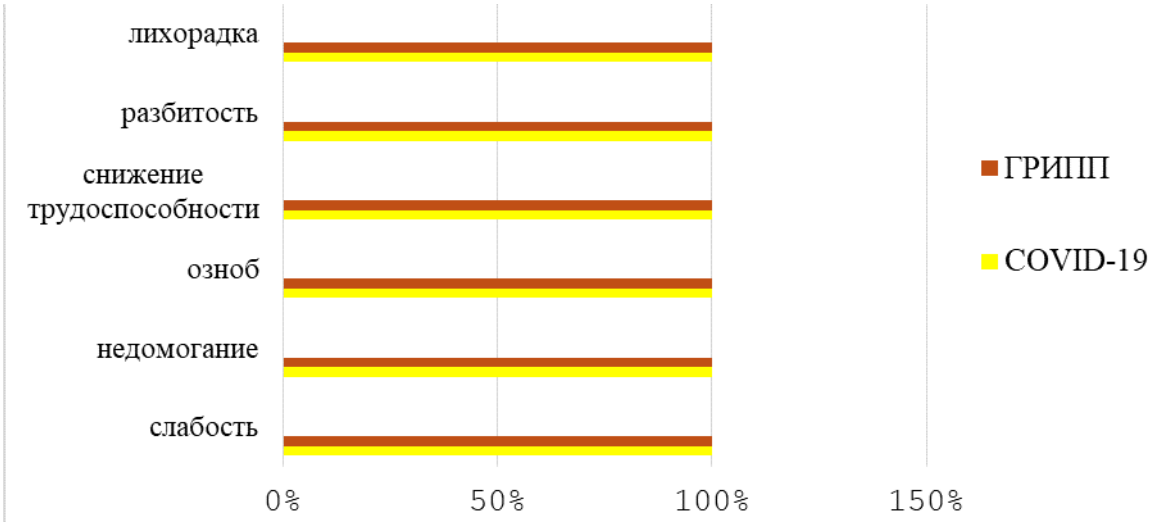


Рисунок 14 – Симптомы продромального периода у пациентов с COVID-19 и гриппом ($p > 0,05$)

Продромальный период. Длительность его, в среднем, составила от 1 до 3 дней при всех заболеваниях. В этом периоде, в основном, наблюдались общие симптомы интоксикации, которые имеются в этом периоде при многих инфекционных заболеваниях: слабость, недомогание, снижение аппетита, трудоспособности, некоторые больные отмечали першение в горле (Рисунок 14).

Таким образом, симптомов продромального периода, характерных для каждого из сравниваемых заболеваний, выявлено не было.

Острый период. Все больные в сравниваемых группах отмечали острое начало заболеваний. Пациенты с COVID-19 имели жалобы на лихорадку длительностью более 3 дней (чаще 38,1–39 °С), упадок сил, недомогание, разбитость, утомляемость, резкую слабость, боль в мышцах, аносмию и дисгевзию, сухой приступообразный кашель. В легких при аускультации чаще прослушивалось жестковатое дыхание. У всех больных на КТ легких определялись признаки внегоспитальной двухсторонней полисегментарной пневмонии различной площади поражения, с ДН от 0-й до 3-й степени.

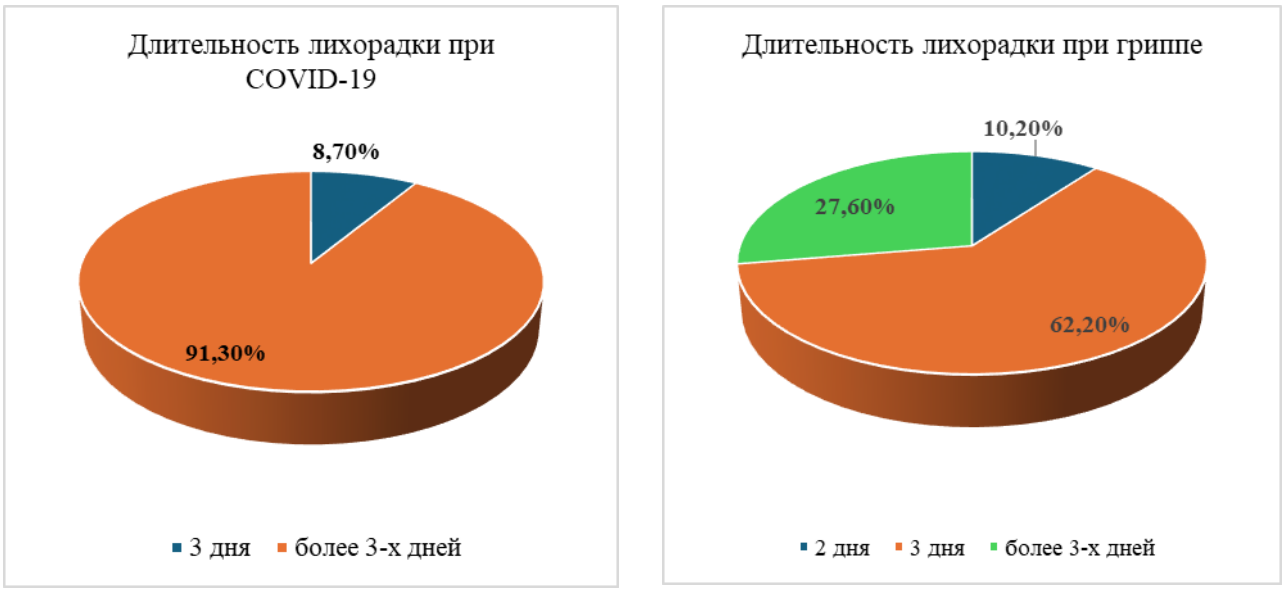


Рисунок 15 – Длительность лихорадки у пациентов с коронавирусной инфекцией и гриппом

У больных гриппом H1N1 основными симптомами заболевания был сухой приступообразный кашель, лихорадка (чаще от 38,1–39 °С) длительностью до 3 дней (Рисунок 15), головная боль, умеренная гиперемия ротоглотки с вирусной зернистостью задней стенки глотки и петехиями на твердом нёбе почти у всех больных, явления склерита, боль при движении глазных яблок, а также катаральные явления в виде насморка и заложенности носа (Таблица 10).

Таблица 10 – Симптомы у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 и гриппом при поступлении в стационар

Симптомы	*Больные с COVID-19 (103 чел.)*	*Больные с гриппом (98 чел.)*
Сухой кашель	96 (93,2%)	90 (91,8%)
Влажный кашель	7 (6,8%)	–
Чихание	–	–
Одышка	91 (88,3%)	46 (47%*)
Головная боль	34 (26,2%)	98 (100%*)
Головокружение	10 (7, 7%)	17 (17,3%*)
«Мозговой туман»	25 (24,3%)	–
Утомляемость	103 (100%)	30 (30,6%*)
Миалгия, ломота в костях	94 (91,4%)	70 (71,4%*)
Слабость, разбитость	103 (100%)	98 (100%)

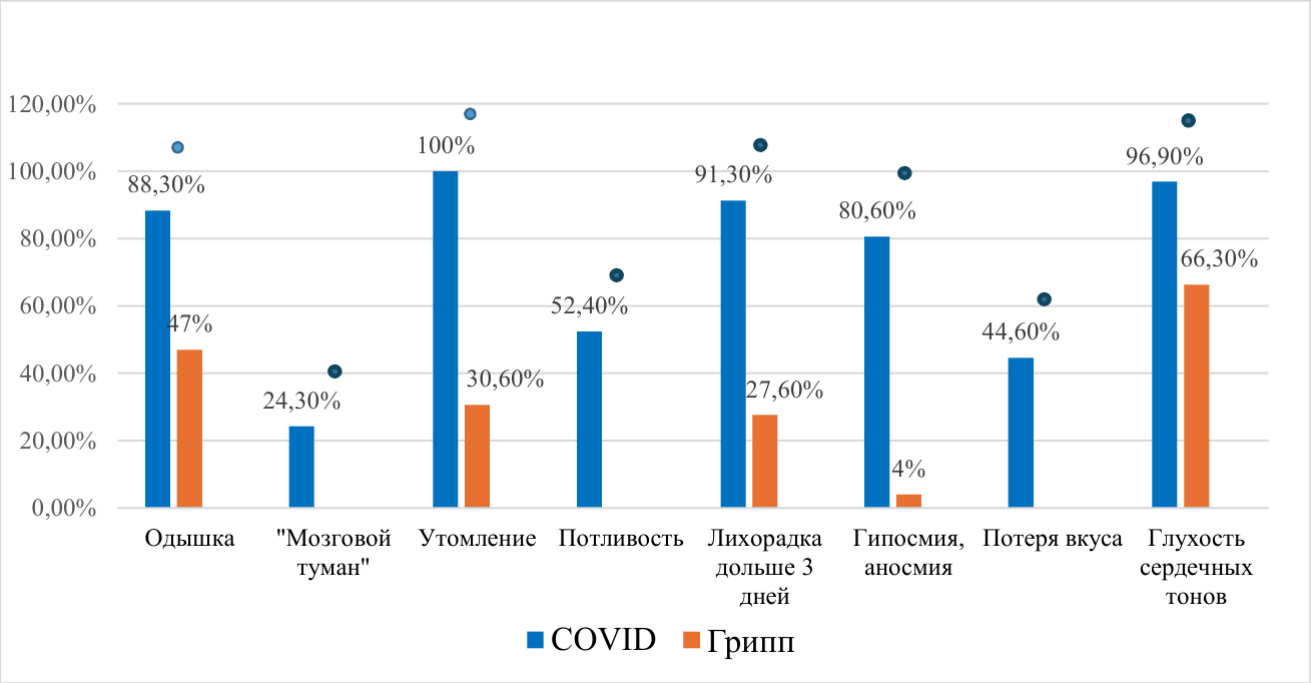
Продолжение таблицы 10

Симптомы		*Больные с COVID-19 (103 чел.)*	*Больные с гриппом (98 чел.)*
Тошнота, рвота		6 (5,8%)	7 (7,1%)
Озноб		91 (88,3%)	78 (79,6%
Выраженная потливость		54 (52,4%)	–
Лихорадка	37–38 °С	26 (25,2%)	13 (13,3%*)
	38,1–39 °С	44 (42,7%)	37 (37,7%*)
	39,1–40 °С	27 (26,3%)	34 (34,7%*)
	Выше 40 °С	6 (5,8%)	14 (14,3%*)
Длительность лихорадки	1 день	–	–
	2 дня	–	10 (10,2%)
	3 дня	9 (8,7%)	61 (62,2%*)
	Более 3 дней	94 (91,3%)	27 (27,6%*)
Снижение работоспособности		103 (100%)	98 (100%)
Боль в горле и першение		8 (7,8%)	27 (27,6%*)
Насморк, затрудненное носовое дыхание		15 (14,6%)	98 (100%*)
Боль при движении глазных яблок		–	94 (95,9%
Боли в области надбровных дуг		–	45 (45,9%)
Гипосмия, аносмия		83 (80,6%)	4 (4%*)
Потеря вкуса		46 (44,6%)	–
Диарея		5 (4,9%)	–
Объективно:	Инъекция сосудов склер	12 (11,6%)	87 (87,7%*)
	Конъюнктивит	–	–
	Гиперемия лица	6 (5,8%)	82 (83,7%*)
	Гиперемированные миндалины и слизистая оболочка ротоглотки	8 (7,8%)	29 (29,6%*)
	Зернистость задней стенки глотки	–	90 (91,8%)
	Петехии на твердом нёбе	–	89 (90,8%)
	Глухость сердечных тонов	95 (96,9%)	65 (66,3%*)
	Повышение АД	25 (24,3%)	11 (11,2%*)
	Снижение АД	9 (8,7%)	3 (3%*)
	Жесткое дыхание в легких	71 (68,9%)	89 (90,8%*)
	Сухие и влажные хрипы в легких	17 (16,5%)	24 (24,5%*)

Примечание – * – статистически значимое различие показателей по сравнению с симптомами COVID-19 ($p < 0,05$).

Таким образом, COVID-19 отличает наличие сухого кашля (93,2%), одышка (88,3%), утомляемость (100%), миалгия, артралгия (91,4%), наличие гипосмии, аносмии (80,6%), потери вкуса (44,6%). Катаральные явления для данной группы

пациентов были не характерны (Рисунок 16). Кроме того, при коронавирусной инфекции по сравнению с гриппом чаще наблюдались одышка, «мозговой туман», утомляемость, потливость, лихорадка дольше 3 дней, потеря вкуса, при аускультации глухость сердечных тонов (Рисунок 16).



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

Рисунок 16 – Основные симптомы при коронавирусной инфекции COVID-19 и гриппе

При гриппе чаще по сравнению с COVID-19 наблюдались такие симптомы, как головная боль, миалгия и ломота в костях, боль в горле, насморк, заложенность носа, боль в глазных яблоках, в надбровных дугах, объективно: инъекция сосудов склер, гиперемия лица, зернистость и петехии на твердом нёбе.

Коронавирусная инфекция COVID-19 осложнилась пневмонией у всех больных, у 2 больных пневмотораксом (1,9%), у 2 пациентов инфарктом миокарда (1,9%), в 5 случаях миокардитом (4,9%), у 1 пациента инфарктом кишечника (0, 98%), у 3 больных развился ОРДС (2,9%), у 1– ТЭЛА (0,98%) (Таблица 11).

У 9 больных с гриппом заболевание осложнилось острым бронхитом (9,2%), у 6 пациентов – острой пневмонией (6,1%) (Таблица 11).

Таблица 11 – Осложнения у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 и гриппом

Осложнения	*COVID-19 (n = 103)*	*Грипп (n = 98)*
Пневмония	103 (100%)	6 (6,1%)
Пневмоторакс	2 (1,9%)	–
Инфаркт миокарда	2 (1, 9%)	–
Миокардит	5 (4,9%)	–
Инфаркт кишечника	1 (0,98%)	–
ОРДС	3 (2,9%)	–
ТЭЛА	1 (0,98%)	–
Острый бронхит	–	9 (9,2%)
Острый гайморит	–	–
Острый отит	–	–

Всего из группы пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 умерло 3 человека (3%). Причинами смерти стали ОРДС (2 пациента) и ТЭЛА (1 пациент). В группе больных с гриппом умерших не было.

Все больные были обследованы при поступлении в стационары. У наблюдавшихся пациентов двух групп в большинстве случаев в ОАК отмечалась лейкоцитопения или лейкоцитоз при наличии осложнений, вызванных бактериальной флорой.

У больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 имелось повышение таких показателей, как D-димер, СРБ, ИЛ-6, ферритин. Были снижены ПТИ и количество тромбоцитов. Изменения были более выражены у больных с тяжелым течением заболевания.

У больных с гриппом не брали кровь на СРБ, Д-димер, ИЛ-6, поэтому эти показатели сравнить не представилось возможным.

При поступлении в ИГООИ всем больным с COVID-19 проводилась КТ легких, при этом у всех больных обнаружилось поражение легких по типу «матового стекла» разной степени выраженности (КТ-1–4).

Резюме. Итак, в результате проведенных исследований выяснили, что 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. Сопутствующие заболевания, такие, как гипертоническая болезнь, СД 2-го типа, ИБС 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 ПКС: усталость (100%), утомляемость (97,4%), снижение концентрации 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 степени, а у тяжелых – ДН 2–3 степень. В ОАК 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, ферритин, имелось удлинение протромбинового времени различной степени выраженности, были снижены ПТИ, 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, миокардиты, сепсис. Наиболее частой причиной смерти больных явилась ОРДС (40%) и ТЭЛА (33%). Несмотря на проводимую терапию умерло 15 человек (3%). 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.

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.

3.2. Характеристика обследованных больных в периоде реконвалесценции

Как отмечали В. И. Покровский с соавт. [30] инфекционный процесс включает в себя следующие периоды:

– инкубационный;

– продромальный, когда симптомы не имеют чётких специфических проявлений (повышение температуры тела, головная боль, миалгия и артралгия, недомогание, разбитость, снижение аппетита и т. д.);

– острый: разгар болезни (появление и нарастание наиболее характерных, специфических для конкретного инфекционного заболевания клинических и лабораторных признаков);

– период угасания симптомов;

– период выздоровления (реконвалесценция ранняя и поздняя) [30].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners в своих рекомендациях 30 октября 2020 года впервые описал следующие формы COVID-19:

1) острый COVID-19 (acute COVID-19) – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 недель;

2) продолжающийся симптоматический COVID-19 (on going symptomatic COVID-19) – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 недель;

3) ПКС (post-COVID-19 syndrome) – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и длятся > 12 недель и не являются результатом другого диагноза [134].

По В. И. Покровскому [23], все функции, нарушенные вследствие инфекционного заболевания, при полном выздоровлении восстанавливаются. При неполном выздоровлении могут оставаться те или иные остаточные явления.

Из литературных источников известно, что у большого числа (от 30 до 70%) реконвалесцентов COVID-19, могут сохраняться или появляться вновь многообразные симптомы [70; 122; 210; 229]. При этом период реконвалесценции может затягиваться до нескольких лет. По некоторым источникам, частота развития ПКС у пациентов, лечившихся в стационаре, может достигать почти 80% [167].

Итак, для решения поставленных задач в периоде реконвалесценции под наблюдением было 390 человек с диагнозом «Состояние после двухсторонней полисегментарной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID 19» из наблюдавшихся в остром периоде 505 пациентов.

Из них 224 человека (44,3%) после выписки из ИГООИ продолжили лечение в отделении реабилитации городской клинической больницы № 1 г. Нальчика.

Этот период соответствовал, согласно выше приведенной классификации периоду ранней реконвалесценции – long COVID.

В периоде более 12 недель от начала заболевания (поздней реконвалесценции) из 224 реконвалесцентов мы продолжили наблюдение за 166 пациентами с развившимся ПКС. Они вызывались для обследования и наблюдения в диспансерный кабинет инфекционных заболеваний Центра СПИД и ИЗ г. Нальчика.

Таким образом, 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 (Рисунки 17–19).

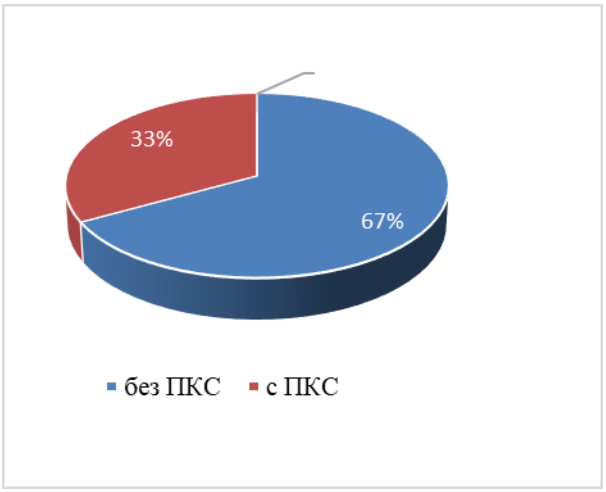


Рисунок 17 – Количество больных с ПКС и без него



Рисунок 18 – Количество больных с ПКС в зависимости от степени тяжести острого периода

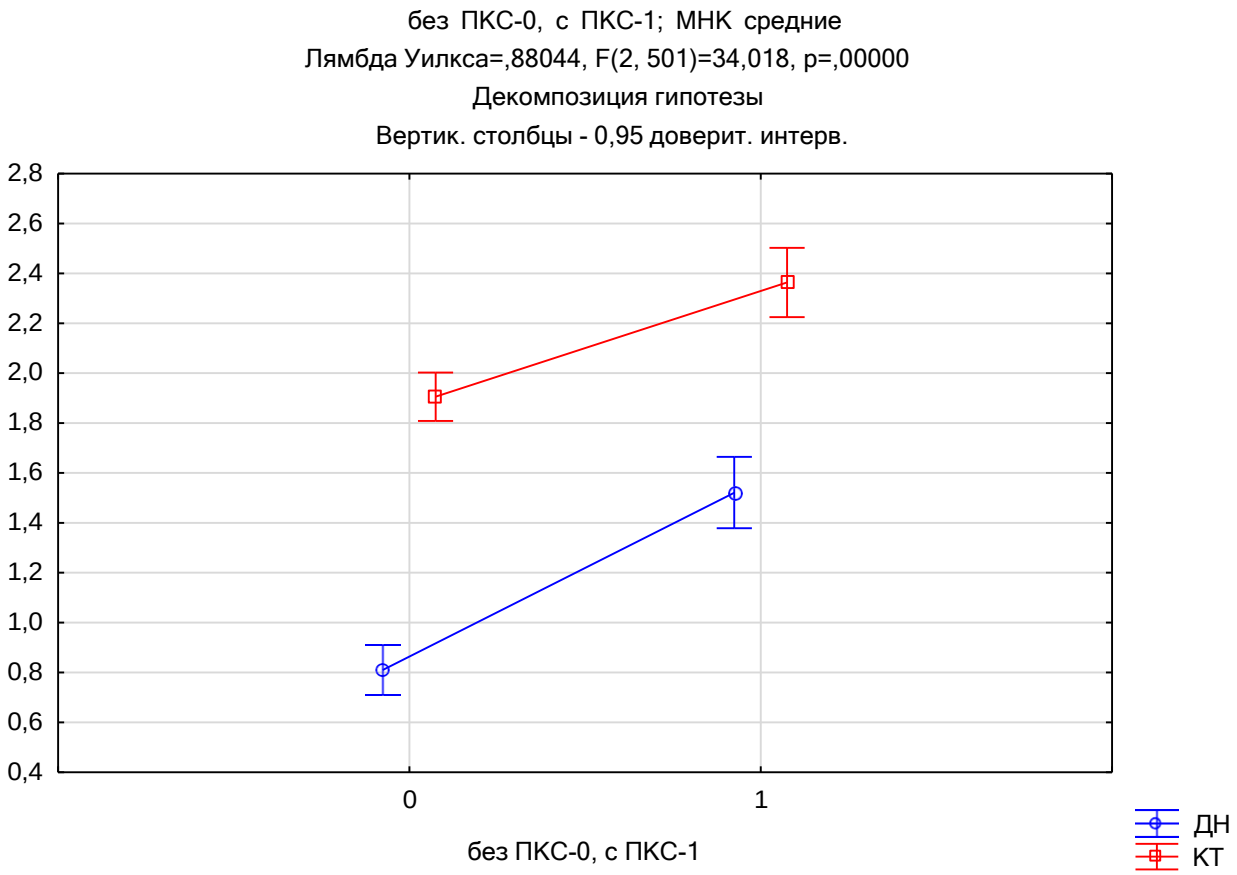


Рисунок 19 – Зависимость количества пациентов, сформировавших ПКС, от степени ДН и данных КТ в остром периоде заболевания

Представленный рисунок демонстрирует различие в средних значениях для уровней ДН > 2-й степени и результатов КТ между группами пациентов с развившимся ПКС и без. У пациентов с ПКС уровень ДН и процента поражения легких по данным КТ (> 40%) в остром периоде статистически значимо выше, чем у пациентов без ПКС.

Итак, статистически подтверждено, что более выраженная ДН и более высокий процент поражения легких по данным КТ в остром периоде заболевания ассоциированы с развитием в дальнейшем ПКС у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19.

Для оценки состояния реконвалесцентов в зависимости от степени тяжести острого периода заболевания и сроков реконвалесценции все пациенты были разделены на следующие группы:

1) 1-я группа – перенесшие острый период COVID-19 в среднетяжелой форме, период ранней реконвалесценции (4–5 недель от начала заболевания) – 125 человек;

2) 2-я группа – перенесшие острый период COVID-19 в среднетяжелой форме, период поздней реконвалесценции (12–13 недель от начала заболевания) – 79 человек;

3) 3-я группа– перенесшие острый период COVID-19 в тяжелой форме, период ранней реконвалесценции (4–5 недель от начала заболевания) – 99 человек;

4) 4-я группа – перенесшие острый период НКИ в тяжелой форме, период поздней реконвалесценции (12–13 недель от начала заболевания) – 87 человек (Рисунок 20).

Рассмотрим наблюдавшихся реконвалесцентов COVID-19 в периоде ранней реконвалесценции (4–5 недель от начала заболевания). На Рисунке 21 представлен принятый алгоритм действий при поступлении реконвалесцентов в отделение реабилитации.

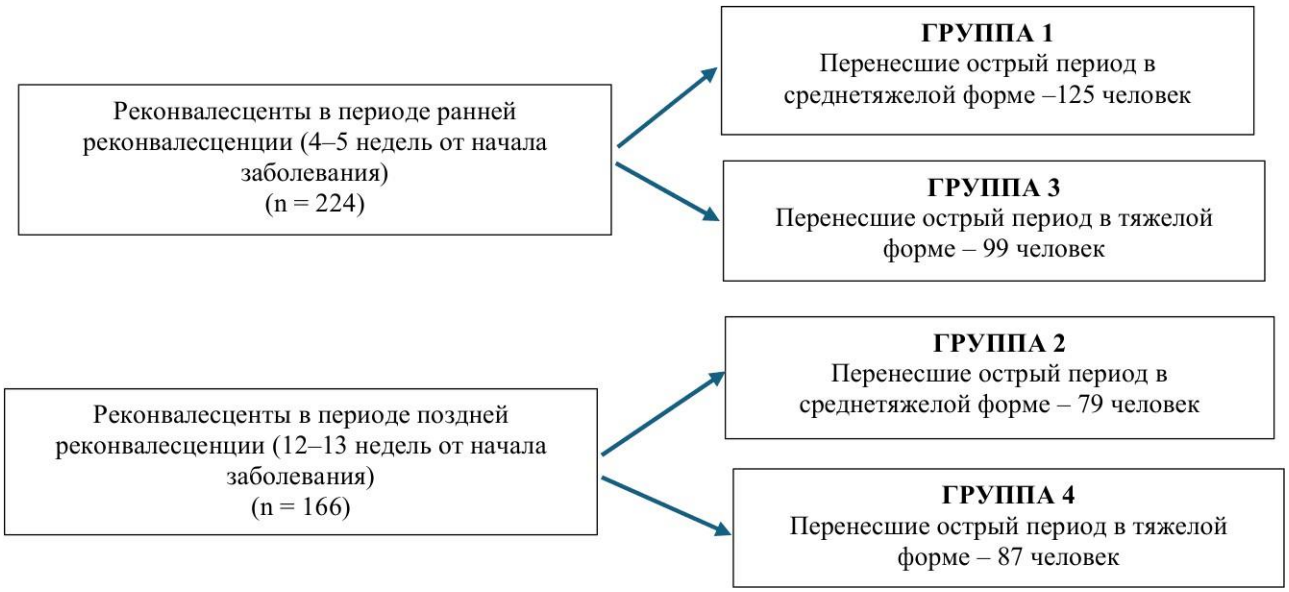


Рисунок 20 – Распределение пациентов на группы в периоде реконвалесценции

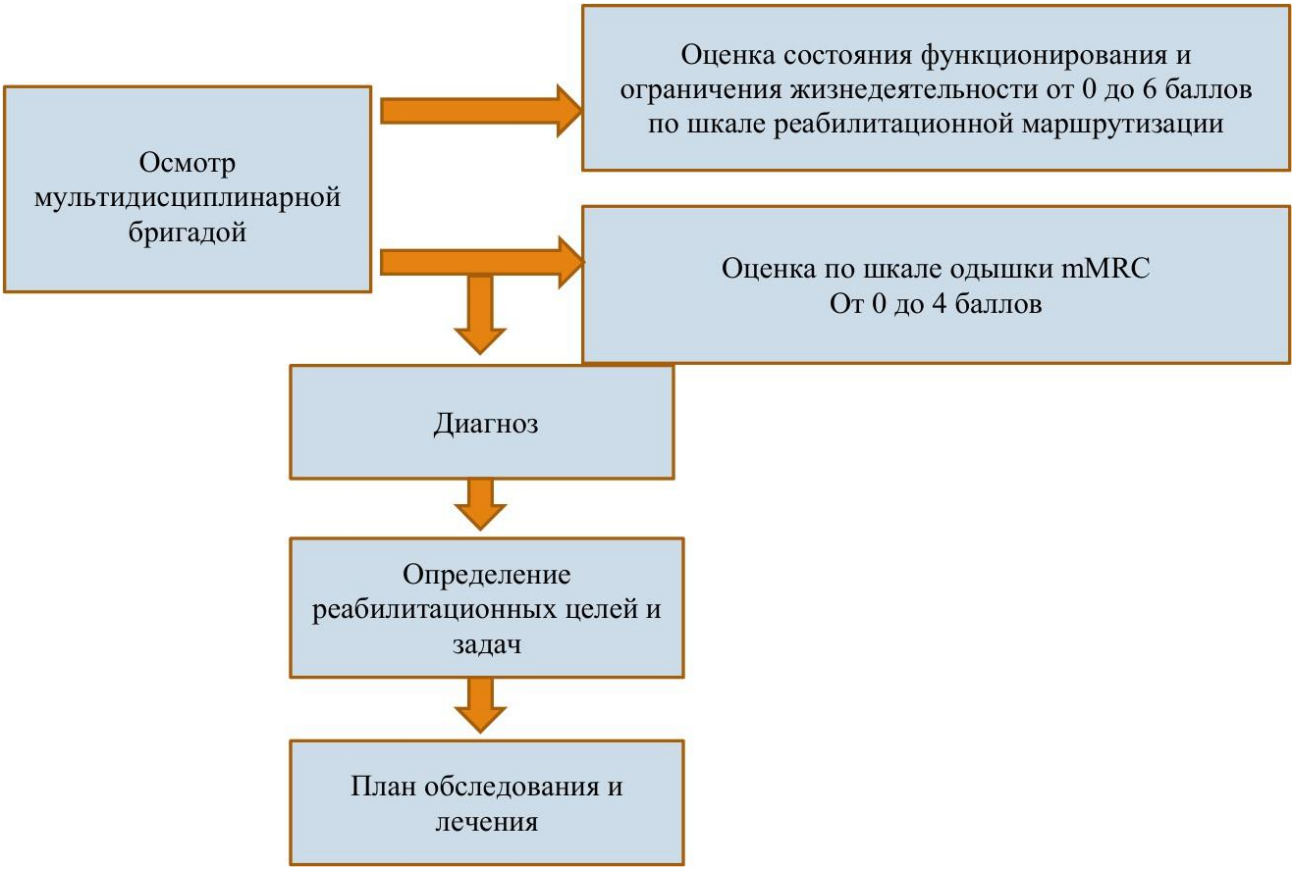


Рисунок 21 – Алгоритм действий при поступлении реконвалесцентов COVID-19 в отделение реабилитации

При поступлении реконвалесцентов COVID-19 в отделение реабилитации они были осмотрены мультидисциплинарной бригадой, в которую входили заведующий отделением, психоневролог, окулист и другие узкие специалисты. Бригадой проводился опрос, осмотр, оценка состояния больных по следующим шкалам:

1) оценка по ШРМ в соответствии с Приказом Минздрава России от 31.07.2020 N 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых»;

2) оценка по шкале одышки mMRC 0-4б (модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки степени тяжести одышки) 280]. Пациенту предлагали выбрать одно из пяти утверждений, которое наиболее близко описывает его степень тяжести одышки: от 0 («я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке») до 4 («у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь»).

По ШРМ 23 пациентам (10%) был выставлен 1 балл (отсутствие проявлений нарушений функций, структур, процессов жизнедеятельности, несмотря на имеющиеся симптомы заболевания), 58 (26%) пациенту – 2 балла (легкое нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности), 87 (39%) больным – 3 балла (умеренное нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности), 47 (21%) пациентам – 4 балла (выраженное нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности), 9 больным (4%) – 5 баллов (грубое нарушение функции, структур и процессов жизнедеятельности). Таким образом, наибольшему количеству реконвалесцентов было выставлено 3 балла по ШРМ (Рисунок 22).

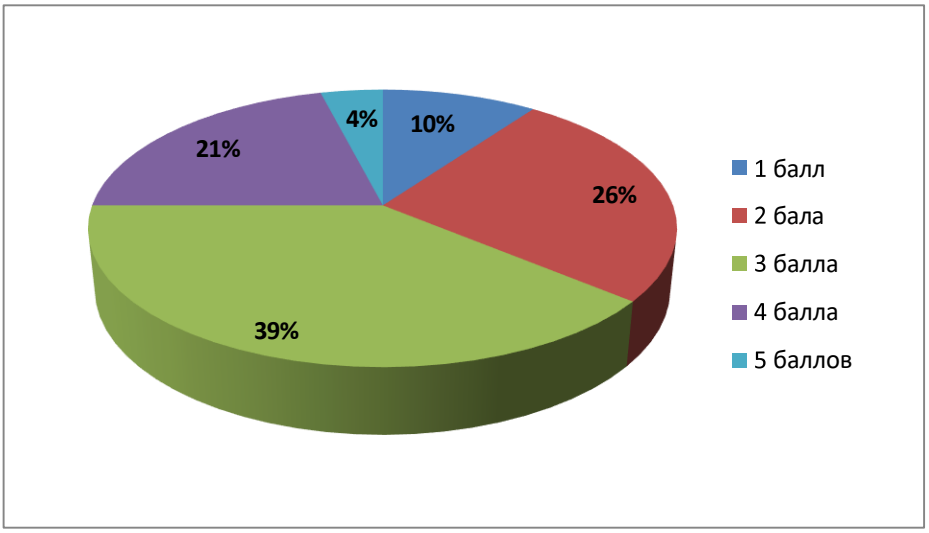


Рисунок 22 – Распределение больных в отделении реабилитации по ШРМ в период 4–5 недель от начала заболевания COVID-19

При оценке состояния больных по шкале одышки mMRC 1 балл был выставлен 80% пациентов (179 человек), 2 балла – 15% (34 человека) и 3 балла 5% больных (11 человек) (Рисунок 23).

Реконвалесценты получали лечение в отделении реабилитации в среднем в течение 13,5±0,4 койко-дней, все они были выписаны с улучшением.

В периоде ранней реконвалесценции получали лечение 105 мужчин (46,9%) и 119 женщин (53,1%). Всего 224 реконвалесцента. Возраст больных колебался от 30 до 72 лет, в среднем 54±1,1 года.

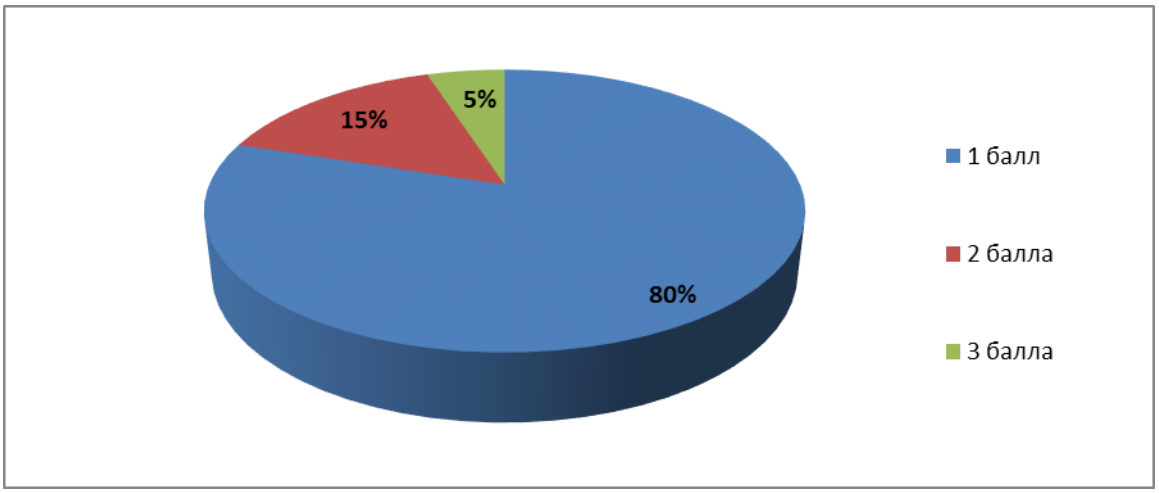


Рисунок 23 – Распределение больных в отделении реабилитации по шкале одышки mMRC

Таблица 12 – Соотношения возраста и пола у пациентов отделения реабилитации в периоде 4–5 недель от начала коронавирусной инфекции

Возраст	*Всего*		*Муж.*		*Жен.*	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
30–40 лет	24	10,8%	11	4,9%	13	5,8%
41–50 лет	61	26,9%	30	13,4%	31	13,8%
51–60 лет	69	31%	35	15,6%	34	15,2%
61–70 лет	50	22,3%	22	9, 9%	28	12,5%
> 71 года	20	9%	7	3,1%	13	5,8%
Всего	224	100%	105	46,9%	119	53, 1%

Итак, среди реконвалесцентов, поступавших в отделение реабилитации в периоде 4–5 недель от начала заболевания преобладали женщины в возрастной категории 41–60 лет (Таблица 12, Рисунок 24,). У пациентов чаще выявлялись следующие сопутствующие заболевания: АГ, ИБС у 179 больных (80%); СД у 34 человек (15,2%); избыточная масса тела у 108 (48,2%), хронический бронхит у 19 пациентов (8,5%); хронический холецистит и панкреатит у 21 больного (9,4%) и др.

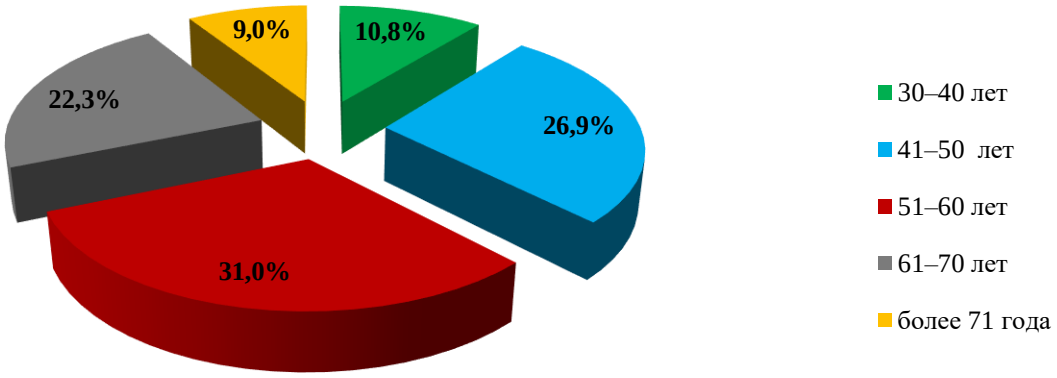


Рисунок 24 – Возрастная структура реконвалесцентов в периоде 4–5 недель от начала заболевания

В периоде более 12 недель от начала коронавирусной инфекции COVID-19 (период поздней реконвалесценции) под наблюдением находилось 166 реконвалесцентов с развившимся ПКС.

Таблица 13 – Соотношения возраста и пола у реконвалесцентов в периоде 12–13 недель от начала коронавирусной инфекции

Возраст	*Всего*		*Муж.*		*Жен.*	
	абс.	отн.	абс.	отн.	абс.	отн.
30–40 лет	12	7,2%	5	3,0%	7	4,2%
41–50 лет	51	30,7%	19	11,4%	32	19,3%
51–60 лет	53	32%	27	16,3%	26	15,6%
61–70 лет	31	18,7%	14	8,4%	17	10,2%
> 71 года	19	11,4%	8	4,8%	11	6,6%
Всего	166	100%	73	44%	93	56%

Всего среди реконвалесцентов в периоде 12–13 недель от начала заболевания было 73 мужчины (44%) и 93 женщины (56%). Возраст больных колебался от 30 до 72 лет, в среднем 53±1,2 года. В этой группе реконвалесцентов также преобладали женщины в возрастной категории 41–60 лет (Таблица 13, Рисунок 25).

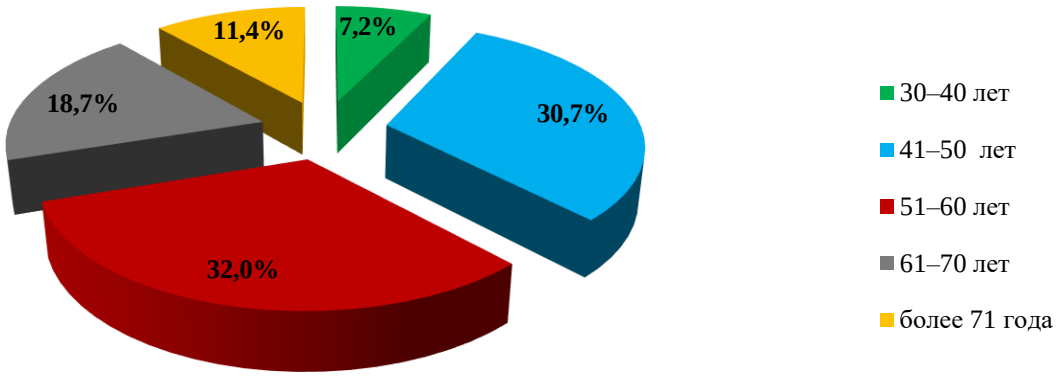


Рисунок 25 – Возрастная структура реконвалесцентов с ПКС в периоде 12–13 недель

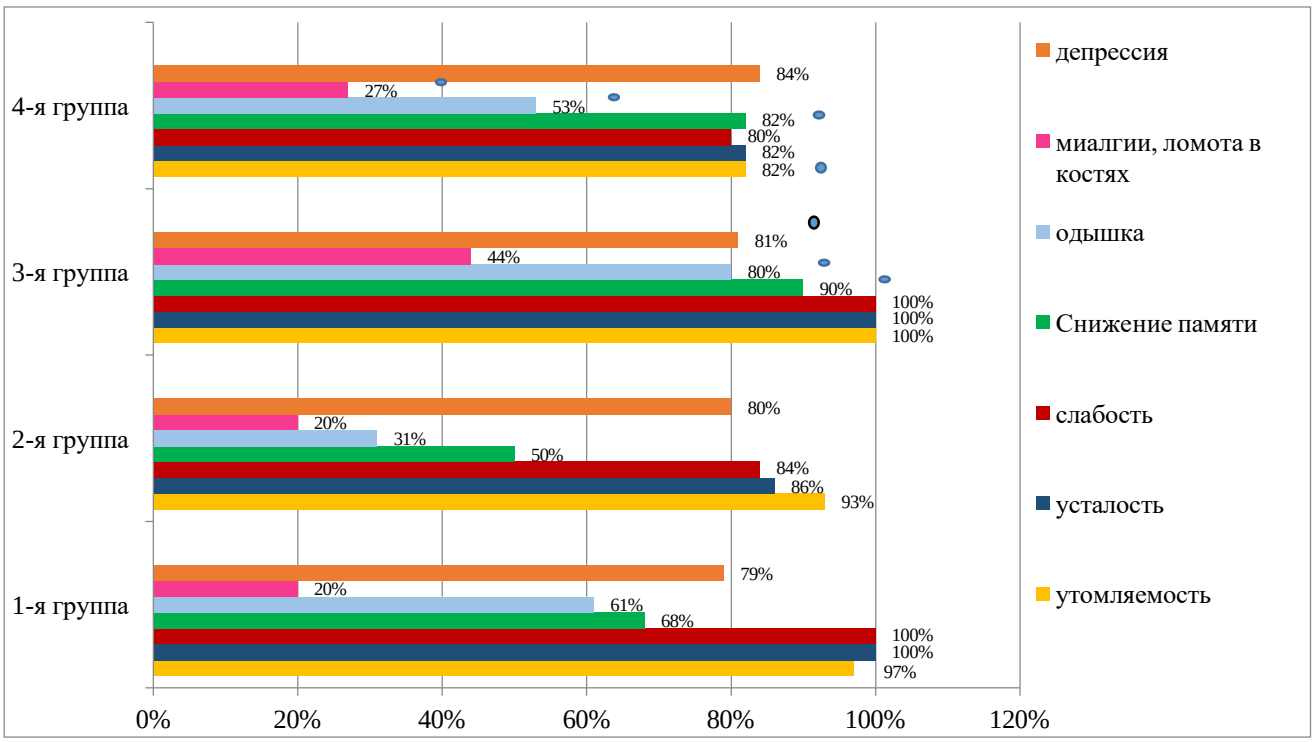
В анамнезе у наблюдавшихся в периоде поздней реконвалесценции чаще наблюдались следующие сопутствующие заболевания: АГ у 26 человек (15,6%), ИБС у 28 реконвалесцентов (16,8%), избыточная масса тела или ожирение у 35 (21%), СД у 14 человек (8,4%) и др.

По мнению Н. С. Асфандияровой (2021) [8] течение ПКС после острой инфекции может иметь волнообразный характер с постепенным укорочением периодов плохого самочувствия, с последующим полным выздоровлением при адекватном проведении реабилитации [8].

Сравнивали основные жалобы у реконвалесцентов четырех групп, которые варьировали в широком диапазоне в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 и периода: 4–12 недель от начала заболевания (пациенты отделения реабилитации) и 12–24 недели от начала заболевания (больные с ПКС) (Рисунок 26).

У одних реконвалесцентов COVID-19 часть симптомов острого периода сохранялись на долгое время, у других в периоде реконвалесценции наблюдалось появление новой симптоматики. Набор жалоб, предъявляемых реконвалесцентами в раннем периоде после выписки из госпиталя не отличался от симптомов в периоде поздней реконвалесценции, но их выраженность стихала по мере увеличения времени после выписки. Это согласуется с данными E. Garrigues с соавт. (2020) [280].

Как видно из Рисунка 26, утомляемость, усталость и слабость наблюдались почти у всех пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в периоде 4–5 недель от начала заболевания. В периоде через 12–13 недель от начала заболевания частота этих симптомов несколько снижалась: утомляемость в 93% случаев, усталость в 86%, слабость в 84% у больных, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в среднетяжелой форме. Причем эти цифры не имели достоверных различий с частотой этих симптомов у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме в соответствующих периодах.



П р и м е ч а н и е – ● – статистически значимое различие симптомов у больных, перенесших тяжелый COVID-19 по сравнению с соответствующими периодами, перенесших заболевание в среднетяжелой форме ($p < 0,05$).

Рисунок 26 – Наиболее частые жалобы у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, в зависимости от степени тяжести перенесенного заболевания и периода реконвалесценции

А вот такие симптомы, как одышка, снижение памяти наблюдались достоверно чаще у пациентов, перенесших заболевание в тяжелой форме.

Депрессии наблюдались с одинаковой частотой у пациентов всех сравниваемых групп. Миалгия – достоверно чаще у пациентов в периоде 12–13 недель от начала заболевания с тяжелым COVID-19 в анамнезе.

Таким образом, частота общих симптомов зависела от периода реконвалесценции и степени тяжести перенесенного COVID-19. Они чаще регистрировались в периоде 4–5 недель от начала заболевания у больных, перенесших заболевание в тяжелой форме (Рисунок 26). Большая часть пациентов (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.

В соответствии с классификацией [166], продолжительность симптомов более 12 недель от начала заболевания мы расценивали как наличие у больных ПКС.

Было проведено сравнение симптоматики у реконвалесцентов в зависимости от периода реконвалесценции и степени тяжести перенесенного COVID-19.

Как следует из Таблицы 14, у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 наблюдались симптомы поражения многих органов и систем организма. Так, из общих симптомов чаще наблюдались снижение работоспособности (100%), утомляемость (100%), усталость (100%), резчайшая слабость (100%) у всех пациентов в периоде ранней реконвалесценции (4–5 недель от начала заболевания) независимо от степени тяжести перенесенного COVID-19. В периоде 12–13 недель все больные с ПКС также жаловались на утомляемость и слабость, остальные симптомы регистрировались несколько реже: снижение работоспособности (86,7%), усталость (83,7%). Такие симптомы, как потливость реже наблюдалась у 4-й группы пациентов (31%), чем в других группах. Озноб был более характерен для больных в периоде ранней реконвалесценции (46,4%), тогда как у больных с ПКС – 32,5%. Более редкими симптомами оказались эпизодическая лихорадка, потеря массы тела. Достоверной разницы в частоте этих симптомов в зависимости от периода, прошедшего от начала заболевания, обнаружено не было. На выпадение волос чаще жаловались пациенты в периоде 4–5 недель, перенесшие заболевание в среднетяжелой форме. Инъекция сосудов склер у больных с ПКС не отмечалась (Таблица 14).

Со стороны дыхательной системы на сухой кашель чаще жаловались пациенты 3 (40,4%) и 4 (26,4%) групп, то есть, перенесшие острый период заболевания в тяжелой форме. Одышка наблюдалась у пациентов в периоде ранней реконвалесценции в 73,2% случаев, а у пациентов с ПКС – в 52,4%.

Таблица 14 – Клинические проявления у реконвалесцентов четырех групп наблюдения

Симптомы и объективные данные		*1-я гр. 125 чел.), n (%)*	*2-я гр. (79 чел.), n (%)*	*3-я гр. (99 чел.), n (%)*	*4-я гр. (87 чел.), n (%)*
Общие проявления					
Жалобы	Снижение работоспособности	117 (93,6%)	71 (89,8%)	99 (100%)	73 (83,9%)
	Утомляемость	122 (97,6%)	79 (100%)	99 (100%)	87(100%)
	Усталость	125 (100%)	68 (80%)	99 (100%)	71(81,6%*)
	Потливость	58 (46,7%)	35 (44, 3%)	46 (46,5%)	27 (31%*)
	Слабость	125 (100%)	79 (100%)	99 (100%)	87(100%)
	Озноб	61 (48,8%)	28 (35,4%)	43 (43,4%)	26 (29,9%*)
	Эпизодическая лихорадка	25 (20%)	15 (19%)	17 (17,1%)	23(26,7%*)
	Потеря массы тела	22 (17,6%)	8 (10%)	15 (15%)	10 (11,5%)
	Выпадение волос	37 (29,6%)	13 (16,4%)	19 (19,1%*)	10 (11,5%*)
Об-но	Инъекция сосудов склер	9 (7,2%)	–	15 (15,1%*)	–
Со стороны дыхательной системы					
Жалобы	Сухой кашель	23 (18,4%)	11 (13,9%)	40 (40,4%*)	23 (26,4%*)
	Влажный кашель	–	–	9 (9%)	–
	Одышка	85 (68%)	31 (39%)	79 (80%*)	56 (64,3%*)
	Ощущение заложенности в грудной клетке	11 (8,8%)	–	14 (14,1%)	19 (21,8%)
Об-но	Жесткое дыхание в легких	18 (14,4%)	5 (6,3%)	22 (22,2%*)	25 (28,7%*)
	Сухие хрипы в легких	–	–	11 (11%)	–
	ДН 1-й степени	52 (41,6%)	5 (6,3%)	63 (63,6%)*	20 (23%)*
Неврологические симптомы					
Жалобы	Головная боль	55 (44%)	25 (31,6%)	59(59,5%*)	44(50,6%*)
	Головокружения	41 (32,8%)	28 (35,4%)	50(50,5%*)	60(69%*)
	Миалгия, ломота в костях	25 (20%)	20 (25,3%)	44(44,4%*)	35(40,2%*)
	Артралгия	13 (10,4%)	10 (12,6%)	31(31,3%*)	41(47%*)
Психоэмоциональная сфера					
Жалобы	Нарушение концентрации внимания	103 (82,4%)	68 (86%)	79(79,7%)	62(71,2%*)
	Нарушение сна	91 (72,8%)	49 (62%)	65(65,6%)	52(59,7%)
	Депрессия	99 (79,2%)	43 (54,4%)	80 (80,8%)	49(56,3%)
	Снижение самокритики	35 (28%)	25 (31,6%)	34(34,3% *)	20(23%*)
	Снижение памяти	85(68%)	30 (38%%)	89(89,8% *)	66(75,9%*)
	Тревожность	15 (12%)	21 (26,6%)	37(37,4% *)	32(36,8%*)
Сердечно-сосудистая система					
Жалобы	Сердцебиение	7 (5,6%)	15 (19%)	20 (20,2%*)	19 (21,8%)
	Глухость сердечных тонов	13 (10,4%)	10 (12,7%)	24(24,2%*)	13(15%)
	Повышение АД	34 (27,2%)	30 (38%)	41 (41,4%)	29 (33,3%)
Об-но	Тахикардия	28 (22,4%)	20 (25,3%)	23 (23,2%*)	23 (26,4%)

Продолжение таблицы 14

Симптомы и объективные данные		*1-я гр. 125 чел.), n (%)*	*2-я гр. (79 чел.), n (%)*	*3-я гр. (99 чел.), n (%)*	*4-я гр. (87 чел.), n (%)*
Система мочевыделения					
Об-но	Дизурия	–	5 (6,3%)	7 (7%)	8 (9,2%)
Поражение ЛОР-органов, нарушения обоняния и вкуса					
Жалобы	Боль в горле и першение	15 (12%)	7 (8,9%)	14(14,1%)	10 (11,5%)
	Осиплость голоса	7 (5,6%)	6 (7,6%)	8(8,1%*)	5 (5,7%)
	Насморк, выделения из носа различного характера затрудненное носовое дыхание	11 (8,8%)	9 (11,4%)	15 (15,1%*)	7 (8%)
	Гипосмия	14 (11,2%)	12 (15%)	28(28,2%*)	10 (11,5%)
	Аносмия	6 (4,8%)	–	12 (12,1%*)	2 (2,3%)
Поражение ЛОР-органов, нарушения обоняния и вкуса					
Жалобы	Паросмия	7 (5,6%)	–	13 (13,1%*)	–
	Фантосмия	7 (5,6%)	–	–	–
	Какосмия	4 (3,2%)	–	6 (6%*)	–
	Потеря вкуса	12 (9,6%)	–	25(25,2%*)	–
	Сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области	25 (20%)	10 (12,7%)	41 (41,4%*)	9(10,3%)
	Аудиовестибулярные нарушения, шум в ушах, снижение слуха	8 (6,4%)	–	19 (19,2%*)	–
Об-но	Гиперемированные миндалины и слизистая оболочка ротоглотки	7 (5,6%)	5 (6,3)	10 (10,1%*)	12(13,8%*)
Поражение пародонта					
Жалобы	Зуд в деснах	4 (3,2%)	13 (16,4%)	15 (15%*)	10 (11,5%)
	Жжение в деснах	–	13 (16,4%)	15 (15%)	10 (11,5%)
	Боль в деснах	–	–	–	4 (4,6%)
Об-но	Кровоточивость десен	–	13 (16,4%)	14 (16%)	11(12,6%)
	Отечность десен	5 (4%)	13 (16,4%)	13 (13%*)	11 (12,6%)
	Галитоз	15 (12%)	14 (17,7%)	10 (10%)	14 (16%)
Гастроинтестинальные симптомы					
Жалобы	Тошнота,	–	10 (12,7%)	8 (8%)	11 (12,6%)
	Рвота	–	–	8 (8%)	–
	Периодически диарея	4 (3,2%)	6 (7,6%)	8 (8%*)	9(10,3%*)
Примечание – * – статистически значимое различие показателей по отношению к соответствующим периодам среднетяжелой формы ($p < 0,05$).					

Жесткое дыхание чаще прослушивалось у пациентов, перенесших острый период в тяжелой форме, независимо от периода реконвалесценции (в 3-й группе 22,2% и в 4-й – 28,7%). Сухие хрипы– у 11% пациентов 3-й группы (Таблица 14).

Изучение функционального состояния дыхательной системы, оценка толерантности к физической нагрузке позволяют не только определиться с планом необходимых лечебных мероприятий, направленных на коррекцию осложнений,

ускорение процесса восстановления, улучшение состояния здоровья пациента, возвращение к активному образу жизни, но и понять субъективные ощущения пациента, связь данных показателей с показателями иммунной системы. Для оценки состояния дыхательной системы и толерантности к физической нагрузке, кроме прочего, группе реконвалесцентов при поступлении в отделение реабилитации было проведено не только анкетирование, но и исследование по шкале субъективной оценки переносимости физической нагрузки [129; 130], когда при физической нагрузке пациенты сами оценивали свою одышку и ТШМ (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты оценки одышки и толерантности к физической нагрузке у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, в периоде реконвалесценции

Показатель	*4–5 недель от начала заболевания (43 чел.)*	*12–13 недели от начала заболевания (34 чел.)*
Баллы по шкале Борга (баллы)	7,1±1,1 (10 пациентов – 6,5 баллов, 33 пациента – 7–8 баллов)	9,4±1,9 (8 пациентов – 7,5 баллов, 21 пациентов – 9,5 баллов, 5 пациентов – 11,5 баллов)
ТШМ (число пациентов с десатурацией> 4%)	14 (32,5% обследованных)	5 (14,7% обследованных)

Итак, результаты исследования шкалы Борга и ТШМ (были проведены только пациентам, не нуждающимся в респираторной поддержке) подтверждают, что у реконвалесцентов COVID-19 сохраняется одышка и достоверно снижены показатели адаптации к физической нагрузке, что необходимо учитывать в планировании восстановительной терапии (Таблица 15).

ДН 1-й степени чаще сохранялась у реконвалесцентов в раннем периоде. у остальных ДН не было (Рисунок 27).

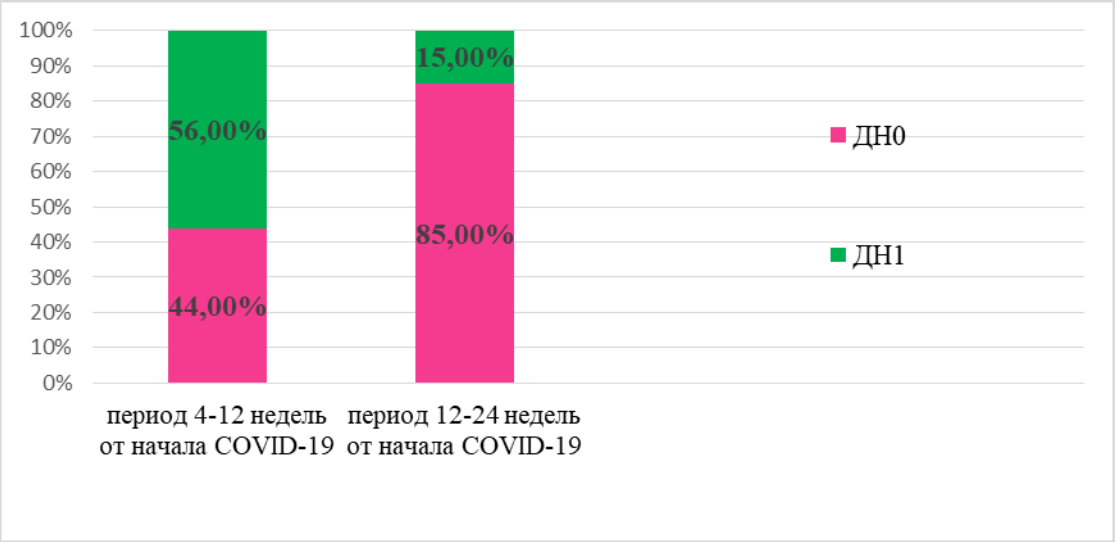


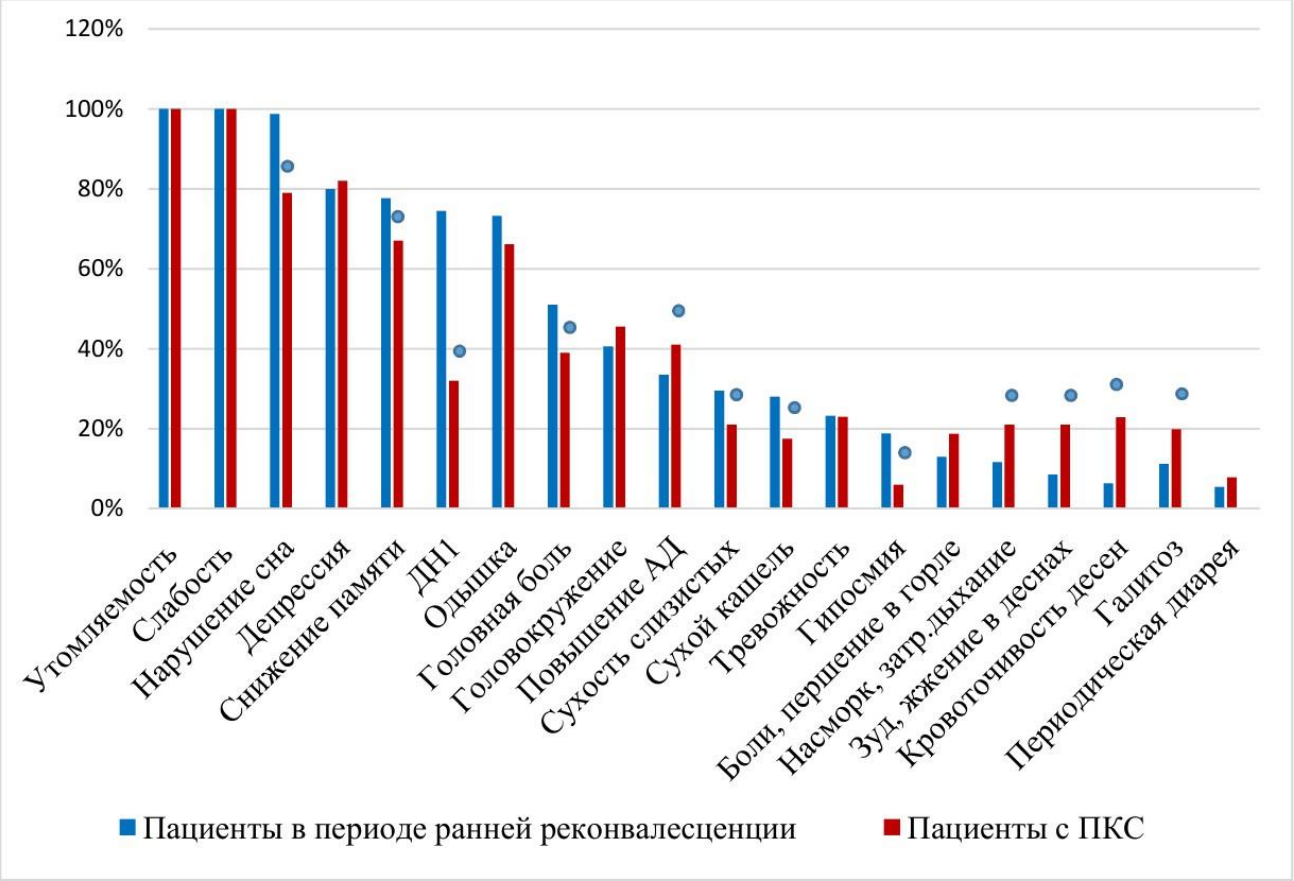
Рисунок 27 – Степень ДН у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, в зависимости от периода реконвалесценции

При оценке ДН в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 оказалось, ДН 1-й степени чаще сохранялась у пациентов с тяжелым COVID-19 в анамнезе. Степень ДН имела тенденцию к уменьшению в более поздние сроки после перенесенного COVID-19 (Рисунок 27).

У 51% реконвалесцента в раннем периоде и у 41,6% реконвалесцентов с ПКС отмечалась головная боль. Остальные неврологические симптомы наблюдались несколько реже (Рисунок 28). Большое количество пациентов отмечали изменения в психоэмоциональной сфере. От 71,2% до 86% реконвалесцентов разных групп отмечали нарушение концентрации внимания, от 59,7% до 72,8% – нарушение сна, от 54,4% до 80,8% – депрессивное настроение, от 38% до 89,8% – снижение памяти. Все эти проявления встречались чаще в периоде ранней реконвалесценции, незави-симо от степени тяжести заболевания. А такие симптомы, как фобии, тревожность, перемены настроения, снижение самокритики – чаще наблюдались у пациентов, перенесших тяжелый COVID-19 (Таблица 15, Рисунок 29).

Со стороны сердечно-сосудистой системы реконвалесценты чаще отмечали такие симптомы, как повышение АД, которое чаще наблюдалось у больных со среднетяжелым COVID-19 в анамнезе в периоде ранней реконвалесценции и у всех пациентов, перенесших тяжелый COVID-19. Глухость сердечных тонов, тахикардия, резкие перепады АД наблюдались реже и встречались чаще у тяжелых больных в периоде ранней реконвалесценции (Рисунок 28).

Довольно разнообразные симптомы наблюдались со стороны ЛОР-органов. Чаще это были жалобы на сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области (от 29,5% пациентов в периоде ранней реконвалесценции до 11,4% у больных с ПКС), боли в горле и першение (9,8% пациентов в периоде ранней реконвалесценции и 10,2% пациентов с ПКС), насморк, затрудненное дыхание (11,2% больных в периоде ранней реконвалесценции и 9,6% у пациентов с ПКС). На гипосмию жаловались 38 (18,8%) пациентов в периоде ранней реконвалесценции и 13,2% пациентов с ПКС. Аносмия, дисгевзия и аудиовестибулярные нарушения наблюдались лишь в раннем периоде реконвалесценции реконвалесцентов 1-й и 3-й групп (Рисунок 28).



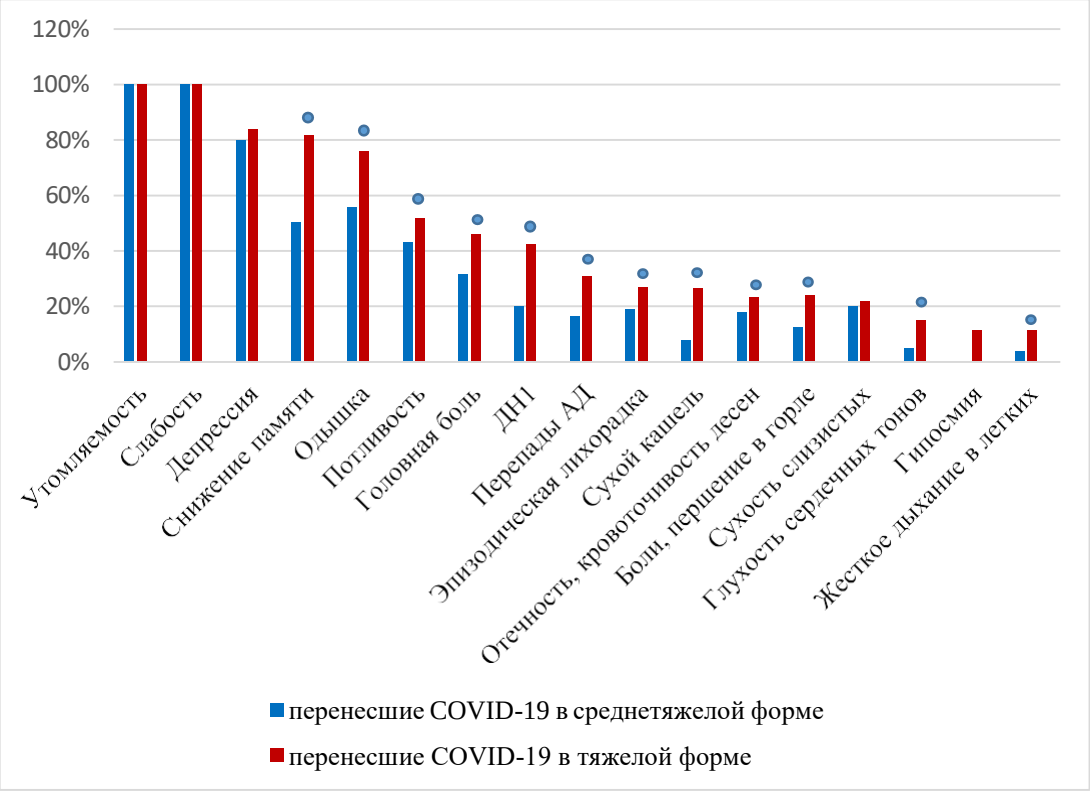
Примечание –● – статистически значимое различие показателей по отношению к периоду ранней реконвалесценции ($p < 0,05$).

Рисунок 28 – Симптомы у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в периоде 4–5 и 12–13 (с ПКС) недели от начала заболевания

Поражение пародонта с зудом и жжением в деснах, отечностью, кровоточивостью десен, галитозом чаще наблюдалось у пациентов с ПКС и реконвалесцентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме (Рисунок 28). Кожные высыпания у наблюдаемых реконвалесцентов не отмечались.

Гастроинтестинальные симптомы наблюдались довольно редко. Тошнота и рвота в 8% случаев у больных с тяжелым COVID-19 в анамнезе в периоде ранней реконвалесценции. Периодическая диарея во всех периодах реконвалесценции, достоверно больше у пациентов с ПКС – у 10,3%. Как видно из Рисунка 29, все симптомы у реконвалесцентов, наблюдавшихся в периоде ранней реконвалесценции, сохранялись и у пациентов с развившимся ПКС.

Некоторые из них (депрессия, одышка, тревожность, утомляемость, слабость, головокружение, боль, периодическая диарея, першение в горле) встречались с одинаковой частотой, независимо от периода реконвалесценции, другие – с меньшей частотой (нарушение сна, снижение памяти, ДН, головная боль, сухость слизистых оболочек, сухой кашель, гипосмия), а некоторые – чаще (повышение АД, насморк, затрудненное дыхание, зуд, жжение в деснах, кровоточивость десен, галитоз) (7,8%) в периоде поздней реконвалесценции по сравнению с ранней (Рисунок 29).



Примечание –● – статистически значимое различие показателей по отношению к больным, перенесшим COVID-19 в среднетяжелой форме ($p < 0,05$).

Рисунок 29 – Наиболее частые симптомы у пациентов с ПКС в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19

Все эти симптомы имели, в основном, функциональный характер. Пациенты с ПКС, имевшие выраженные органические поражения органов и систем, по-видимому, проходили лечение в специализированных медицинских учреждениях.

Представляло интерес изучение клинической симптоматики у реконвалесцентов с ПКС в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19.

Как следует из Рисунка 29, одни и те же симптомы наблюдаются у пациентов с ПКС, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах. Однако многие симптомы, такие как снижение памяти, одышка, потливость, головная боль, ДН, перепады АД, эпизодическая лихорадка, сухой кашель, отечность и кровоточивость десен, гипосмия, глухость сердечных тонов, жесткое дыхание в легких, достоверно чаще наблюдались у пациентов с тяжелым COVID-19 в анамнезе (Рисунок 29).

Приведем клинический пример пациента реабилитационного отделения, с тяжелым COVID-19 в анамнезе.

Клинический пример 2

Выписка из истории болезни № 39**/232*** реабилитационного отделения ГКБ № 1, г. Нальчика.

Ф.И.О. Больной Ж., 1962 г. р.

Дата поступления: 08.12.2020. Дата выписки: 22.12.2020.

Основной диагноз: состояние после двухсторонней полисегментарной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID 19. ДН 1-й степени.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты, коронарных и церебральных артерий. Артериальная гипертензия 2-й ст., риск сердечно-сосудистых осложнений 3. СД 2-го типа.

Осложнения: органическое астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство.

Поступил с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, сухой кашель, сердцебиение, головную боль, общую слабость, боль и скованность по утрам в тазобедренных и коленных суставах, раздражительность, плаксивость, ухудшение памяти, плохой сон.

Анамнез заболевания: в ноябре 2020 г. перенес COVID-19 в тяжелой форме. Лечился в ГООИ № 1 г. Нальчика с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID 19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение. Внебольничная двухсторонняя вирусная пневмония. ПП 84% ДН 3-й степени. После проведенной терапии сохранялись вышеперечисленные жалобы, в связи с чем госпитализирован на дальнейшее реабилитационное лечение в условиях ОМР ГБУЗ «ГКБ № 1».

При поступлении осмотрен мультидисциплинарной бригадой. Выставлен диагноз, назначен план обследования и лечения.

Объективно: состояние средней степени тяжести. В сознании, на вопросы отвечает правильно. Правильного телосложения, умеренного питания. Рост – 170 см, Масса тела – 94 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Температура тела – 36,6 ºС. Дыхание через нос свободное. В легких ослабленное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 19/мин, SpO_2– 94–95%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 71/мин, АД – 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, равномерно участвует в акте дыхания. Печень у края реберной дуги, край гладкий, безболезненный. Стул регулярный. Симптом поколачивания (–) с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, частое.

Оценки по шкалам:

– оценка по ШРМ 3б (умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности);

– оценка по шкале одышки mMRC 1-2б (легкая-средняя. Одышка при быстрой ходьбе по ровной местности или подъеме по пологому холму. Из-за одышки ходьба по ровной местности медленнее, чем у людей того же возраста, или останавливается дыхание при ходьбе в привычном темпе).

Результаты обследования (при поступлении) – ОАК: эритроциты – $4{,}9\times10^{12}$/л; гемоглобин – 150 г/л; цветовой показатель– 0,90; тромбоциты – 267×10^{9}/л; лейкоциты – $9{,}0\times10^{9}$/л; эозинофилы – 1%; палочкоядерные – 4%; сегментоядерные – 58%; лимфоциты – 35%; моноциты – 2%, СОЭ – 4 мм/ч; гематокрит – 44,7%.

ОАМ: цвет – светло-желтый, прозрачность – полная, реакция – кислая, уд. вес – 1033 м/м, белок – не обнаружен, плоский эпителий – единичный, лейкоциты – 4–5 в поле зрения, эритроциты – не обнаружены.

Биохимическое исследование крови (при поступлении): ИЛ-6 – 24 пг/мл; ферритин – 390 мг/л; общий белок – 72,0 г/л; креатинин – 95 мкмоль/л; мочевина – 7,2 ммоль/л; мочевая кислота – 145 мкмоль/л; АЛТ – 77,4 Ед/л; АСТ – 56,9 Ед/л; СРБ – отр.; холестерин – 3,9 ммоль/л; щелочная фосфатаза –69 Ед/л; билирубин общий – 7,7 мкмоль/л, кальций – 2,02 ммоль/л, коагулограмма: ПТИ – 96%, МНО – 1,04, фибриноген – 255 мг%, АЧТВ – 32,0, уровень глюкозы в крови – 12 ммоль/л.

Консультация психиатра. Диагноз: органическое астеническое (эмоционально-лабильное) расстройство. Рекомендовано: амитриптиллин 25 мг ¼ на ночь – 1 месяц; Фенибут 250 мг ½ на ночь – 1,5 мес.

Консультация эндокринолога. Диагноз: СД 2-го типа (рекомендации даны).

Получал следующее *лечение*: S. Spironaloctone 50 1 таб. утром, Sol. Meldonium 100 mg/ml – 5 ml + Sol. Natrii chloride 0,9% – 100,0; Sol. Vinpocetinum – 5,0 mg/ml + Sol. Natrii chloride 0,9% – 100,0; Sol. Omeprazoli 20 mg 1 таб. утром.

Физиотерапия. Магнит на коленные суставы, Электрофорез CaCl на грудную клетку. ЛФК. Лечебная гимнастика, дыхательная гимнастика. Занятия на велотренажёре. Массаж мышц грудной клетки.

На фоне проведенного лечения состояние больного с положительной динамикой. Нормализовались значения ферритина и трансаминаз и уровня глюкозы в крови. Однако ИЛ-6 оставался выше средней нормы – 15 пг/мл. Оценка по ШРМ 0 б. Оценка по шкале одышки mMRC 0 б.

Сохранялись жалобы на периодически возникающую резкую слабость, раздражительность, плаксивость, снижение памяти, снижение работоспособности. В связи с этим рекомендовано в домашних условиях продолжить прием Кардиомагнила 75 мг по 1 таб. вечером в 17:00, гликлазида 60 мг 1,5 таб. утро., метформина 1000 мг – 2 раза в сутки, Урсосана 250 мг по 2 капсулы после ужина – 1 месяц, прием гипотензивных препаратов (контроль АД утром и вечером), контролировать уровень ОАК, ОАМ, АЛТ, АСТ, холестерина, коагулограммы, ИЛ-6, гликемический профиль; прием Компливита 1-2 раза в сутки – 1 месяц, Адаптола 1 таб. – 2 раза (утро, вечер – 1 месяц), Нобена 30 мг 1 капсула – 2 раза (утро, обед 1,5 месяца); наблюдение терапевтом, эндокринологом по месту жительства, продолжить занятия ЛФК. Прогулки на свежем воздухе, дыхательная гимнастика.

Итак, больной Ж. перенес коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой форме. После лечения в госпитале состояние его улучшилось, но не восстановилось. Оставалась ДН 1-й степени, не нормализовались многие показатели. В связи с чем, с целью долечивания и дальнейшей реабилитации, он был госпитализирован в реабилитационное отделение ГКБ № 1 г. Нальчика, где провела осмотр мультидисциплинарная бригада, были определены диагностические и лечебные мероприятия. В результате проведенных реабилитационных мероприятий состояние больного улучшилось, и он был выписан с рекомендациями продолжить реабилитацию в домашних условиях под наблюдением участкового терапевта.

Классификация ПКС по степени тяжести. Для более полной оценки тяжести ПКС мы разделили реконвалесцентов с ПКС по степени тяжести, по аналогии со ШРМ, опираясь на степени функциональных нарушений жизнедеятельности (Таблица 16).

Таблица 16 – Степень тяжести ПКС по аналогии со ШРМ

Степень тяжести ПКС	*Описание состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности*	
	При заболеваниях ЦНС, опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы	При соматических заболеваниях
1	*2*	*3*
Легкая (отсутствие или легкое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности при наличии симптомов заболевания), 91–99 баллов по шкале Бартела	– Может вернуться к прежнему образу жизни, поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; – не может выполнять некоторые виды деятельности с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; – может самостоятельно себя обслуживать	– Может вернуться к прежнему образу жизни, поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; –может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки; –обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения; –стенокардия развивается при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии); – ТШМ > 425 м. –может самостоятельно себя обслуживать
Среднетяжелая (умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности), 61–90 баллов по шкале Бартела	– Может передвигаться самостоятельно или с помощью трости; – нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовлении пищи, уборке дома, походе в магазин за покупками и других; – умеренно выраженный болевой синдром во время ходьбы, незначительно выраженный болевой синдром в покое	– Может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; – патологические симптомы в покое отсутствуют; – обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку; – стенокардия развивается при ходьбе на расстояние > 500 м по ровной местности, при подъеме более чем на 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях; – ТШМ = 301–425 м; – нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности
Тяжелая (выраженное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности), 21–60 баллов по шкале Бартела	–Выраженное ограничение возможностей передвижения, нуждается в дополнительном средстве опоры – костылях; –умеренное ограничение возможностей самообслуживания и выполнения всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; – выраженный болевой синдром во время движений, умеренно выраженный болевой синдром в покое	– Выраженное ограничение возможностей передвижения; –стенокардия возникает при ходьбе от 100 до 500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек в среднем темпе в нормальных условиях; – ТШМ = 150–300 м, тесты с физической нагрузкой; – нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; – в обычной жизни нуждается в ухаживающем персонале

Продолжение таблицы 16

1	*2*	*3*
Крайне тяжелая (грубое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности), 0–20 баллов по шкале Бартела	– Грубое нарушение возможностей передвижения, нуждается в дополнительных средствах опоры – ходунки или самостоятельно передвигается в коляске, перемещение ограничено пределами стационарного отделения, не может ходить по лестнице; – выраженное ограничение возможностей самообслуживания и выполнения всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет и других; – выраженный болевой синдром в покое	– Больной комфортно чувствует себя только в состоянии покоя, минимальные физические нагрузки приводят к появлению слабости, сердцебиения, одышки, боли в сердце. ТШМ < 150 м; – не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; – нуждается в постоянном внимании, помощи при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и других; – круглосуточно нуждается в уходе; – не может быть оставлен один дома без посторонней помощи

Реконвалесцентам с 1–2 баллами по ШРМ (отсутствие или легкое нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности) выставляли легкую степень тяжести ПКС; наличие 3 баллов по ШРМ рассматривали как среднетяжелое течение ПКС; 4 балла – как ПКС тяжелой степени (выраженное ограничение жизнедеятельности), и 5 баллов (грубое нарушение функционирования) как ПКС крайне тяжелой степени. В расчет брали заболевания ЦНС, 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 [18], а также ТШМ (Таблица 16).

При оценке степени 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%) (Рисунок 30).



Рисунок 30 – Распределение больных с ПКС по степени тяжести

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 с развившимся ПКС (в периоде поздней реконвалесценции) наблюдались самые различные симптомы поражения органов и систем и их сочетания, что затрудняло выделение клинических вариантов у этих больных (Рисунок 31). Проанализировав клиническую симптоматику и проявления ПКС нами была предложена классификация клинических вариантов ПКС в зависимости от преобладающих симптомов, которые пациенты не отмечали до заболевания COVID-19.

Классификация ПКС по клиническому течению

I. Висцеральная форма:

– респираторный вариант;

– сердечно-сосудистый вариант;

– гастроинтестинальный вариант;

– ренальный вариант;

– эндокринный вариант.

II. Костно-суставная форма:

– артралгический вариант;

– миалгический вариант.

III. Психоневрологическая форма:

– астеновегетативный вариант;

– неврологический вариант;

– психопатологический вариант.

IV. Реже встречающиеся проявления ПКС:

– дерматологический вариант;

– ороназофарингеальный вариант;

– пародонтальный вариант.

V. Смешанная форма с сочетанием нескольких вариантов ПКС.

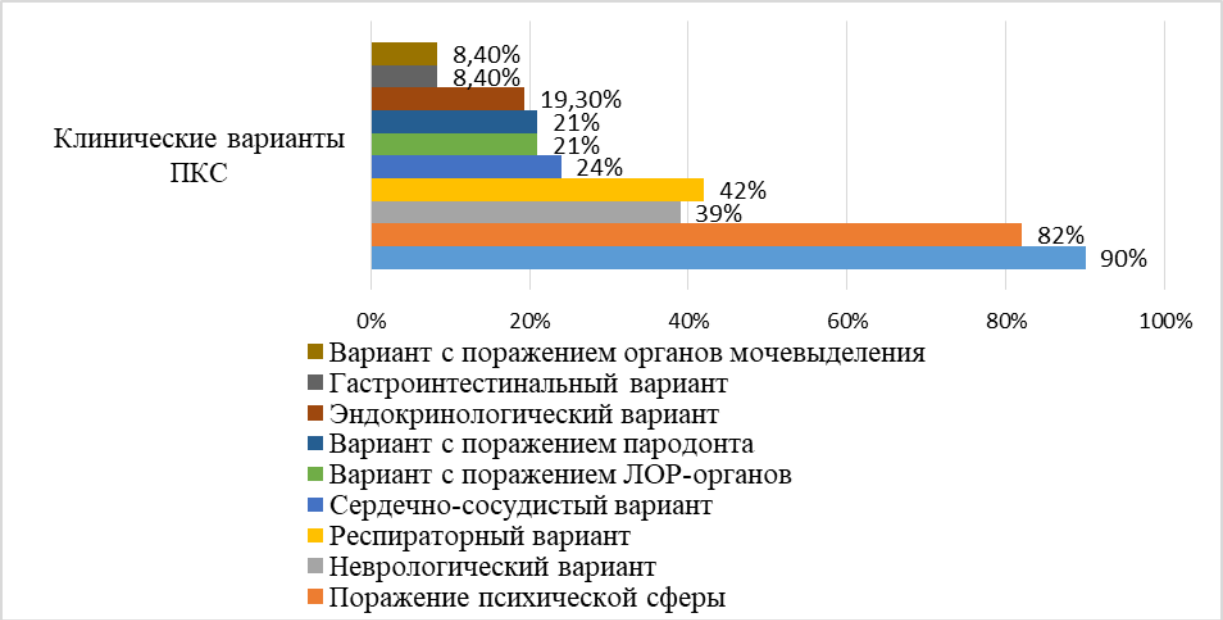


Рисунок 31 – Клинические варианты ПКС

Выделенные нами варианты клинического течения перекликаются с классификацией, предложенной А. А. Плоскиревой, А. В. Гореловым с соавт. (2022), которые на основании анализа литературных данных, а также результатов собственных исследований выделили четыре основных патогенетических блока клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции:

1) вирус-ассоциированные;

2) ятрогенные;

3) генетически обусловленные;

4) связанные с соматической патологией.

К первому блоку можно отнести выделенные нами респираторный и психоневрологический варианты ПКС, вариант с поражением ороназофарингеальной области. Ко второму – можно было бы отнести антибиотик-ассоциированный синдром и токсический гепатит. Однако такие явления у наших больных не наблюдались. К третьему– эндокринологический и сердечно-сосудистый варианты. К четвертому блоку – проявления, связанные с соматической патологией. Однако к ПКС мы относили симптомы и проявления, которых у наблюдаемых пациентов не было до COVID-19. В Таблице 17 представлены основные симптомы ПКС в зависимости от степени тяжести и клинического варианта.

Такие симптомы, как снижение трудоспособности, слабость, утомляемость наблюдались почти у всех реконвалесцентов с ПКС, независимо от степени тяжести. Усталость, озноб, периодическая лихорадка – чаще у пациентов с тяжелым течением ПКС и реже с легким.

Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как сердцебиение, глухость сердечных тонов, повышенное АД, тахикардия чаще регистрировались у тяжелых и реже у легких пациентов.

На сухой кашель чаще жаловались пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию в тяжелой форме. «Мозговой туман», артралгия, нарушение сна, депрессия, снижение памяти также достоверно чаще наблюдались у пациентов с тяжелым ПКС. Частота остальной симптоматики не имела достоверных отличий в зависимости от степени тяжести ПКС.

Таблица 17 – Основные симптомы у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС в зависимости от степени тяжести

Симптомы и объективные данные		*Легкое течение, всего 30 больных, n (%)*	*Среднетяж. течение, всего 105 больных, n (%)*	*Тяжелое и крайне тяжелое течение, всего 31 больных, n (%)*
1		*2*	*3*	*4*
Общие проявления				
Жалобы	Снижение работоспособности	25 (83%)	105 (100%)	31 (100%)
	Слабость, утомляемость	30 (100%)	105 (100%)	31 (100%)
	Потливость	12(40%)	34 (47%)	16 (51%)
	Озноб	3(10%)*	26 (25%)	13 (42%)**
	Эпизодическая лихорадка	2 (7%)*	21 (20%)	9 (29%)**
	Выпадение волос	5 (17%)	13 (12%)	7 (23%)
Об-но	Инъекция сосудов склер	–	–	8 (26%)
Сердечно-сосудистая система				
Жалобы	Ощущение сердцебиения	4 (13%)	18 (17%)	12 (40%)*,**
Об-но	Глухость сердечных тонов	4 (13%)	13 (14%)	6 (20%)*,**
	Повышение АД	4 (13%)	42 (40%)	13 (42%)**
	Тахикардия	5 (17%)	25(12%)	13 (42%)*,**
Со стороны дыхательной системы				
Жалобы	Сухой кашель	2 (7%)*	22 (21%)	9 (30%)**
	Одышка	9 (31%)*	55 (52%)	23 (74%)
	Ощущение заложенности в грудной клетке	–	12 (11%)	7 (21%)
Об-но	Жесткое дыхание в легких	3 (10%)	15 (14%)	12 (39%)*,**
	Сухие хрипы в легких	–	5 (5%)	6 (19%)*
	ДН 1-й степени	–	15 (14,3%)	10 (32,2%)*
Система мочевыделения				
Жалобы	Дизурия	–	10 (10%)	3 (10%)
Гастроинтестинальные симптомы				
Жалобы	Периодически тошнота, рвота	2 (7%)	16 (15%)	3 (10%)
	Периодически диарея	2 (7%)	10 (10%)	3 (10%)
Неврологические симптомы				
Жалобы	Хроническая усталость	24 (81%)	68 (89%)	31 (100%)*,**
	Периодическое возникновение «мозгового тумана»	–	7 (7%)	10 (32%)*
	Головная боль	9 (30%)	46 (44%)	14 (45%)
	Головокружение	10 (33%)	34 (32%)	44(45%)
	Миалгиия	7 (23%)	36 (34%)	12(39%)
	Артралгия	9 (30%)	32 (30%)	10 (32%)*,**
Психоэмоциональная сфера				
Жалобы	Нарушение сна	14 (47%)	65 (62%)	22 (71%)**
	Депрессия	11 (37%)	55 (52%)	26 (84%)*,**
	Снижение памяти	15 (50%)	56 (53%)	25 (81%)*,**

Продолжение таблицы 17

1		*2*	*3*	*4*
	Фобии	3 (10%)	12 (11%)	5(16%)
	Тревожность	15 (12%)	16 (20,2%)	22(25,3%)
Поражение ЛОР-органов, нарушения обоняния и вкуса				
Жалобы	Боль в горле и першение	2 (7%)	13 (12%)	2 (6%)
	Насморк, выделения из носа	2 (7%)	10 (10%)	4 (13%)
	Гипосмия	3 (10%)	14 (13%)	5 (16%)
	Аносмия	–	–	2 (6%)
	Сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области	2 (7%)	13 (12%)	4 (13%)
	Гиперемированные миндалины и слизистая оболочка ротоглотки	2 (7%)	13 (12%)	2 (6%)
Об-но	Гиперемированные миндалины и слизистая оболочка ротоглотки	2 (7%)	13 (12%)	2 (6%)
Поражение пародонта				
Жалобы	Зуд в деснах	3 (10%)	15 (14%)	5 (16%)
	Жжение в деснах	3 (10%)	15 (14%)	5 (16%)
	Боль в деснах	–	–	4 (13%)
Об-но	Кровоточивость десен	3 (10%)	16 (15%)	5 (16%)
	Отечность десен	3 (10%)	13 (13%)	5 (16%)
	Галитоз	3 (10%)	10 (10%)	5 (16%)
П р и м е ч а н и е – * – статистически значимое различие показателей по отношению к показателям при среднетяжелой форме ($p < 0,05$); ** – статистически значимое различие показателей по отношению к показателям при легкой форме ($p1 < 0,05$).				

Рассмотрим выделенные варианты клинического течения ПКС. Наиболее часто наблюдались общие проявления астеновегетативного варианта, респираторный вариант, сердечно-сосудистый, артралгический, неврологический и психопатологический варианты ПКС, а также смешанный с проявлениями со стороны разных органов и систем с преобладанием поражения той или иной системы организма.

Астеновегетативные нарушения почти всегда сопровождали другие варианты течения ПКС. Это снижение трудоспособности у 161 (97%) пациентов, слабость, утомляемость у 166 (100%), потливость у 62 (37%), озноб у 42 (25,3%), периодически лихорадка у 32 (19,2%) госпитализированных.

При респираторном варианте ПКС наблюдались следующие симптомы: сухой кашель у 33 (20%) человек, одышка у 87 (52%), жалобы на чувство заложенности в грудной клетке у 19 (11%), жесткое дыхание прослушивалось у 30 (18%), сухие хрипы у 11 (7%). У 25 (15%) реконвалесцентов с ПКС имелась ДН 1-й степени.

Рентгенологическая картина описывалась, как остаточные явления после перенесенной пневмонии.

Сердечно-сосудистый вариант проявлялся следующими симптомами: 34 (20,5%) пациента жаловались на сердцебиение, у 59 (35,5%) на повышение АД, у 43 (25,9%) была тахикардия и глухость сердечных тонов.

Гастроинтестинальный вариант у реконвалесцентов с ПКС наблюдался довольно редко. На периодическую диарею жаловались 15 (9%) больных, на тошноту – 21 (12,7%) пациентов. Боли в области желудка и кишечника выявлено не было.

Ренальный вариант. 13 (7,8%) реконвалесцентов жаловались на дизурию и боль при мочеиспускании. У 10 (6%) из них было выявлено обострение хронического пиелонефрита.

Эндокринологический вариант. У 32 (19%) реконвалесцентов с перенесенным COVID-19 в анамнезе, имевшим проявления ПКС через 12 недель от начала заболевания был впервые выявлен СД 2-го типа.

Артралгический вариант ПКС с жалобами на боль в различных суставах, нарушением функции суставов, периодическими обострениями суставного синдрома с нарушением функции ходьбы, появившимися после перенесенной коронавирусной инфекции, наблюдался у 51 (30,7%) пациентов. Миалгический вариант, проявлявшийся периодически возникающей болью в различных мышцах – у 55 (33%) пациентов.

Неврологический вариант. На головную боль жаловались 69 пациентов с ПКС (41,6%), на головокружение – 88 (53%). Астению (хроническая усталость) часто относят к неврологическим нарушениям в постковидном периоде. Это постоянная усталость, которая не проходит после отдыха, характеризуется плохой переносимостью физической и когнитивной нагрузки, ухудшением общего самочувствия после физической нагрузки. Хроническая усталость наблюдалась у 123 (74%) пациентов отделения реабилитации. «Мозговой туман» наблюдался в основном у тяжелых и крайне тяжелых больных (32%), реже у среднетяжелых (7%).

Психопатологический вариант проявлялся изменениями в психоэмоциональной сфере. 130 (78,3%) реконвалесцентов отмечали нарушение концентрации внимания, 101 (61%) – нарушение сна, 92 (55,4%) пациента – депрессивное настроение, 96 (57,8%) – снижение памяти, 20 (12%) – фобии, 53 (32%) – тревожность.

Дерматологический вариант наблюдался довольно редко и проявлялся периодически возникающей кожной полиморфной сыпью различной локализации у 12 (7,2%) человек и выраженным выпадением волос после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у 25 (15%) пациентов.

Ороназофарингеальный вариант ПКС. Довольно разнообразные симптомы наблюдались со стороны ЛОР-органов. Чаще это были жалобы на сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области у 19 пациентов (11,4%), на боль в горле и першение 17 человек (10%), на насморк, затрудненное носовое дыхание 16 (9,6%) пациентов с ПКС. У 18 (11%) пациентов были выявлены фарингит, синусит. У 22 (13%) пациентов с развившимся ПКС отмечалась гипосмия, а у 2 (6,5%) тяжелых больных сохранялась аносмия.

Пародонтальный вариант наблюдался у 23 (13,9%) пациентов, что проявлялось зудом и жжением в деснах, их отечностью и кровоточивостью, а также галитозом, у них был диагностирован пародонтит.

Все эти симптомы имели, в основном, функциональный характер. Часто ПКС протекал с сочетанием нескольких описанных вариантов и почти всегда на фоне астеновегетативных проявлений. Однако были случаи проявления ПКС только с астеновегетативными симптомами.

Таким образом**,** в соответствии с предложенной классификацией 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%). Клинические проявления у пациентов с ПКС были весьма обширны и затрагивали многие органы и системы организма. Часть симптомов сохранялась с острого периода COVID-19, другие появились позже. Такие симптомы, как снижение трудоспособности, слабость, утомляемость наблюдались почти у всех ре-

конвалесцентов. Усталость, озноб, жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы, сухой кашель, «мозговой туман», артралгия, нарушение сна, депрессия, снижение памяти достоверно чаще наблюдались у больных с тяжелым течением ПКС. Частота остальной симптоматики также не имела достоверных отличий в зависимости от степени тяжести ПКС. У большинства пациентов с ПКС имелся смешанный вариант клинического течения ПКС, когда на фоне наиболее частых астеновегетативного и психоневрологического вариантов наблюдались симптомы поражения и других органов и систем.

В лабораторное обследование реконвалесцентов COVID-19, продолжавших лечение в период 4–5 недель от начала заболевания в отделении реабилитации входило: ОАК, СРБ, ферритин и ПКТ, D-димер, АЧТВ, фибриноген, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубин, ГГТП, щелочная фосфатаза, глюкоза, С-пептид и т. д. У 24,7% пациентов, наблюдавшихся в реабилитационном отделении, имелась лейкопения, у 6,3% – лейкоцитоз. СРБ был повышен у 22%, ферритин повышен у 4,3%, ЛДГ – у 5%. АЛТ был выше нормы у 14,9% пациентов, АСТ – у 10%, билирубин, Д-димер, АЧВТ, ГГТП был у подавляющего большинства обследованных в норме.

Всем больным выполнялась рентгенограмма легких и, при необходимости, КТ легких.

Реабилитационные мероприятия, проводившиеся в реабилитационном отделении, были направлены на продолжение улучшения вентиляции легких, улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле (долях) легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани, профилактику возникновения ателектазов, коррекцию мышечной астенизации, преодолению стресса, депрессии, нормализацию сна. Медикаментозная терапия состояла в коррекции развившихся нарушений деятельности органов и систем организма.

Все больные получали ЛФК и дыхательную гимнастику. 68 больных (17,4%) получали щелочные ингаляции. Антибактериальную терапию получали 47 пациентов (12%). Кроме того, по показаниям назначались мочегонные средства (Фуросемид, Верошпирон), гипотензивные средства, Тромбо АСС, Эликвис, Атаракс, глицин, амитриптилин, витамины и так далее.

Все больные были выписаны с улучшением состояния, с рекомендациями продолжать реабилитацию в домашних условиях: дальнейшее наблюдение участкового терапевта, продолжить прием медикаментов по назначению, посещать занятия ЛФК, совершать прогулки на свежем воздухе, делать дыхательную гимнастику.

Резюме. Итак, под наблюдением находилось 224 реконвалесцента в периоде до 12 недель от начала заболевания и 166 из них в периоде более 12 недель – реконвалесценты с 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. 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: АГ у 26 человек (15,6%), ИБС у 28 реконвалесцентов (16,8%), избыточная масса тела или ожирение у 35 (21%), СД у 14 человек (8,4%) и др.

Сравнивали основные жалобы у реконвалесцентов в зависимости от степени 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 ТШМ 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 со 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 ЦНС, 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 [19], а также ТШМ.

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.

Глава 4. НЕКОТОРЫЕ ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

Из 505 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, лечившихся в остром периоде заболевания в ИГООИ № 1 г. Нальчика в декабре 2020 года методом сплошной выборки было отобрано 110 человек для оценки иммунологических показателей.

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%), СД 2-го типа (12%). На Рисунке 32 представлены группы пациентов, обследованных в разные периоды инфекционного процесса. 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.

Критерии включения в исследование:

– предоставление пациентом подписанного информированного согласия на участие в исследовании;

– возраст старше 18 лет;

–наличие лабораторно подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных в остром периоде или в анамнезе у пациентов в периоде реконвалесценции;

Критерии невключения в исследование:

– возраст больных до 18 лет;

– отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;

–отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде или анамнезе;

– стадия декомпенсации тяжелой соматической патологии у пациентов;

– наличие психических заболеваний;

– женщины в состоянии беременности или кормления ребенка.



Рисунок 32 – Группы пациентов и периоды обследования

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

Одним из основных механизмов развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19 является развитие мультисистемного воспаления, нарушение иммунной регуляции и развитие так называемого «цитокинового шторма» [185].

Инфекционный процесс при коронавирусной инфекции COVID-19 связан с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6. В связи с этим, согласно методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, тяжелым и крайне тяжелым пациентам проводилось введение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба или сарилумаба, или левилимаба) или блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры), или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) [107; 262], что неизбежно приводило к изменению иммунного статуса. Характер и тяжесть последствий моноклональной терапии во многом не до конца исследованы.

В свою очередь, ПКС может развиваться в связи с развитием синдрома активации тучных клеток (MCAS), характеризующегося гиперактивацией тучных клеток с неадекватным и чрезмерным высвобождением химических медиаторов, в том числе и провоспалительных цитокинов, развитием мультисистемного воспаления и нарушением регуляции иммунного статуса, в том числе и после таргетной тера-пии [279]. Выявление патогенетических механизмов этой взаимосвязи может при-вести к установлению новых направлений профилактики и терапии ПКС.

Для оценки цитокинового статуса сыворотки крови исследовали концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИФН-γ и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови в острый период в госпитале, при выписке из госпиталя, через 4–5 недель и 12–13 недель от начала заболевания. Группой сравнения были 35 условно здоровых лиц без коронавирусной инфекции в анамнезе, соответствующие опытным группам по полу и возрасту.

Провоспалительные цитокины играют двойственную роль: с одной стороны, они обеспечивают защитный ответ при различных инфекционных и не инфекционных процессах, с другой стороны гипервоспалительная реакция приводит к многочисленным осложнениям.

Так, уровень ИЛ-1β был в среднем максимально повышен относительно показателя у здоровых лиц в остром периоде COVID-19: 14,1 [10,5; 16,3] пг/мл, $p < 0,05$ и в остальных периодах в среднем уже не отличался от показателя у здоровых (Рисунок 33).

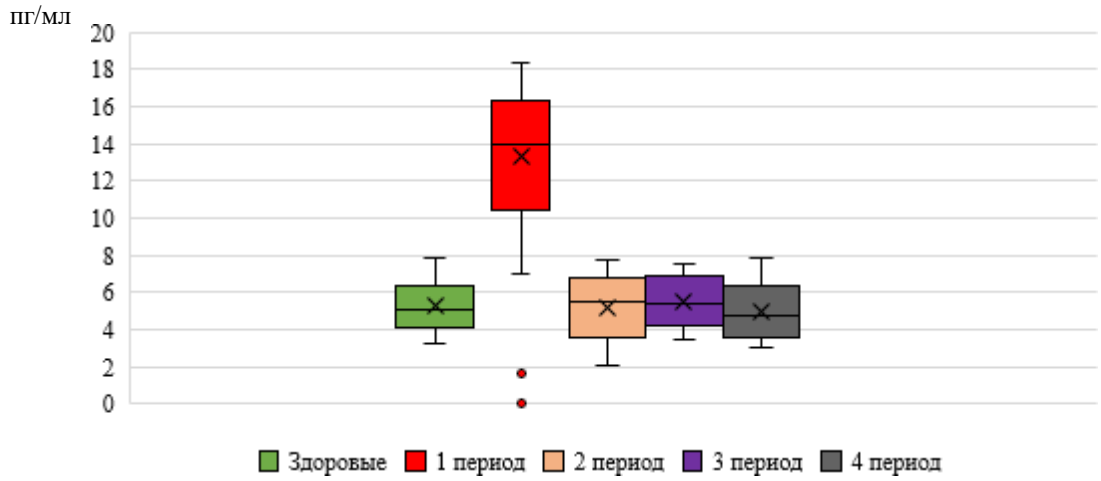
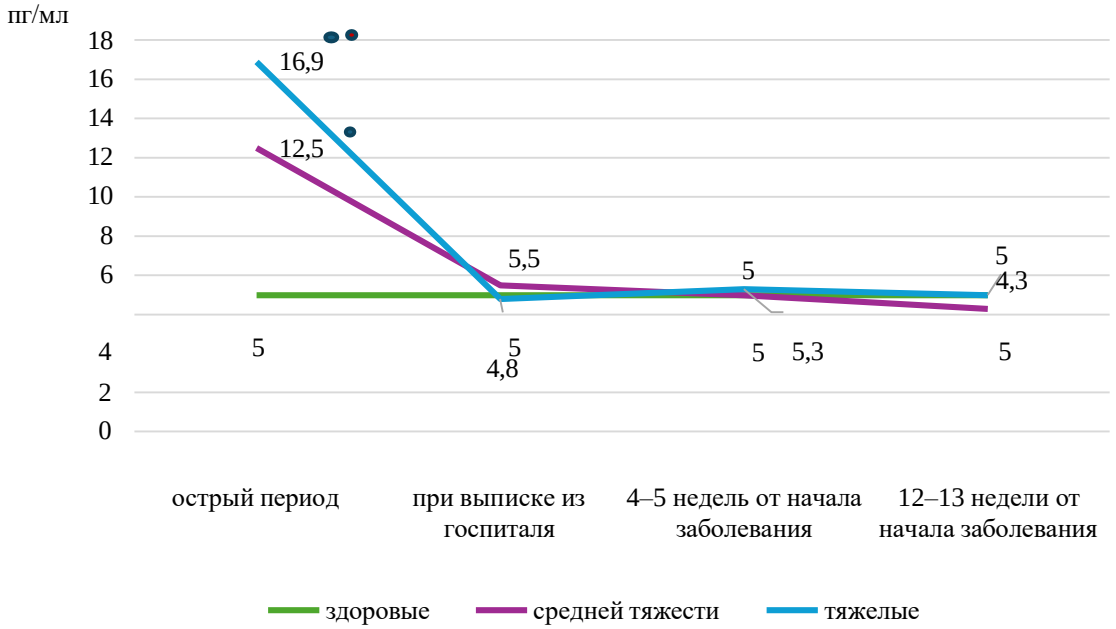


Рисунок 33 – Уровень ИЛ-1β у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода заболевания (пг/мл)

У больных, переносивших новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, в остром периоде уровень ИЛ-1β был достоверно ниже показателя у тяжелых больных – 12,5 [8,9,5; 16,3] пг/мл против 16,9 [14,2; 17,6] пг/мл, $p < 0,05$. При выписке из госпиталя у больных со среднетяжелым течением заболевания в среднем уровень этого цитокина приходил к норме (5,5 [3,9; 7,2] пг/мл, $p > 0,05$), что наблюдалось и у тяжелых больных (4,8 [3,1; 6,5] пг/мл, $p > 0,05$, $p2 > 0,05$). В периоде 4–5 недель от начала заболевания и 12–13 недель от начала заболевания изученный показатель в среднем не отличался от нормы и не зависел от тяжести заболевания (Рисунок 34). Примечательно, что в периоде ранней реконвалесценции 4–5 недель от начала

заболевания в среднем уровень ИЛ-1β не отличался от среднего показателя у здоровых. Однако при этом у 11 обследуемых пациентов (10%) этот показатель был выше средней нормы, а у 97 (89%) соответствовал норме (Рисунок 34).



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением заболевания); здесь и дальше по тексту p – достоверность различий относительно здоровых, p2 – достоверность различий относительно показателей у больных с тяжелым течением COVID-19.

Рисунок 34 – Динамика ИЛ-1β у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести инфекционного процесса и периода (пг/мл)

При оценке ИЛ-1β в периоде более 12 недель от начала коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от наличия у пациентов ПКС, нам не удалось выявить статистически значимых различий между группами пациентов с ПКС и без него (p = 0,726; используемый метод: U-критерий Манна – Уитни; Рисунок 35, Таблица 18).

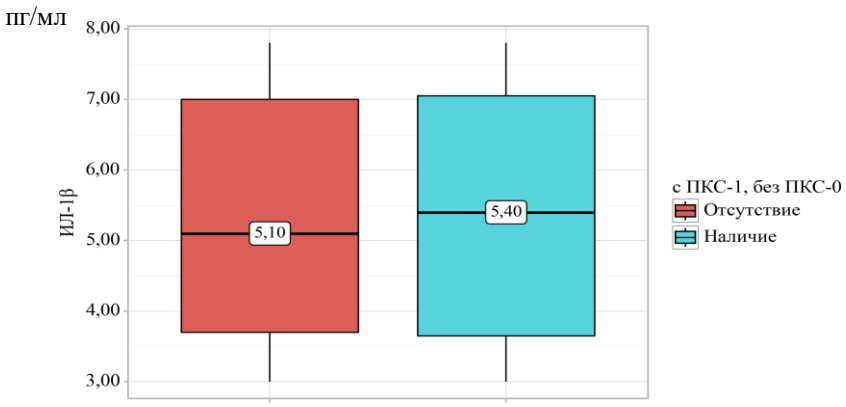


Рисунок 35 – Уровень ИЛ-1β у пациентов с ПКС и без ПКС

Таблица 18 – Анализ уровня ИЛ-1 β (пг/мл) в зависимости от развития у пациентов ПКС

Категории	*ИЛ-1β*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	5,10	3,70–7,00	70	0,726
Наличие ПКС	5,40	3,65–7,05	38	

Изучали динамику ИЛ-6 в зависимости от периода, степени тяжести инфекционного процесса и развития ПКС.

По данным литературы, в десяти когортных исследованиях был описан иммунологический ответ организма на SARS-CoV-2. Во всех них было зафиксировано повышение уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19. Многие исследования также выявили более высокий уровень ИЛ-6 среди пациентов с более тяжелым (осложненным) течением заболевания [322].

У обследованных нами больных уровень ИЛ-6 в среднем был максимально повышен относительно здоровых в остром периоде COVID-19 – 39,5 [30,0; 61,1] пг/мл, $p < 0,001$, оставался выше нормы перед выпиской из госпиталя – 29,1 [25,3; 38,2] пг/мл, $p < 0,001$ и в группе реконвалесцентов в периоде 4–5 недель от начала заболевания – 13,2 [8,1; 15,6] пг/мл, $p < 0,001$. В среднем уровень ИЛ-6 возвращался к норме у пациентов в периоде 12–13 недель после начала заболевания – 6,5 [5,2; 10,3] пг/мл, $p > 0,05$ (Рисунок 36).

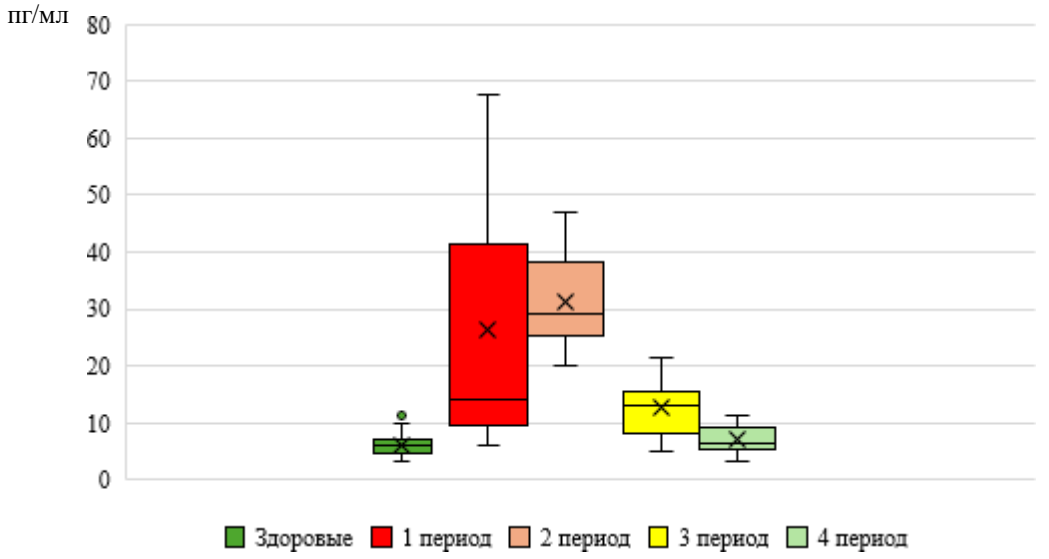
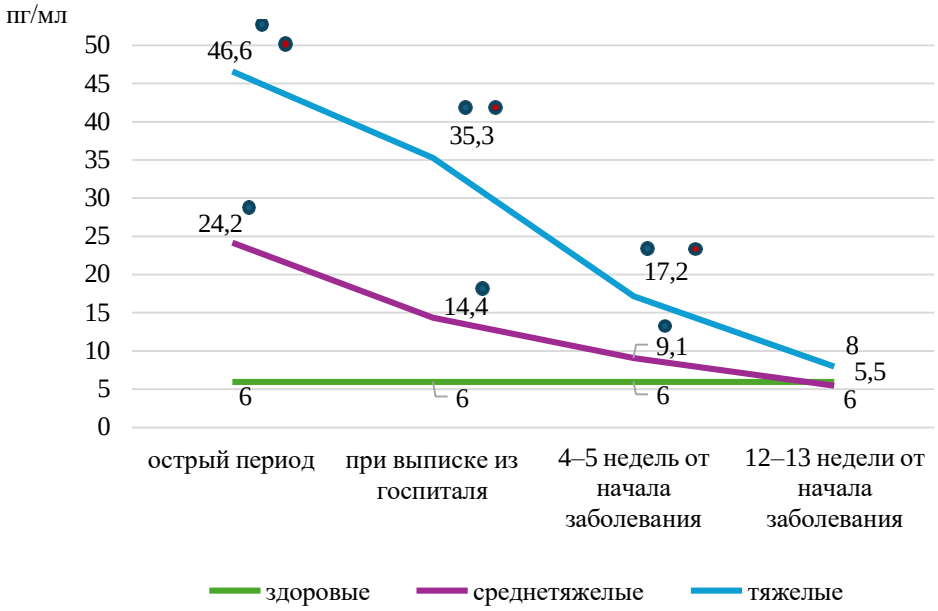


Рисунок 36 – Уровень ИЛ-6 у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода заболевания (пг/мл)

При этом, в периоде 4–5 недель от начала заболевания уровень ИЛ-6 оказался выше средней нормы у 80% пациентов, соответствовал нормальным показателям у 11,4% больных и был ниже средней нормы у 8,6%.

При анализе полученных данных в зависимости от тяжести перенесенного заболевания оказалось, что в первых трех периодах исследования у больных со среднетяжелым течением показатель был достоверно ниже, чем у больных с тяжелым течением (в остром периоде 24,2 [18,0; 31,1] пг/мл, $p < 0,001$, против 46,6 [39,1; 54,5] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$; в периоде ранней реконвалесценции у среднетяжелых больных 14,4 [9,7; 17,3] пг/мл, $p < 0,001$, против 35,3 [31,1; 42,0] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$; в периоде 4–5 недель от начала заболевания у больных, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой форме уровень ИЛ-6 был достоверно выше, чем у перенесших в среднетяжелой форме: 17,2 [14,5; 21,1] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$, против 9,1 [6,1; 12,0], $p < 0,001$). В группе больных, перенесших заболевание в среднетяжелой форме, обследованных позже 12 недель от начала заболевания, уровень ИЛ-6 в среднем не отличался от показателя у здоровых – 5,5 [4,1; 10,0] пг/мл, $p > 0,05$ (Рисунок 37), а у перенесших тяжелое течение заболевания – был достоверно выше– 8,0 [5,9; 10,7], $p < 0,01$.



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 37 – Динамика уровня ИЛ-6 у больных с COVID-19 в разные периоды заболевания в зависимости от степени тяжести (пг/мл)

При сопоставлении уровней ИЛ-6 в группах в зависимости от развития ПКС, были выявлены статистически значимые различия (p = 0,007; используемый метод: U-критерий Манна – Уитни). То есть уровень этого цитокина был в среднем достоверно выше в группе реконвалесцентов, у которых развился ПКС (Рисунок 38, Таблица 19).

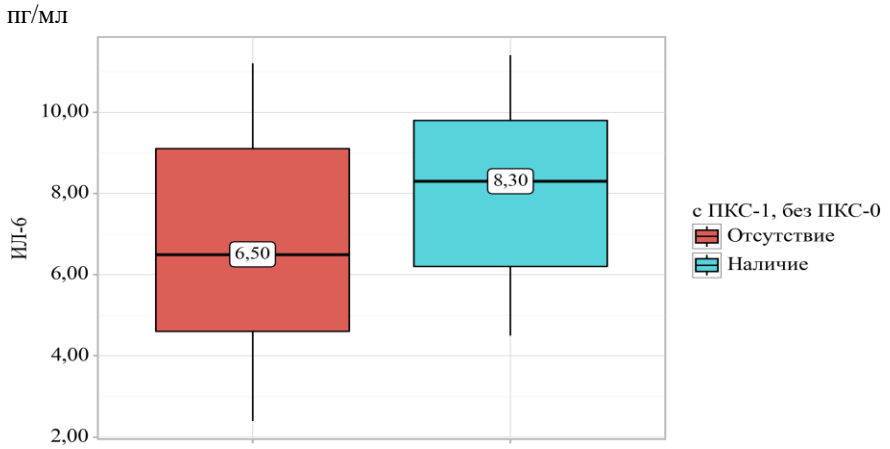


Рисунок 38 – Уровень ИЛ-6 у пациентов с ПКС и без ПКС

Таблица 19 – Анализ уровня ИЛ-6 (пг/мл) в зависимости от развития у пациентов ПКС

Категории	*ИЛ–6*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	6,50	4,60–9,10	70	0,007*
Наличие ПКС	8,30	6,21–9,80	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

Важным показателем тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 является ИЛ-8, так как, по данным ряда исследований, он играет важную роль в патогенезе ОРДС, а также связан с длительностью новой коронавирусной инфекции [97]. Вероятно, что значения данного цитокина будут оставаться повышенными в постковидном периоде, так как он является маркером длительного повреждения тканей [97].

У обследованных нами больных уровень ИЛ-8 в среднем был достоверно (p < 0,05) выше нормальных показателей во всех периодах заболевания, включая период поздней реконвалесценции:

– 34,7 [30,8; 38,1] пг/мл в остром периоде;

– 27,5 [23,3; 33,1] пг/мл перед выпиской;

– 12,3 [9,4; 16,3] пг/мл в третьем периоде;

– 11,2 [9,2; 15,7] пг/мл в периоде более 12 недель от начала заболевания (Рисунок 39).

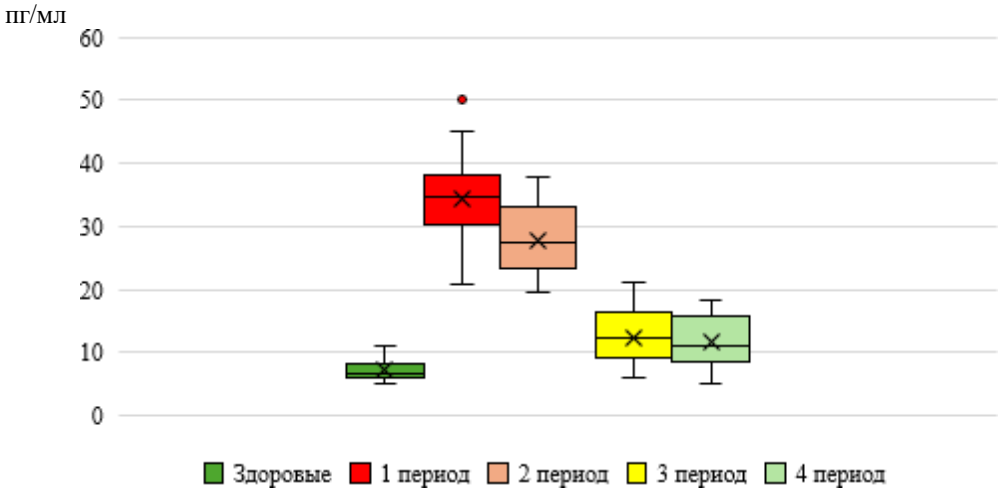


Рисунок 39 – Уровень ИЛ-8 у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода заболевания (пг/мл)

У больных с тяжелым течением заболевания уровень этого цитокина во всех периодах исследования был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у больных со среднетяжелым:

– 41,7 [36,3; 47,1] пг/мл против 27,5 [22,0; 34,7] пг/мл в остром периоде;

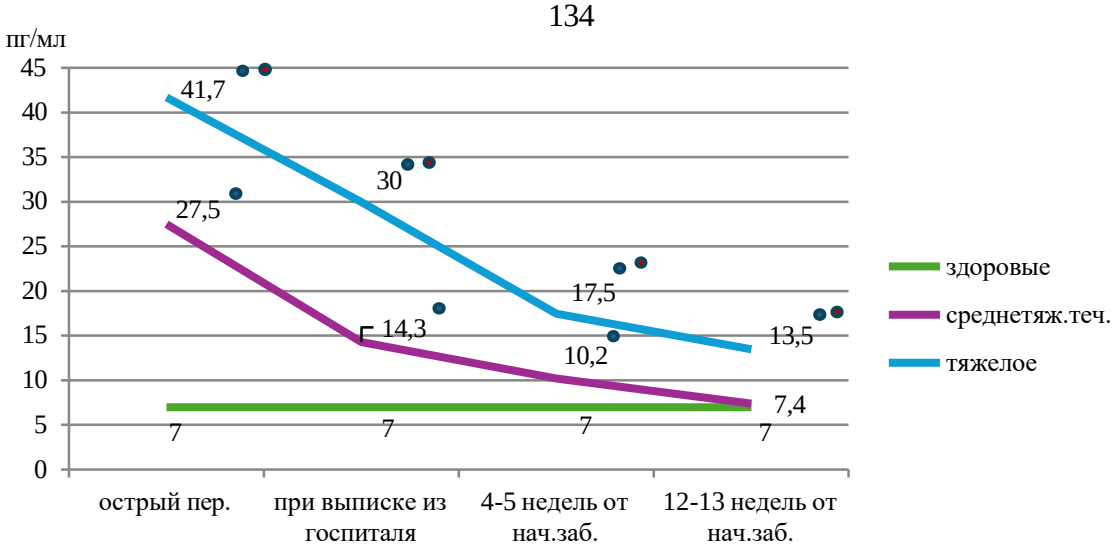
– 30,0 [26,8; 37,0] пг/мл против 14,3 [11,6; 18,4] пг/мл перед выпиской;

– 17,5 [13,7; 22,1] пг/мл против 10, 2 [7,1; 13,7] пг/мл в 3-м периоде исследования;

– 13,5 [9,7; 16,3] пг/мл против 7,4 [5,6; 9,1] пг/мл в 4-м периоде.

Причем у больных, перенесших острый период COVID-19 в среднетяжелой форме, уровень изучаемого цитокина в периоде 12–13 недель после начала заболевания в среднем возвращался к норме, тогда как у больных, перенесших тяжелую форму – оставался достоверно выше (Рисунок 40).

В периоде 4–5 недель от начала заболевания у 8 (11,4%) больных этот показатель возвращался к норме, у 11 больных (15,7%) был ниже средней нормы и у остальных (51 пациентов – 72,9%) оставался выше средней нормы.



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 40 – Динамика уровня ИЛ-8 у больных с COVID-19 в разные периоды заболевания в зависимости от степени тяжести (пг/мл)

Сравнивали уровни ИЛ-8 в группах пациентов с ПКС и без (Рисунок 41). Были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001; используемый метод: критерий Бруннера – Мюнцеля; Рисунок 41, Таблица 20). У реконвалесцентов с ПКС уровень ИЛ-8 был достоверно выше, чем в группе без ПКС.

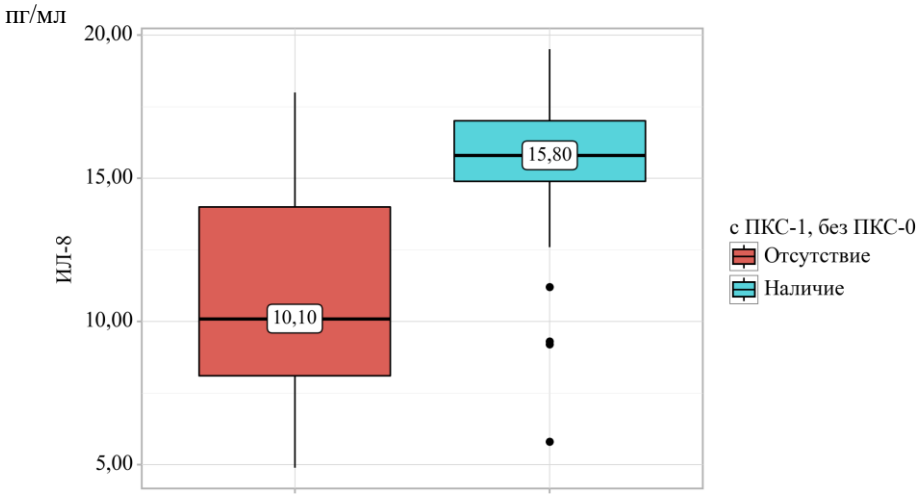


Рисунок 41 – Анализ уровня ИЛ-8 в зависимости от развития у пациентов ПКС

Таблица 20 – Анализ уровня ИЛ-8 (пг/мл) в группах в зависимости от развития ПКС

Категории	*ИЛ-8*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	10,10	8,10–14,00	70	< 0,001*
Наличие ПКС	15,80	14,90–17,00	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

ИЛ-17А играет ключевую роль в защите организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, а также в гипервоспалении. Чрезмерная продукция этого белка ассоциирована с иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями [127].

У обследованных больных уровень ИЛ-17А был максимально повышен в остром периоде COVID-19, достоверно превышая нормальные показатели (11,6 [6,8; 14,5] пг/мл, p < 0,001) и оставался достоверно выше нормы при выписке из госпиталя (5,2 [3,7; 7,9] пг/мл). В периоде реконвалесценции достоверных различий изучаемого показателя с показателем у здоровых выявлено не было (Рисунок 42).

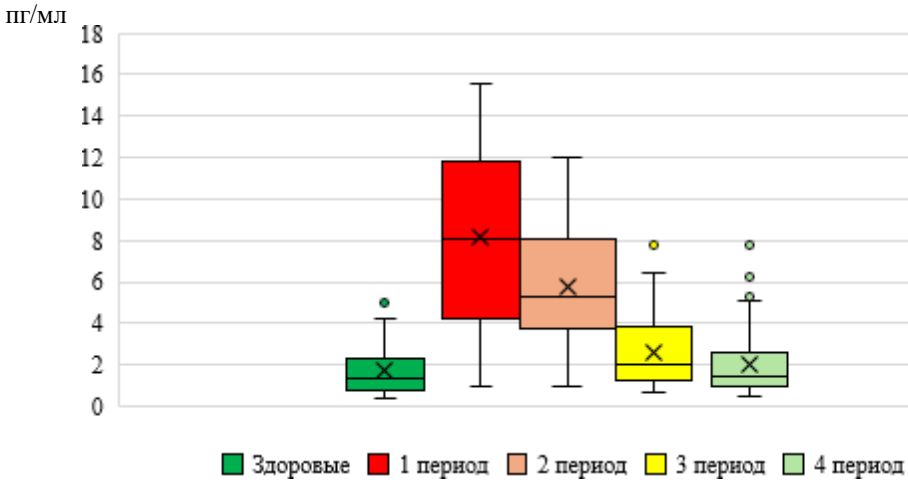
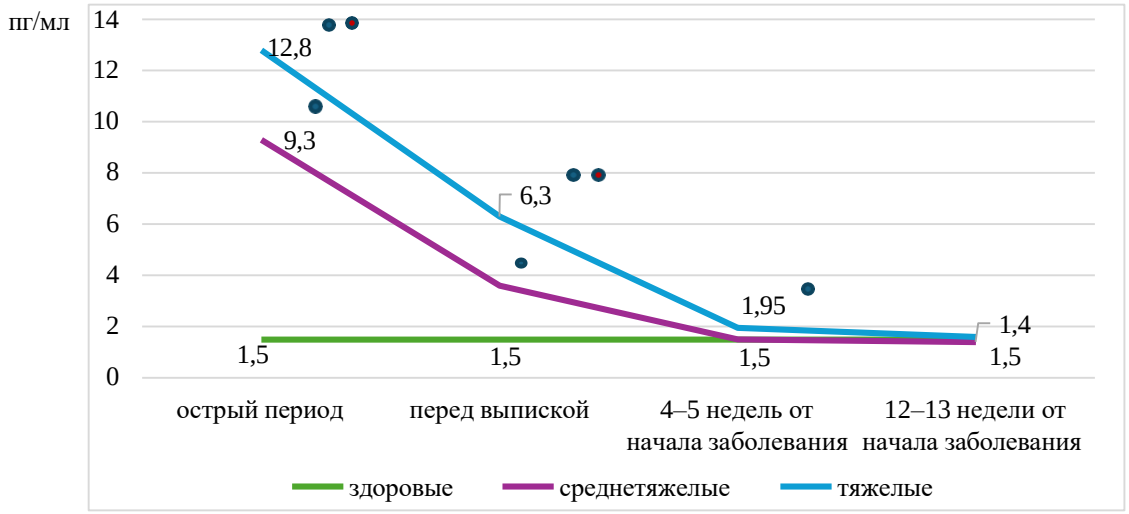


Рисунок 42 – Уровень ИЛ-17А у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода заболевания (пг/мл)

В первых двух периодах исследования уровень ИЛ-17А у больных с тяжелым течением COVID-19 был в среднем достоверно выше, чем у больных со среднетяжелым течением (12,8 [7,8; 16,1] пг/мл, p2 < 0,001 против 9,3 [6,1; 12,5] пг/мл в

остром периоде и 6,3 [3,3; 9,4] пг/мл, p2 < 0,001 против 3,6 [2,3; 4,7] пг/мл перед выпиской из стационара).

В 3-м периоде исследования значения изученного показателя в группе пациентов с тяжелым течением заболевания оставались выше, чем у здоровых – 2,95 [1,5; 4,6] пг/мл, p < 0,01, а при среднетяжелом течении не отличались от таковых. В 4-м периоде исследования уровень ИЛ-17А не отличался от показателя у здоро-вых в обеих группах пациентов (Рисунок 43).



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 43 – Динамика уровня ИЛ-17А у больных с COVID-19 в зависимости от периода и тяжести (пг/мл)

В периоде 4–5 недель от начала заболевания в среднем уровень ИЛ-17А был 1,7±0,2 пг/мл и не отличался от этого показателя у здоровых (у 14 человек оставался повышенным– 20%, а у 56 – возвращался к норме – 80%).

Нами был проведен анализ уровня ИЛ-17А в зависимости от развития ПКС. При этом статистически значимых различий не удалось установить (p = 0,951; используемый метод: критерий Бруннера – Мюнцеля; Таблица 21, Рисунок 44).

Основной биологической функцией цитокина ИЛ-23 является провоспалительное действие, активация специфического иммунитета.

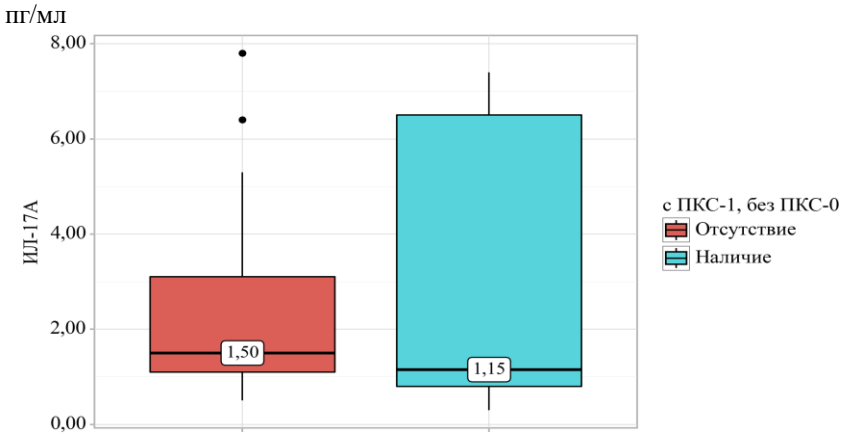


Рисунок 44 – Уровень ИЛ-17А в зависимости от развития ПКС

Таблица 21 – Анализ уровня ИЛ-17А (пг/мл) в зависимости от развития ПКС

Категории	*ИЛ-8*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	1,50	1,10–3,10	70	0,951
Наличие ПКС	1,15	0,80–6,50	38	

В результате исследования уровня этого показателя было обнаружено его максимальное повышение в плазме крови в остром периоде COVID-19 (42 [38; 48] пг/мл, $p < 0,001$), постепенное снижение в последующих периодах с возвращением к норме в периоде реконвалесценции позже 12 недель от начала заболевания – 28 [25; 31] пг/мл, $p > 0,05$ (Рисунок 45).

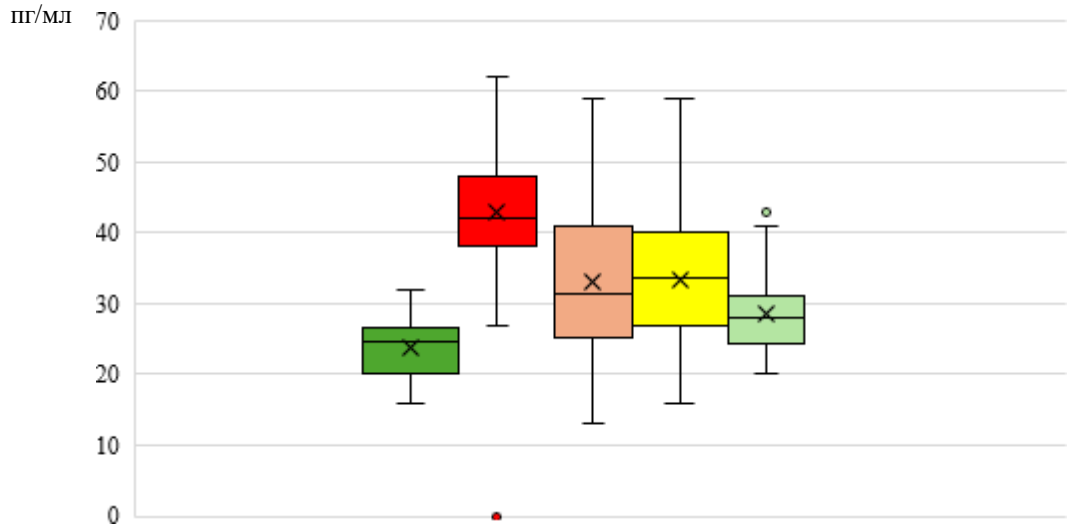
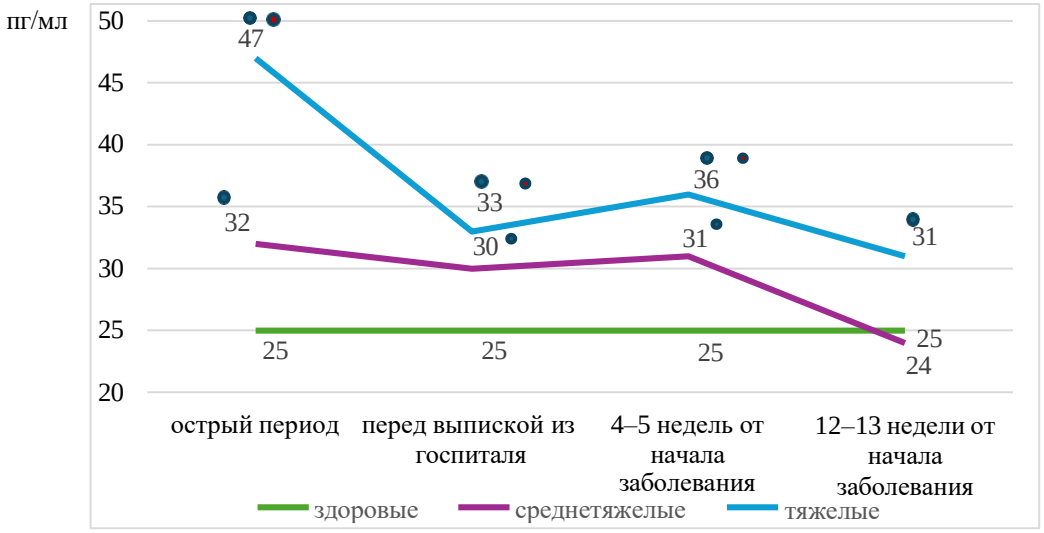


Рисунок 45 – Уровень ИЛ-23 у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода заболевания (пг/мл)

У пациентов с тяжелым течением заболевания во всех периодах исследования уровень ИЛ-23 превышал нормальные значения и уровень у пациентов со среднетяжелым течением (47 [42; 51] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$ против 32 [27; 38] пг/мл, $p < 0,001$ в остром периоде, 33 [28; 37] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$ против 30 [24; 36] пг/мл, $p < 0,05$ перед выпиской из стационара, 36 [31; 40] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$ против 31 [26; 34] пг/мл, $p < 0,01$ в 3-м периоде исследования и 31 [28; 35] пг/мл, $p < 0,01$, $p2 < 0,01$ против 24 [21; 29] пг/мл, $p > 0,05$ в 4-м периоде исследования (Рисунок 46).



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 46 – Динамика уровня ИЛ-23 у больных с COVID-19 в зависимости от периода и тяжести заболевания (пг/мл)

В периоде 4–5 недель от начала заболевания уровень ИЛ-23 у 16 пациентов (22,8%) возвратился к норме, а у остальных оставался выше среднего уровня этого показателя у здоровых (77,2%).

Был проведен анализ уровня ИЛ-23 в зависимости от развития ПКС (Рисунок 47, Таблица 22).

Согласно представленной Таблице 22, при сопоставлении ИЛ-23 в зависимости от развития ПКС нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$; используемый метод: t-критерий Стьюдента) – уровень ИЛ-23 был выше в группе реконвалесцентов с развившимся ПКС.

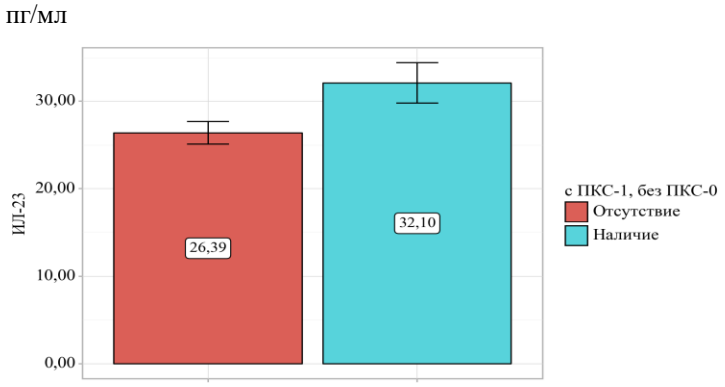


Рисунок 47 – Уровень ИЛ-23 в зависимости от развития ПКС

Таблица 22 – Анализ уровня ИЛ-23 (пг/мл) в зависимости от развития ПКС

Категории	*ИЛ-23*			*p*
	M ± SD	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	26,39±5,68	25,10–27,68	70	< 0,001*
Наличие ПКС	32,10±6,25	29,80–34,39	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

По данным литературы, главной функцией ИЛ-10 является ограничение и купирование воспалительного процесса. ИЛ-10 является ингибитором воспаления и цитокинового каскада [80].

У обследованных нами больных в среднем уровень ИЛ-10 был достоверно выше, чем у здоровых в остром периоде (23,0 [16,8; 26,7] пг/мл, p < 0,001), при выписке из госпиталя (20,7 [15,2; 25,5] пг/мл, p < 0,001) и в периоде 4–5 недель от начала заболевания (18,7 [15,0; 24,9] пг/мл, p < 0,001). Он возвращался к нормальным значениям в периоде 12–13 недель от начала заболевания (12,2 [10,0; 16,7] пг/мл, p > 0,05) (Рисунок 48).

Достоверное различие между показателями в зависимости от тяжести заболевания было обнаружено только перед выпиской из ИГООИ, в других периодах исследования достоверной разницы между показателями не было (Рисунок 49).

В периоде 4–5 недель от начала заболевания при среднем показателе 18,7 [15; 24,9] пг/мл, p < 0,001, у 10 пациентов уровень ИЛ-10 возвратился к норме (14,3%), а у 60 – оставался выше (85,7%).

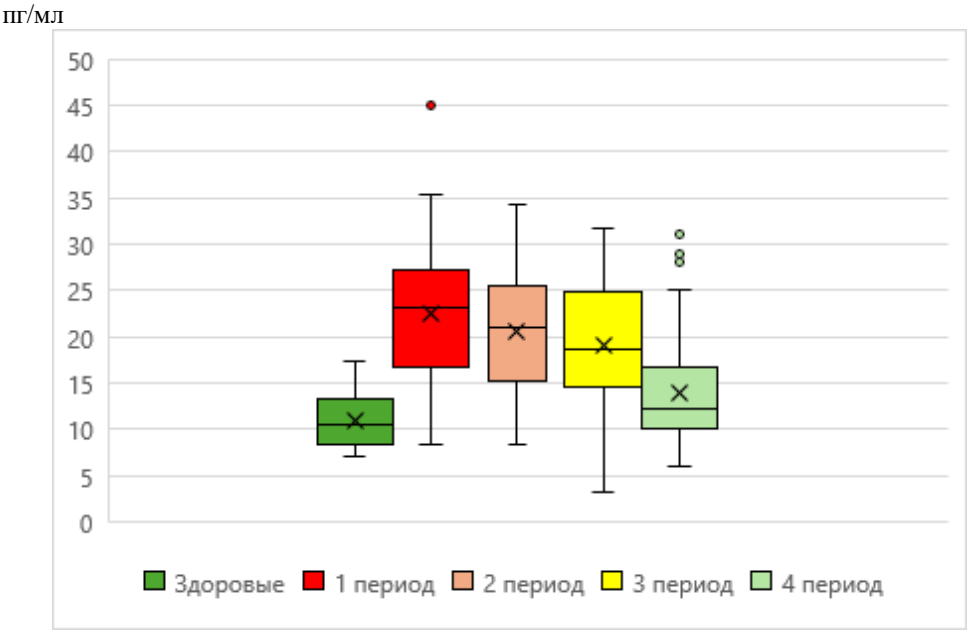
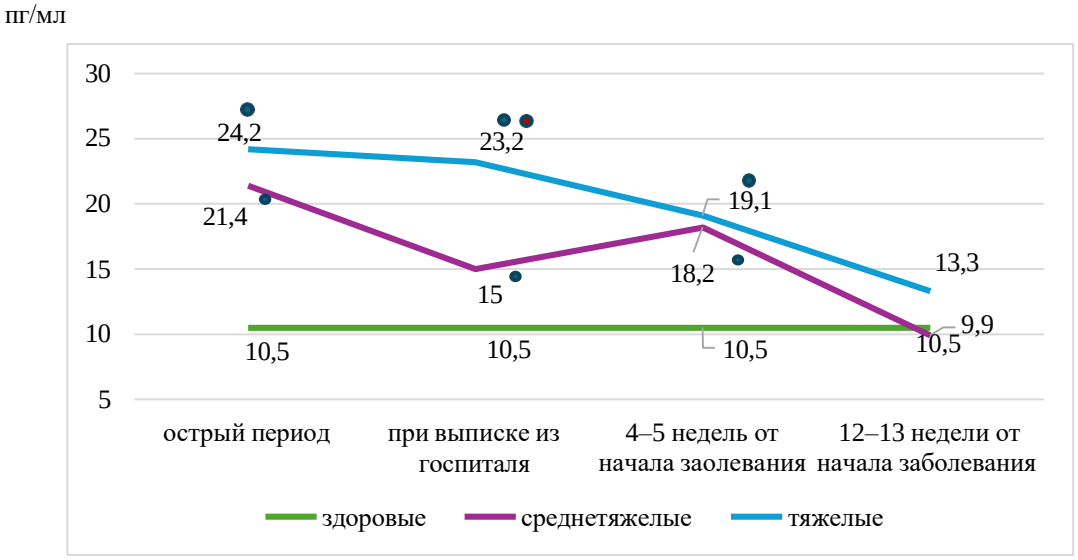


Рисунок 48 – Динамика уровня ИЛ-10 в зависимости от периода инфекционного процесса (пг/мл)



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 49 – Динамика уровня ИЛ-10 у больных с COVID-19 в зависимости от периода и тяжести заболевания (пг/мл)

Нами был проведен анализ уровня ИЛ-10 в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС с использованием критерия Бруннера – Мюнцеля.

При сопоставлении ИЛ-10 в зависимости от наличия или отсутствия у реконвалесцентов ПКС не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,422$; Таблица 23, Рисунок 50).

Таблица 23 – Анализ ИЛ-10 (пг/мл) в зависимости от наличия ПКС

Категории	*ИЛ-10*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	9,05	7,90–12,30	70	< 0,422
Наличие ПКС	11,00	7,60–22,80	38	

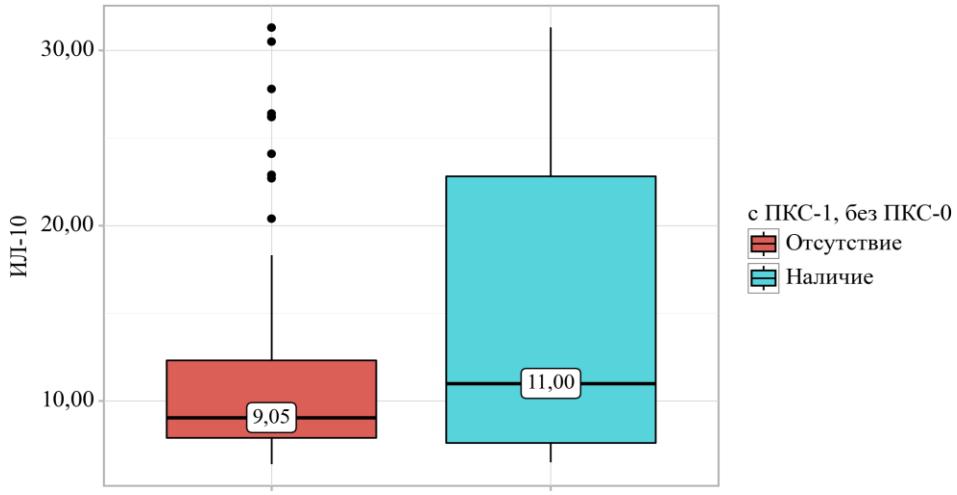


Рисунок 50 – Анализ ИЛ-10 в зависимости от наличия или отсутствия у реконвалесцентов ПКС

Важнейшим провоспалительным цитокином является ИФН-γ, который продуцируется активированными Т-лимфоцитами и активированными ЕК. Среди функций ИФН-γ одной из важнейших является активация эффекторных функций макрофагов: их микробицидности и цитотоксичности, продукции ими цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов.

Уровень ИФН-γ у обследованных нами больных в остром периоде и перед выпиской из ИГООИ оказался достоверно повышенным относительно группы здоровых – 16,6 [11,1; 27,0] пг/мл, $p < 0,001$ и 11,2 [9,9; 13,6] пг/мл, $p < 0,001$ снижался и становился достоверно ниже, чем у здоровых в периоде реконвалесценции – 2,4 [1,2; 6,7] пг/мл, $p < 0,001$ (Рисунок 51).

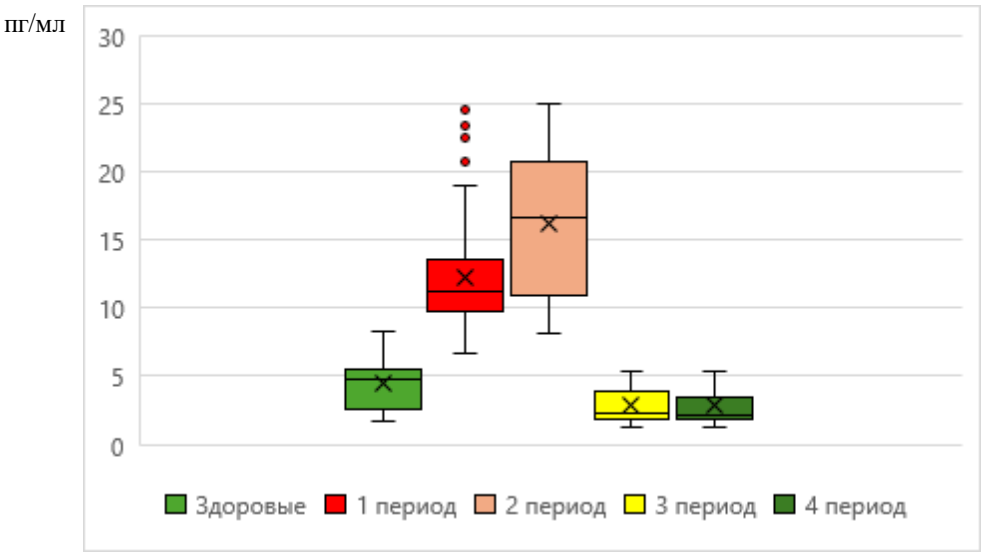
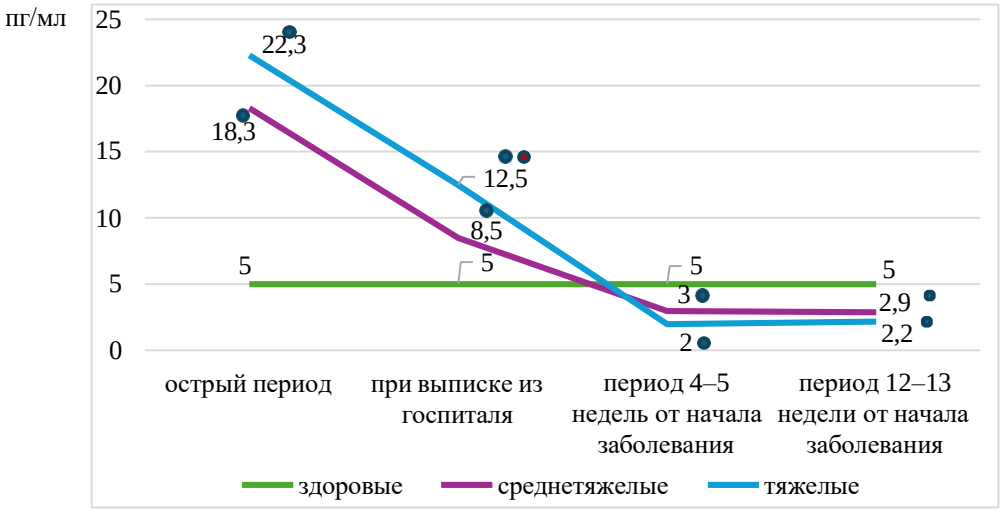


Рисунок 51 – Динамика уровня ИФН-γ в зависимости от периода инфекционного процесса

Достоверная разница уровней ИФН-γ в зависимости от тяжести острого периода наблюдалась только перед выпиской из ИГООИ (12,5 [7,4; 16,3] пг/мл, $p < 0,001$, $p2 < 0,001$ при тяжелом и 8,5 [4,5; 13,6] пг/мл, $p < 0,001$ при среднетяжелом). В 3-м и 4-м периодах исследования уровень ИФН-γ был достоверно ниже показателя здоровых, независимо от тяжести острого периода (Рисунок 52).



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 52 – Динамика ИФН-γ у больных с COVID-19 в зависимости от периода и тяжести заболевания (пг/мл)

Был выполнен анализ уровня ИФН-γ в зависимости от развития ПКС (Таблица 24, Рисунок 53). При анализе ИФН-γ в зависимости от наличия у пациентов ПКС были

обнаружены статистически значимые различия (p < 0,001; используемый метод: критерий Бруннера – Мюнцеля; Таблица 24, Рисунок 53). В группе реконвалесцентов с ПКС уровень ИФН-γ был достоверно ниже, чем в группе без ПКС.

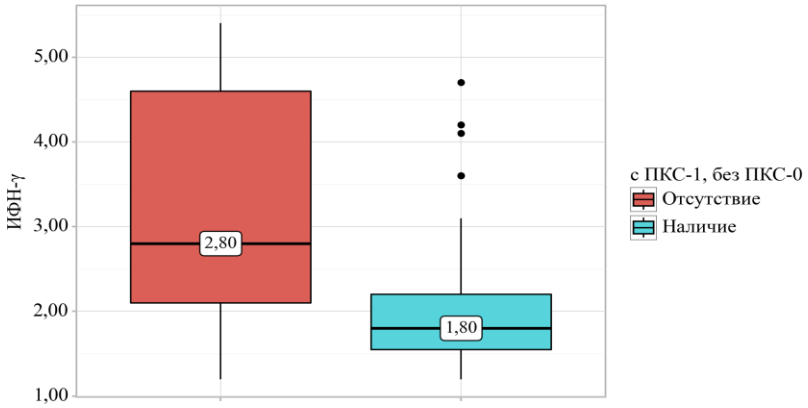


Рисунок 53 – Анализ уровня ИФН-γ в зависимости от развития ПКС

Таблица 24 – Анализ уровня ИФН-γ (пг/мл) в зависимости от развития ПКС

Категории	*ИЛ-23*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	2,80	2,10–4,60	70	< 0,001*
Наличие ПКС	1,80	1,55–2,20	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

Для определения вероятности развития ПКС в зависимости от уровней изученных цитокинов. Была разработана прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-z)} \times 100\%;$$
$$z = -10{,}336 + 0{,}129X_{\text{ИЛ}-1\beta} + 0{,}334X_{\text{ИЛ}-6} + 0{,}281X_{\text{ИЛ}-8} + 0{,}056X_{\text{ИЛ}-10} + 0{,}110X_{\text{ИЛ}-17\text{A}} + 0{,}162X_{\text{ИЛ}-23} - 1{,}319X_{\text{ИФН}-\gamma}, \quad (2)$$

где P – оценка вероятности наличия с ПКС-1, без ПКС-0;
z – значение логистической функции;
$X_{\text{ИЛ-1}\beta}$ – ИЛ-1β;
$X_{\text{ИЛ-6}}$ – ИЛ-6;
$X_{\text{ИЛ-8}}$ – ИЛ-8;
$X_{\text{ИЛ-10}}$ – ИЛ-10;
$X_{\text{ИЛ-17A}}$ – ИЛ-17A;

$X_{ИЛ-23}$ – ИЛ-23;
$X_{ИФН}$-γ – ИФН-γ.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0,001$; Рисунок 54).

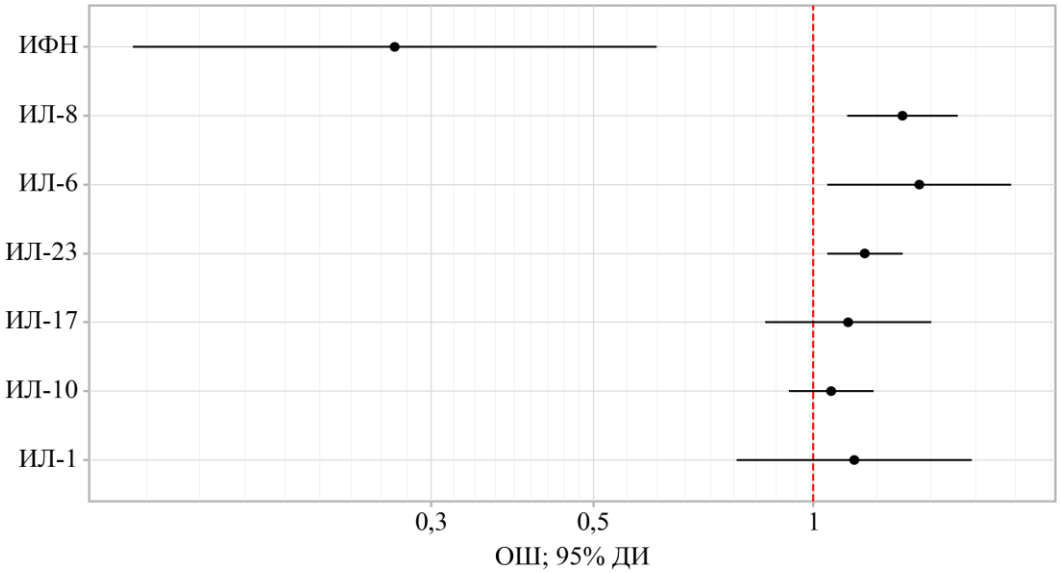


Рисунок 54 – Оценки OR с 95%-м доверительным интералом (ДИ) для изучаемых предикторов ПКС

Наиболее значимыми предикторами развития ПКС у обследованных пациентов оказались ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и ИФН-γ.

При помощи ROC-анализа с расчетом AUC была изучена чувствительность и специфичность изученных ИЛ у обследованных пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ПКС (Рисунок 55, Таблица 25).

В результате оценки проведенного анализа оказалось, 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 незначима (Таблица 25).

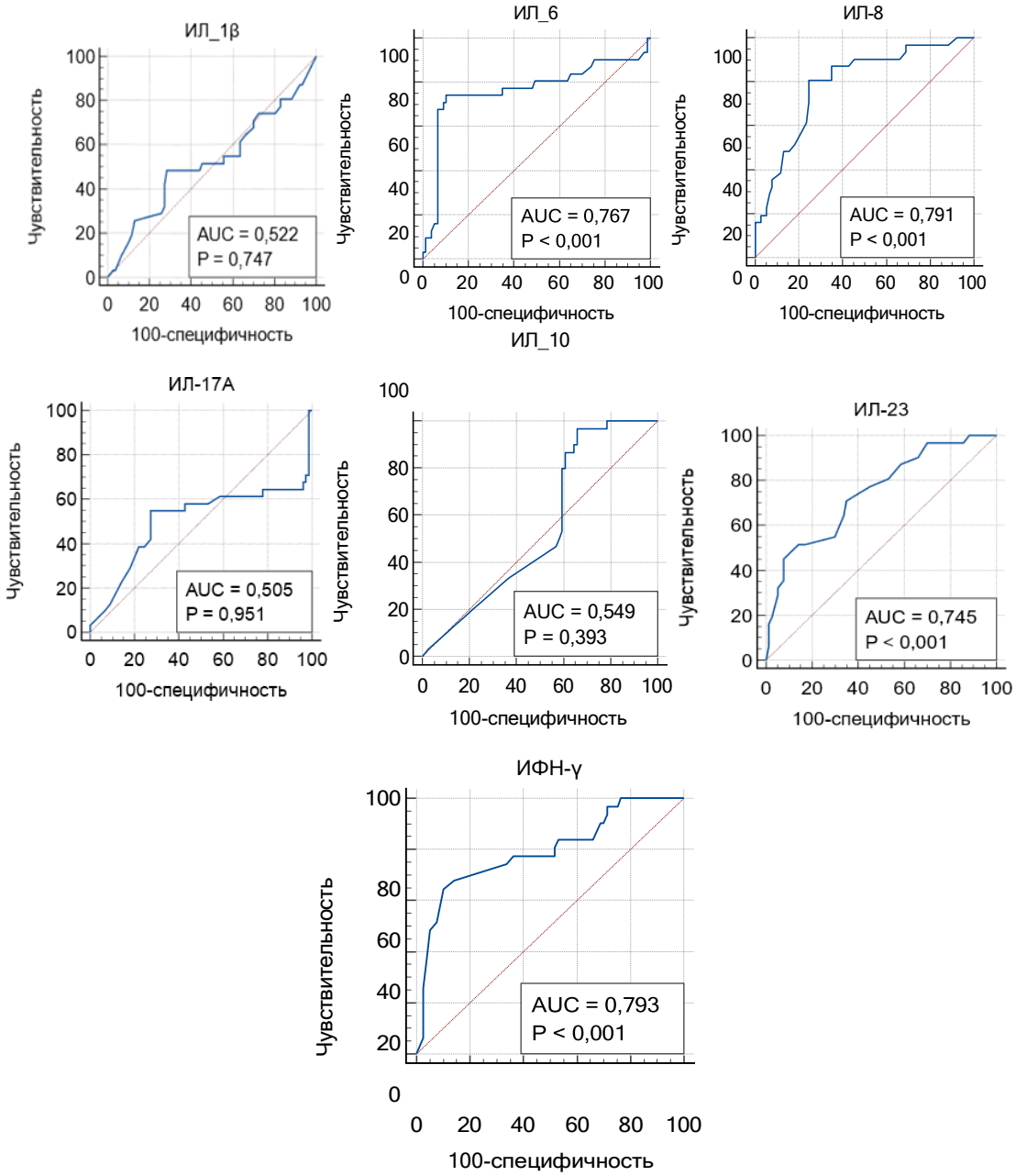


Рисунок 55 – ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня цитокинов и развития ПКС

Таблица 25 – Прогностическая ценность уровня цитокинов в выявлении ПКС

Предсказатели	*AUC (95%-й 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-17A	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*

Для демонстрации сделанных выводов приводим следующую историю болезни.

Клинический пример 3

Выписка из истории болезни № 33**/221*** реабилитационного отделения ГКБ № 1.

Ф. И. О. Больная А, 1964 г. р.

Дата поступления: 02.02.2021. Дата выписки: 23. 02.2021.

Диагноз: состояние после двухсторонней полисегментарной пневмонии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией COVID-19, ДН 1-й степени, средней тяжести. Сопутствующие заболевания*:* артроз коленных суставов. Поступила с жалобами на одышку, боль в грудной клетке, упадок сил, общую слабость, тревожность, боль в тазобедренных и коленных суставах, скованность по утрам.

Анамнез заболевания: в декабре 2020 г. – январе 2021 г. лечилась в ГООИ с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID 19 (вирус идентифицирован), тяжелое течение; внебольничная двухсторонняя вирусная пневмония, ПП 44% ДН 2-й степени. После проведенной терапии сохранялись вышеперечисленные жалобы, в связи с чем, через 2 недели после выписки из госпиталя, госпитализирована на дальнейшее реабилитационное лечение в условиях ГБУЗ «ГКБ № 1».

Объективный статус. Состояние средней тяжести. В сознании, на вопросы отвечает правильно. Правильного телосложения, умеренного питания. Рост 174 см, масса тела 87 кг. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Видимые слизистые оболочки розовые. Костно-суставной аппарат – без деформаций, болезненный при движениях. Температура тела – 36,6 ºС. Аускультативно: в легких ослабленное дыхание, хрипов нет. ЧДД – 19/мин, SpO_2 – 93%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 71/мин. АД – 130/90 мм рт. ст. Язык влажный. Живот мягкий. Мочеиспускание безболезненное.

Оценки по шкалам:

1) оценка по ШРМ 3б (умеренное нарушение функционирования и ограничение жизнедеятельности);

2) оценка по шкале одышки mMRC 1-2б – легкая-средняя. (Со слов больной: я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму. Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе).

Результаты обследования: ОАК (при поступлении): эритроциты – $4{,}3\times10^{12}$/л; гемогобин – 130 г/л; цветовой показатель – 0,90; тромбоциты – 138000; лейкоциты – $3{,}4\times10^{9}$/л; эритроциты – 1%; палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 59%, лимфоциты% – 36, моноциты – 3%. СОЭ – 25 мм/ч, гематокрит –38,7%. ОАМ (22.07.2021): цвет – светло-желтый, прозрачность – полная,

реак. – кис., уд. вес – 10^{12}м/м, белок – не обнаружен, плоский эпителий – 2–3, лейкоциты –3–4 в поле зрения, эритроциты – не обнаружены.

Биохимическое исследование крови (при поступлении)*:* общий белок – 65,0 г/л, альбумины – 35,8 г/л, креатинин – 79,8 мкмоль/л, мочевина – 6,9 ммоль/л, мочевая кислота –246,3 мкмоль/л, АЛТ –37,8 Ед/л, АСТ – 40,2 Ед/л, СРБ – отр., глюкоза в крови – 4,3 ммоль/л, билирубин общий – 16,4 мкмоль/л, Д-димер – 23,4; коагулограмма: ПТИ – 79%, МНО – 1,28, фибриноген – 166 мг%, АЧТВ – 25,6 с.

Кроме этого у больной определяли *цитокиновый профиль* (Таблица 26).

Таблица 26 – Цитокиновый профиль плазмы крови больной А.

Период исследования	*Показатель (пг/мл)*						
	ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-17А	Ил-23	ИЛ-10	ИФН-γ
При поступлении в отделение реабилитации	4,2	105	45,5	5,3	37,0	19,5	2,5
При выписке из отделения реабилитации	5,1	23,3	18,2	1,7	23,0	11,3	2,4

Больная получала медикаментозное лечение (Phenzitat 0,5 мг по ½ таблетке на ночь; Omeprazoli 20 мг; Sol.Cytoflavini 10.0 + Sol. Natrii chloridi 0,9% – 200,0; Magnesii sulfatis 25% 5,0 + Sol. Natrii chloridi 0,9% – 100,0; S. spironolactone 50 по 1 т утром. S. Platyphyllini hydrotartas – 2,0 в/м; Xefocami – 3,0 в/м.), физиотерапию **(**магнит на коленные суставы, электрофорез CaCl на грудную клетку), ЛФК (лечебная гимнастика, дыхательная гимнастика, занятия на велотренажёре), массаж мышц грудной клетки.

В результате проведенного лечения состояние больной улучшилось, и она была выписана с рекомендациями продолжать реабилитационные мероприятия амбулаторно. Перед выпиской оценка по ШРМ – 0 б; оценка по шкале одышки mMRC – 0 б.

Больная была выписана с улучшением со следующими рекомендациями: Эликвис 5 мг 1 раз в сутки (под контролем уровня коагулограммы – каждые 5–7 дней), Кардиомагнил – 75 мг, розувастатин 20 мг по 1 т вечером после еды – 14 дней. Контроль АД утром и вечером. Наблюдение терапевтом по месту жительства. ЛФК. Прогулки на свежем воздухе, дыхательная гимнастика.

Приведенный пример демонстрирует отсутствие нормализации цитокинового статуса у больной А. при выписке из ИГООИ. Из приведенных данных следует, что при поступлении в реабилитационное отделение уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, Ил-23 и ИЛ-10 превышали среднюю норму, ИФН-γ был ниже нормы, а уровень ИЛ-1β не отличался от нормальных значений. В результате проведенных лечебных мероприятий, параллельно улучшению состояния больной, при-

ходили к норме все показатели, кроме ИЛ-6, ИЛ-8 и ИФН-γ, что говорит о незавершенности патологического процесса и необходимости продолжать реабилитационные мероприятия в амбулаторных условиях.

Резюме. Итак, цитокиновый статус изучали у 110 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острый период в госпитале, при выписке из госпиталя, через 4–5 недель и 12–13 недель от начала заболевания. Исследовали концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИФН-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 ИФН-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 ИФН-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 ИФН-γ к выписке из госпиталя сни-

жался 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 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 обследуемых пациентов (10%) 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.

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

4.2. 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)

Нейтрофилы обычно находятся в кровеносном русле и являются наиболее распространённым типом фагоцитов, составляя 50–60% всех циркулирующих в крови белых кровяных клеток [295].

Как только поступает соответствующий сигнал, они в течение примерно 30 минут выходят из крови и достигают зоны инфекции. Нейтрофилы способны быстро поглощать чужеродный материал. Они не возвращаются в кровь, а превращаются в клетки гноя и погибают [191].

Внутриклеточные гранулы нейтрофилов человека разрушают белки и обладают бактерицидными свойствами. Нейтрофилы способны выделять вещества, которые стимулируют моноциты и макрофаги. Нейтрофильные выделения усиливают фагоцитоз и образование АФК, участвуя таким образом во внутриклеточном уничтожении [81].

Показатели активности врожденного иммунитета также определяли у 110 пациентов в 4 периодах инфекционного процесса: в остром периоде COVID-19, перед

выпиской из госпиталя, в периодах реконвалесценции: 4–5 и 12–13 недель с начала заболевания.

Количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов. У обследованных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде заболевания количество лейкоцитов в периферической крови было достоверно ниже, чем у здоровых. В последующих периодах это количество увеличивалось и в периоде реконвалесценции возвращалось к норме (Таблица 27).

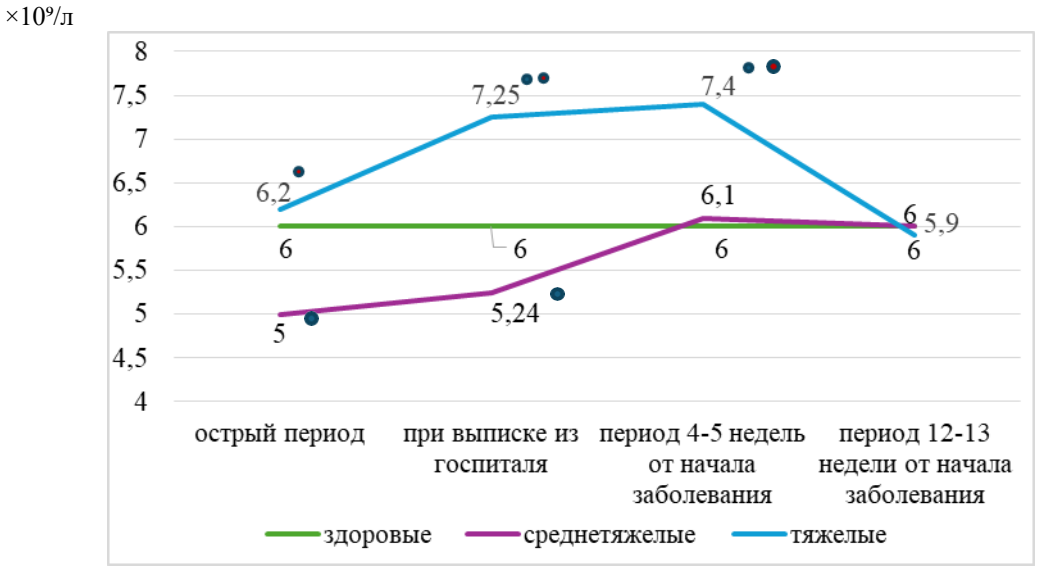
Таблица 27 – Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов у пациентов с COVID-19 в зависимости от периода заболевания (ME, Q1; Q3)

Исследуемый показатель, ×10⁹/л	*Периоды обследования*	*N*	*ME*	*Q1; Q3*	*95%-й ДИ*	*p*
Лейкоциты	Здоровые	30	6,0	5,5; 7,5	5,872–6,989	–
	I	110	5,6	4,1; 7,1	5,263–6,037	0,009*
	II	108	5,75	4,1; 7,35	5,391–6,193	0,034*
	III	108	6,75	4,8; 8,1	6,123–6,939	0,657
	IV	108	6,1	4,7; 7,8	5,799–6,561	0,458
Лимфоциты	Здоровые	30	2,35	1,75; 2,8	2,02–2,620	–
	I	110	2,2	1,1; 2,6	1,564–1,938	0,024
	II	108	2,2	1,2; 2,7	1,632–1,983	0,564
	III	108	2,4	1,7; 3,0	2,073–2,472	0,996
	IV	108	2,5	1,8; 3,0	2,266–2,658	0,248
Нейтрофилы	Здоровые	30	3,9	3,0; 5,7	3,633–5,131	–
	I	110	4,15	3,0; 6,1	4,302–5,147	0,341
	II	108	4,3	3,1; 6,15	4,398–5,252	0,226
	III	108	4,15	3,1; 5,85	4,177–4,923	0,613
	IV	108	3,8	3,0; 4,5	3,636–4,161	0,372
Примечание – * – $p < 0,05$ – достоверная разница по сравнению с группой здоровых.						

У больных со среднетяжелым течением COVID-19 в остром периоде и перед выпиской имелось достоверное снижение количества лейкоцитов относительно нормы (5,0 [3,9; 6,5] ×10⁹/л, $p < 0,05$ и 5,24 [3,8; 6,7]×10⁹/л, $p < 0,05$). В периодах реконвалесценции этот показатель у данной группы больных не отличался от среднего показателя у здоровых ($p > 0,05$) (Рисунок 56).

В группе больных с тяжелым течением заболевания в остром периоде количество лейкоцитов не отличалось от среднего показателя у здоровых и были выше, чем в группе среднетяжелых (6,2 [4,6; 7,8] ×10⁹/л, $p > 0,05$, $p2 < 0,01$). При выписке из госпиталя, при угасании клинических симптомов это количество увеличивалось

и было достоверно выше среднего показателя у здоровых и пациентов со среднетяжелым течением (7,25[4,7; 8,1] ×10⁹/л, p < 0,05, p2 < 0,001). Такая же тенденция сохранялась у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, через 4–5 недель от начала заболевания (7,4 [4,8; 8,3] ×10⁹/л, p < 0,05, p2 < 0,05). Через 12–13 недель от начала заболевания у всех больных обеих групп количество лейкоцитов не отличалось от нормы (p > 0,05) (Таблица 28).



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

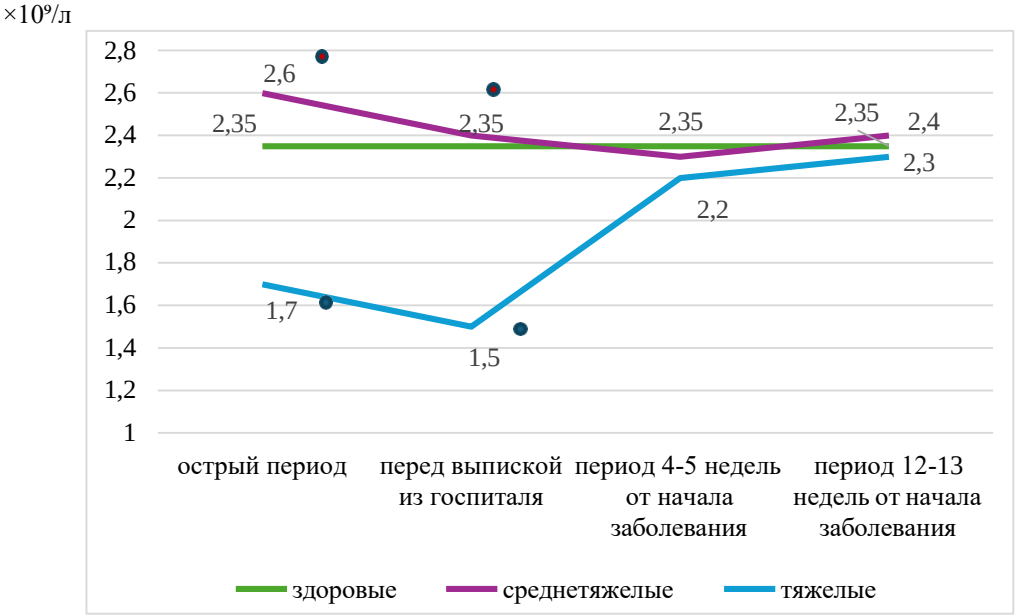
Рисунок 56 – Динамика уровня лейкоцитов в крови у больных с COVID-19 в зависимости от периода и степени тяжести (×10⁹/л)

Рассматривали содержание лейкоцитов в периферической крови обследованных пациентов в зависимости от наличия ПКС. Оказалось, что при наличии ПКС количество лейкоцитов было достоверно выше, чем при отсутствии ПКС (Таблица 28).

Таблица 28 – Содержание лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов у пациентов в зависимости от наличия ПКС

Исследуемый показатель, ×10⁹/л	*Периоды обследования*	*N*	*ME*	*Q1; Q3*	*95%-й ДИ*	*p*
Лейкоциты	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	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	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.						

Количество лимфоцитов в периферической крови во всех периодах исследования не имело достоверных отличий от показателя у здоровых (Таблица 28). Однако при рассмотрении этого показателя в зависимости от степени тяжести патологического процесса оказалось, что у больных с тяжелым течением заболевания количество лимфоцитов было достоверно снижено в первых двух периодах, а затем возвращалось к норме (Рисунок 57).

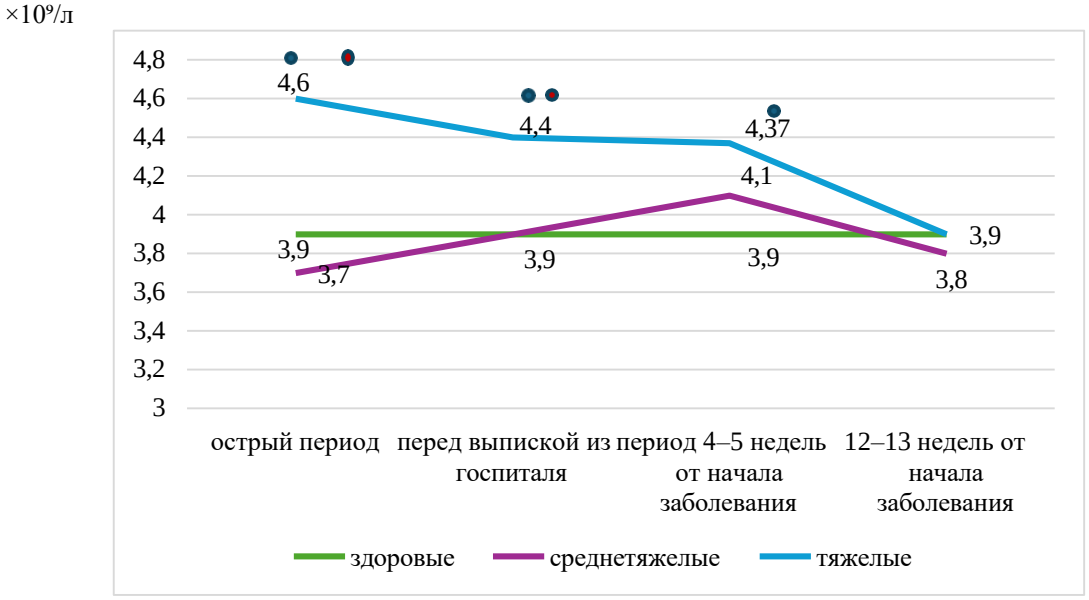


Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 57 – Динамика уровня лимфоцитов в крови у больных с COVID-19 в зависимости от периода и степени тяжести (×10⁹/л)

В группе пациентов с ПКС этот показатель оказался в среднем ниже, чем у здоровых.

Количество нейтрофилов у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 не отличалось от показателя у здоровых во всех периодах исследования, как и у больных со среднетяжелым течением заболевания. У больных с тяжелым течением заболевания количество нейтрофилов в остром периоде было достоверно выше нормального показателя (4,6 [3,5; 6,4]×10⁹/л, p < 0,05) и показателя у больных со среднетяжелым течением (p < 0,05), не возвращалось к норме при выписке из госпиталя (4,4 [3,4; 6,3]×10⁹/л, p < 0,05), оставалось в среднем достоверно выше нормы и уровня нейтрофилов у пациентов со среднетяжелым течением (4,37 [3,2; 5,9] 10⁹/л, p < 0,05, p2 < 0,05) в периоде 4–5 недель и приходило к нормальному значению в периоде 12–13 недель от начала заболевания (p > 0,05; Рисунок 58, Таблица 28).



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением заболевания).

Рисунок 58 – Динамика уровня нейтрофилов в крови у больных с COVID-19 в зависимости от периода и степени тяжести (×10⁹/л)

В периоде более 12 недель от начала заболевания у пациентов с ПКС количество нейтрофилов в периферической крови было достоверно выше, чем у здоровых и реконвалесцентов без ПКС (p < 0,05) (Таблица 28).

Таким образом, 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 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 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.

АТФ нейтрофилов. Контакт фагоцитирующих клеток (тканевые макрофаги, моноциты, нейтрофилы крови, купферовские клетки печени, остеокласты костной ткани) с корпускулярными частицами или растворимыми стимуляторами приводит к резкому изменению метаболического профиля клетки [253]. К наиболее ярким сдвигам относится резкое повышение расхода глюкозы в реакциях гексозомонофосфатного шунта. Одновременно возрастает потребление клеткой кислорода и образование АФК – мощных биооксидантов: синглетного кислорода – O_1, супероксидного радикала – O_2-, гидроксильного радикала OH, пероксида водорода H_2O_2 [239].

При коронавирусной инфекции COVID-19 имеет место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии. У таких больных, вероятно, имеются митохондриальные дисфункции, проявляющиеся снижением образования АТФ [317].

Одним из основных показателей энергетического потенциала клеток является концентрация АТФ. Энергия в виде АТФ необходима для функционирования всех систем организма (сердечно-сосудистой, нервной, мышечной, терморегуляции и др.). Процессы гликолиза, глюконеогенеза, первичная клеточная защита, выработка антител, транспорт веществ через клеточные мембраны, поддержание гемоглобина в функционально активном состоянии невозможны без использования АТФ.

Причинами снижения синтеза АТФ является нарушение биоэнергетической функции митохондрий по некоторым причинам, в том числе и прежде всего из-за пониженной концентрации кислорода в крови и тканях. Выходит из строя основная энергетическая система клетки, энергопродукция клетками резко снижается [342]. На фоне дефицита АТФ нарушаются различные функции клеток, в том числе и функции фагоцитов, что ведет к развитию многочисленных патологических состояний.

Концентрацию АТФ изучали у тех же групп больных в те же периоды заболевания. В процессе фагоцитоза нейтрофилы потребляют энергию, запасенную в виде АТФ, образованной в результате реакции гликолиза. Количество АТФ в фагоцитирующих клетках частично поддерживается путем фосфорилирования аденозиндифосфата, и потребление АТФ существенно возрастает при фагоцитозе.

В среднем у всех обследованных больных в остром периоде мы наблюдали снижение содержания АТФ в нейтрофилах – 0,8 [0,4; 1,2] мМ/10^9, $p < 0,001$ с постепенным подъемом в следующих периодах: 0,9 [0,6; 1,3] мМ/10^9 , $p < 0,001$ перед выпиской из ИГООИ; 1,2 [0,9; 1,4] мМ/10^9 , $p < 0,05$ с возвращением к норме в периоде более 12 недель от начала заболевания – 1,5 [1,2; 2,0] мМ/10^9 , $p > 0,05$ (Рисунок 59).

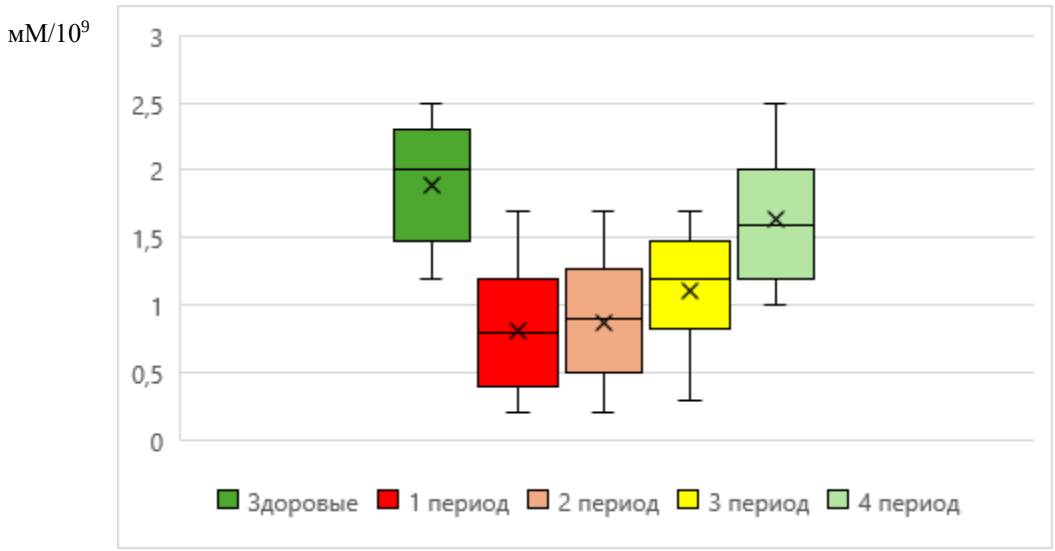
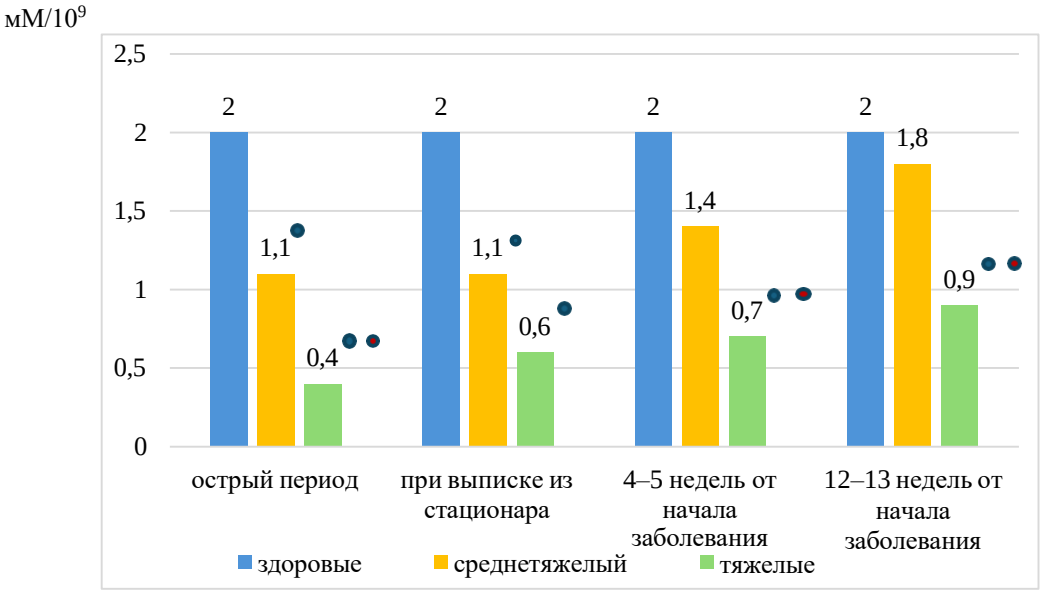


Рисунок 59 – Динамика уровня АТФ в зависимости от периода инфекционного процесса

Уровень АТФ в нейтрофилах у больных со среднетяжелым течением заболевания в остром периоде (1,1 [0,8; 1,3] мМ/10^9, $p < 0,05$) и при выписке (1,1 [0,7; 1,4] мМ/10^9, $p < 0,05$) в среднем было ниже, чем у здоровых, но в остальных периодах исследования возвращалось к норме.

У тяжелых больных наблюдалось значительное снижение этого показателя во всех периодах ($p < 0,001$), включая период через 12–13 недель от начала заболевания. При этом имелась достоверная разница в остром периоде и при выписке из госпиталя с показателем у среднетяжелых больных.

Такое истощение содержания АТФ в нейтрофилах связано, по-видимому, с большими энергетическими затратами этих клеток крови при участии их в противовоспалительных реакциях и фагоцитозе (Рисунок 60).



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 60 – АТФ в нейтрофилах у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции (мМ/10⁹)

Нами был выполнен анализ уровня АТФ (мМ/10⁹) в нейтрофилах в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС.

В соответствии с представленной таблицей при сравнении АТФ в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС были установлены статистически значимые различия (p < 0,00; используемый метод: U-критерий Манна – Уитни),что характеризует истощение энергетических запасов в фагоцитирующих клетках при развитии у реконвалесцентов ПКС (Таблица 29, Рисунок 61).

Таблица 29 – Зависимость уровня АТФ (мМ/109) от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*АТФ*			*p*
	Me	Q_1; Q_3	n	
Отсутствие ПКС	1,50	1,32; 1,70	70	< 0,001*
Наличие ПКС	1,20	1,00; 1,57	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

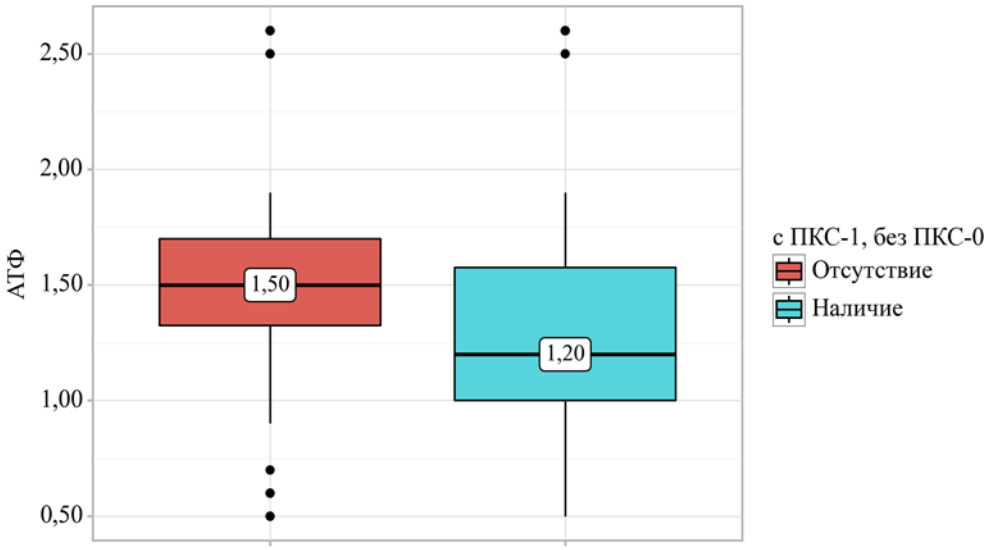


Рисунок 61 – Анализ уровня АТФ в зависимости от развития у реконвалесцентов ПКС

Таким образом, 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, профузный пот, боль 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 и достоверно сниженных фагоцитарных показателях в остром периоде и периоде реконвалесценции у пациентов независимо от тяжести перенесенного заболевания.

Анализ уровня АТФ в нейтрофилах в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС с использованием U-критерия Манна – Уитни выявил 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. Фагоцитоз является одной из важнейших реакций, обеспечивающих естественную резистентность организма. Это многостадийный процесс, включающий в себя хемотаксис, захват объекта с последующим образованием фагосомы, слияние фагосомы и лизосомы с образованием фаголизосомы и протеолитическую деградацию поглощенного объекта.

Нейтрофилы, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, остеокласты и эозинофилы могут быть классифицированы как профессиональные фагоциты. Первые три играют наибольшую роль в иммунном ответе на большинство инфекций [253].

Тяжесть и патогенетические особенности вирусной инфекции проявляются в изменении количества и функциональной активности отдельных клеточных элементов. В литературе имеются данные о гематологических изменениях, состоянии фагоцитоза при острой стадии заболеваний [191].

В настоящее время не менее актуальным является исследование этих показателей и после перенесенной инфекции.

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФЧ, ФИ и ЭВК) у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 изучали в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. ФЧ было достоверно ниже показателя у здоровых в остром периоде коронавирусной инфекции (3 [2; 4] ед., $p < 0,05$) и при выписке из госпиталя у всех больных (3 [2; 4] ед., $p < 0,05$) независимо от тяжести.

В периоде более 12 недель от начала заболевания этот показатель возвращался к норме (Рисунок 62).

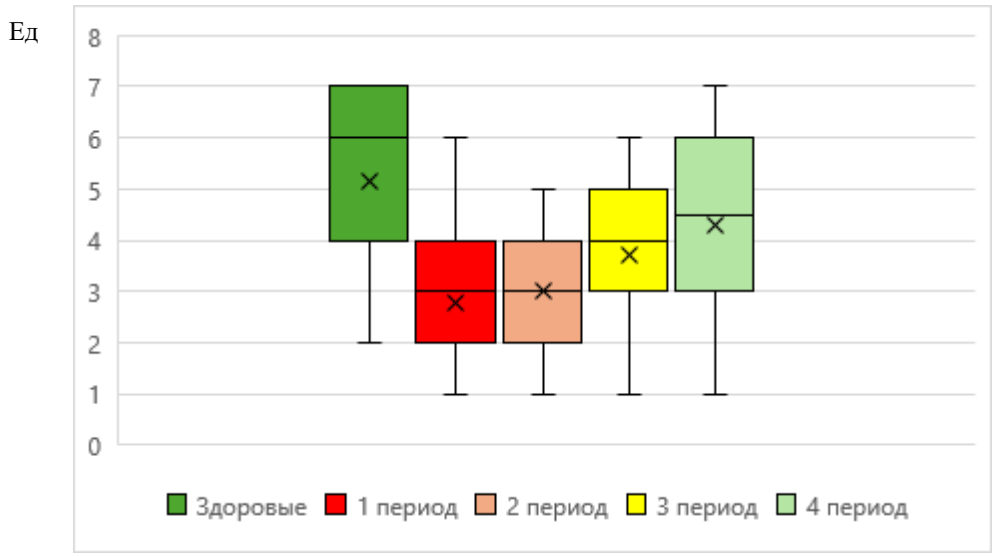
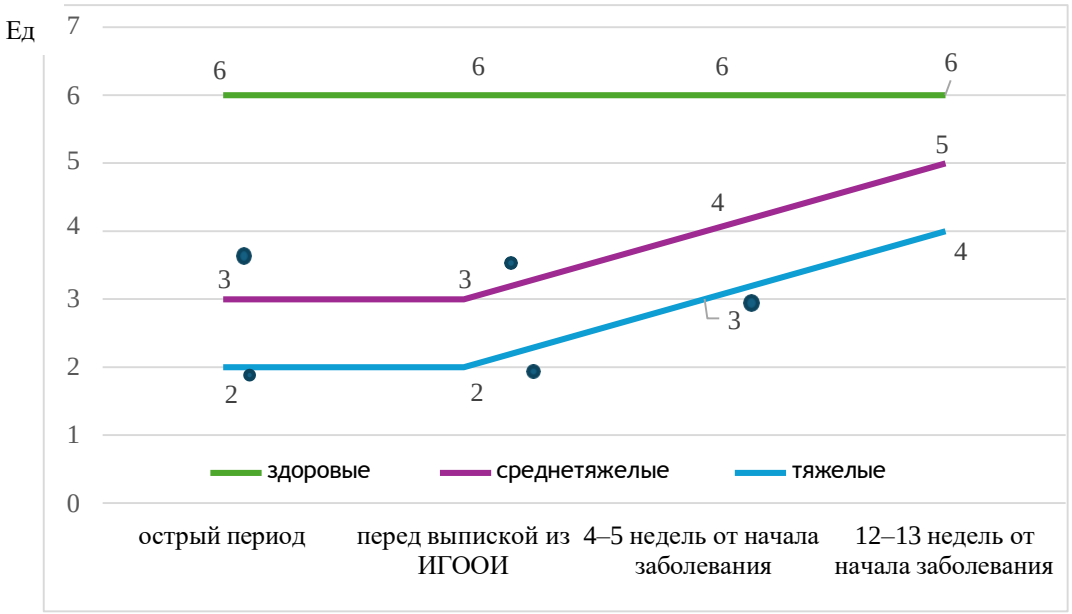


Рисунок 62 – Динамика уровня ФЧ в зависимости от периода инфекционного процесса (ед.)

У пациентов с тяжелым течением острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в первых трех периодах обследования полученные значения ФЧ были достоверно ниже, чем у здоровых, а у пациентов со среднетяжелым течением – в остром периоде и перед выпиской из стационара (Рисунок 63).



Примечание – ● – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых).

Рисунок 63 – ФЧ нейтрофилов у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода и степени тяжести патологического процесса (ед.)

ФИ был достоверно ниже этого показателя у здоровых в общей группе обследованных больных во всех периодах исследования: 23 [20; 28] %, p < 0,001 в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19, 28 [23; 35] %, p < 0,001 при выписке из госпиталя, 32 [26; 39] %, p < 0,001 в периоде реконвалесценции 4–5 недель от начала заболевания, и 45 [40; 51] %, p < 0,01 в периоде более 12 недель (Рисунок 64).

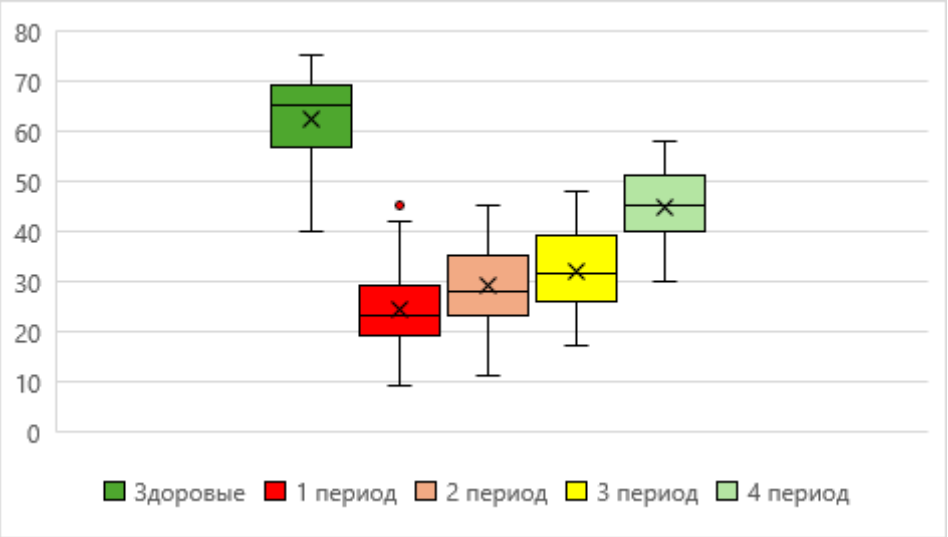
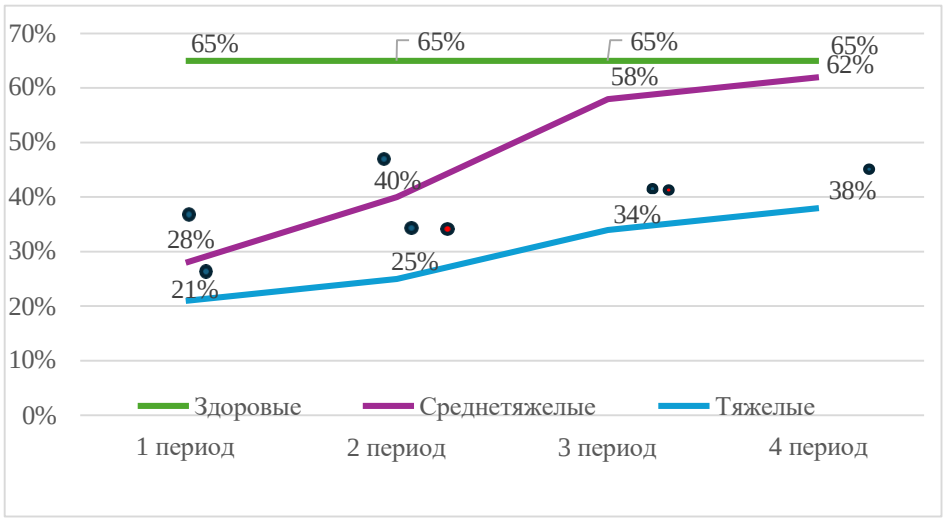


Рисунок 64 – Динамика уровня ФИ в зависимости от периода инфекционного процесса (ед.)

При сравнении средних показателей у больных в зависимости от степени тяжести течения заболевания оказалось, что во всех периодах, кроме острого, у больных с тяжелым течением уровень ФИ был достоверно ниже этого показателя у больных со среднетяжелым течением (p < 0,05; Рисунок 65).



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у среднетяжелых).

Рисунок 65 – Фагоцитарный индекс нейтрофилов у больных с COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции (%)

Для определения статистической значимости влияния таких показателей фагоцитоза, как ФИ и ФЧ на частоту случаев ПКС рассчитывали χ^2 Пирсона (Таблицы 30, 31, Рисунки 66, 67).

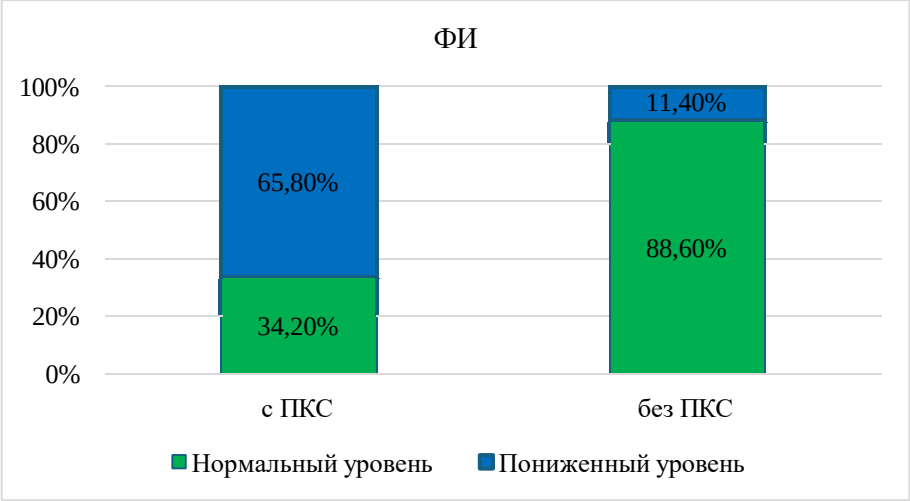


Рисунок 66 – Доля пациентов с нормальным и пониженным уровнем ФИ в группах с ПКС и без (%)

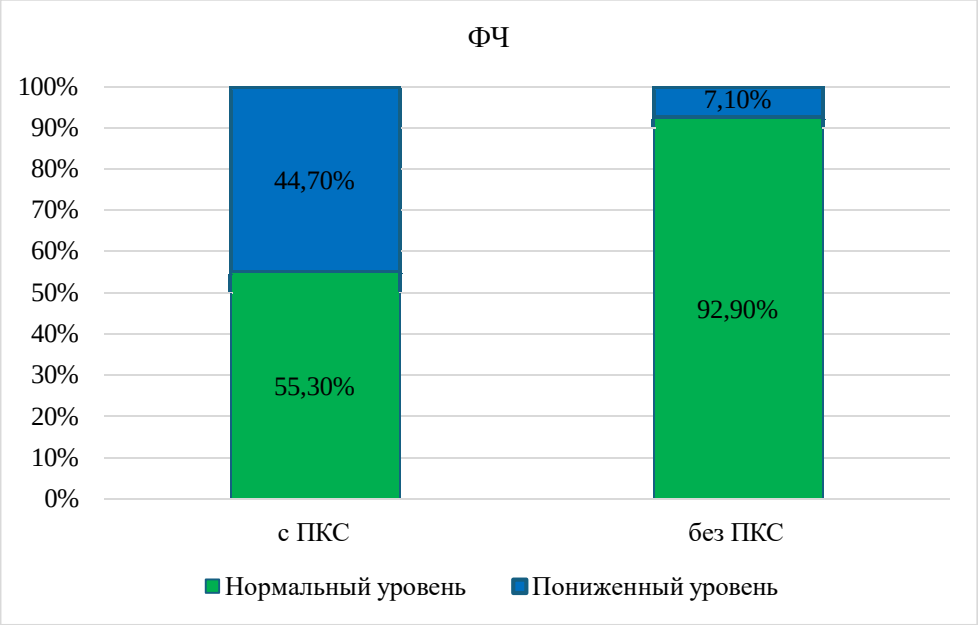


Рисунок 67 – Доля пациентов с нормальным и пониженным уровнем ФЧ в группах с ПКС и без (%)

Таблица 30 – Уровень ФИ (%) у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от развития ПКС

Уровень ФИ	*ПКС есть (n)*	*ПКС нет (n)*	*Всего (n)*	χ^2	*cc*	*p*
Пониженный	25	8	33	34,3007	1	0,001
Нормальный	13	62	75			
Всего	38	70	108			
Примечание – cc – степень свободы, p – достоверность различий изучаемого показателя в группах с ПКС и без.						

Таблица 31 – Уровень ФЧ у реконвалесцентов COVID-19 в зависимости от развития ПКС

Уровень ФИ	*ПКС есть (n)*	*ПКС нет (n)*	*Всего (n)*	χ^2	*cc*	*p*
Пониженный	17	5	22	21,4596	1	0,001
Нормальный	21	65	86			
Всего	38	70	108			
Примечание – cc – степень свободы, p – достоверность различий изучаемого показателя в группах с ПКС и без.						

Итак, в результате проведенных расчетов мы получили высокое значение χ^2 Пирсона для ФИ (34,3007) и для ФЧ (21,4596), что позволяет сделать вывод о достоверной связи снижения уровня ФИ и ФЧ, как показателей фагоцитоза, с развитием ПКС.

Одним из важных этапов фагоцитоза является внутриклеточный киллинг и полная деградация микроорганизмов. У обследованных больных в среднем этот показатель был ниже, чем у здоровых в остром периоде заболевания – 48 [41; 52] %, $p < 0,05$, в остальных периодах исследования значения ЭВК не отличались от значений у здоровых (Рисунок 68).

У больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 в среднем значения ЭВК в первых трех периодах исследования были ниже ($p < 0,05$), чем у пациентов со среднетяжелым течением, а в периоде более 12 недель от начала заболевания – у всех пациентов, независимо от тяжести ЭВК, возвращался к нормальному значению (Рисунок 68).

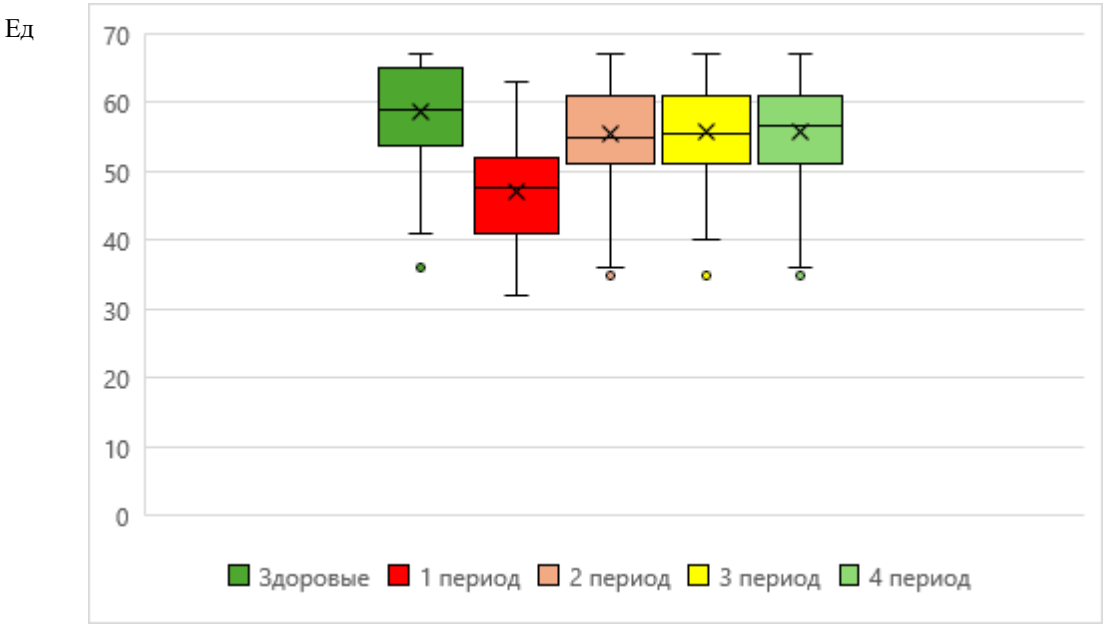
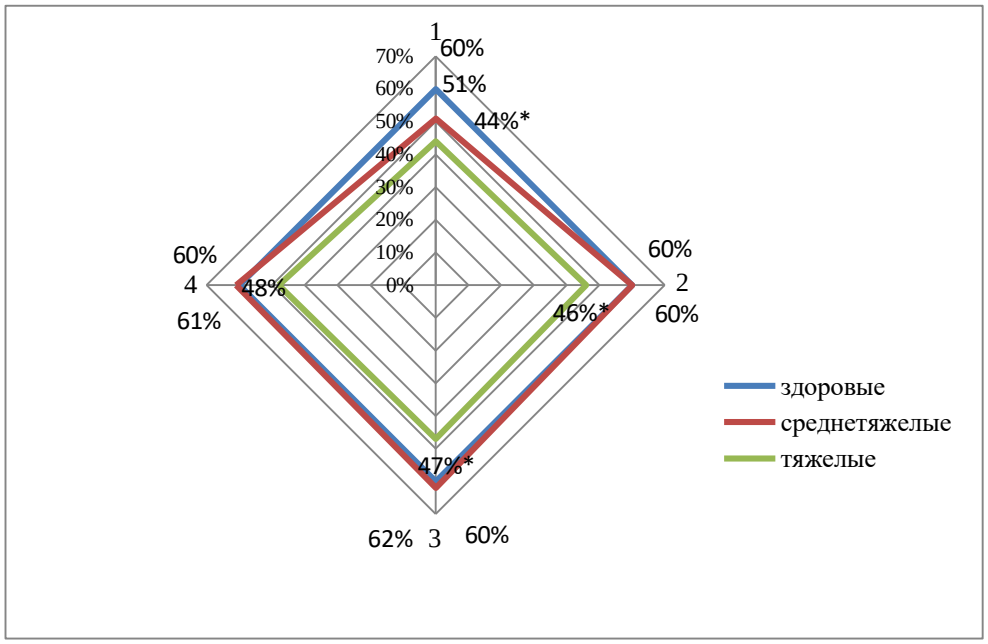


Рисунок 68 – Динамика уровня ЭВК в зависимости от периода инфекционного процесса (ед.)



Примечание – * – p < 0,05 (достоверность различий с показателями у здоровых).

Рисунок 69 – ЭВК у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции

Был проведен анализ уровня ЭВК в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС. Согласно представленной таблице, при анализе ЭВК в зависимости от с ПКС-1, без ПКС-0, были установлены статистически значимые различия (p < 0,001; используемый метод: U-критерий Манна – Уитни; Таблица 32, Рисунок 70).

Таблица 32 – Анализ уровня ЭВК (Ед) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*ЭВК*			*p*
	Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Отсутствие ПКС	58,00	55,25–63,00	70	< 0,001*
Наличие ПКС	50,00	47,25–51,00	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

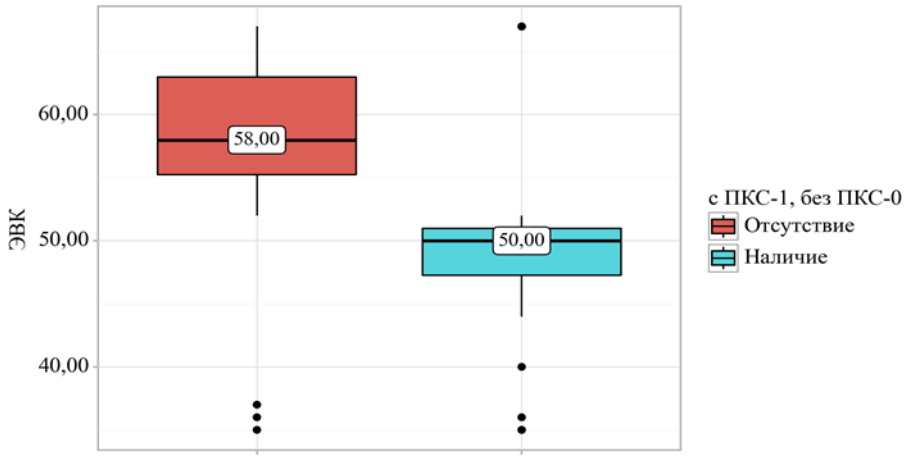


Рисунок 70 – Анализ ЭВК в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Был проведен многофакторный анализ влияния АТФ нейтрофилов и ЭВК на риск развития ПКС и для лучшей визуализации построен 3D-график (Рисунок 71). На Рисунке 71 показана зависимость риска развития ПКС от двух ключевых параметров фагоцитоза:

1) ЭВК (по оси X) – отражает способность нейтрофилов уничтожать патогены внутри клетки;

2) уровень АТФ в нейтрофилах (по оси Y) – показывает энергетический потенциал нейтрофилов.

Ось Z (высота поверхности) отражает уровень риска развития ПКС. Чем выше точка на графике, тем выше риск.

Цвета на Рисунке 71 соответствуют уровню риска развития ПКС:

– красный (> 2) – высокий риск развития ПКС;

– оранжево-жёлтый (1,3–1,8) – умеренный риск;

– зелёный (< 0,3) – низкий риск;

– тёмно-зелёный (< -0,7) – минимальный риск или защитная зона.

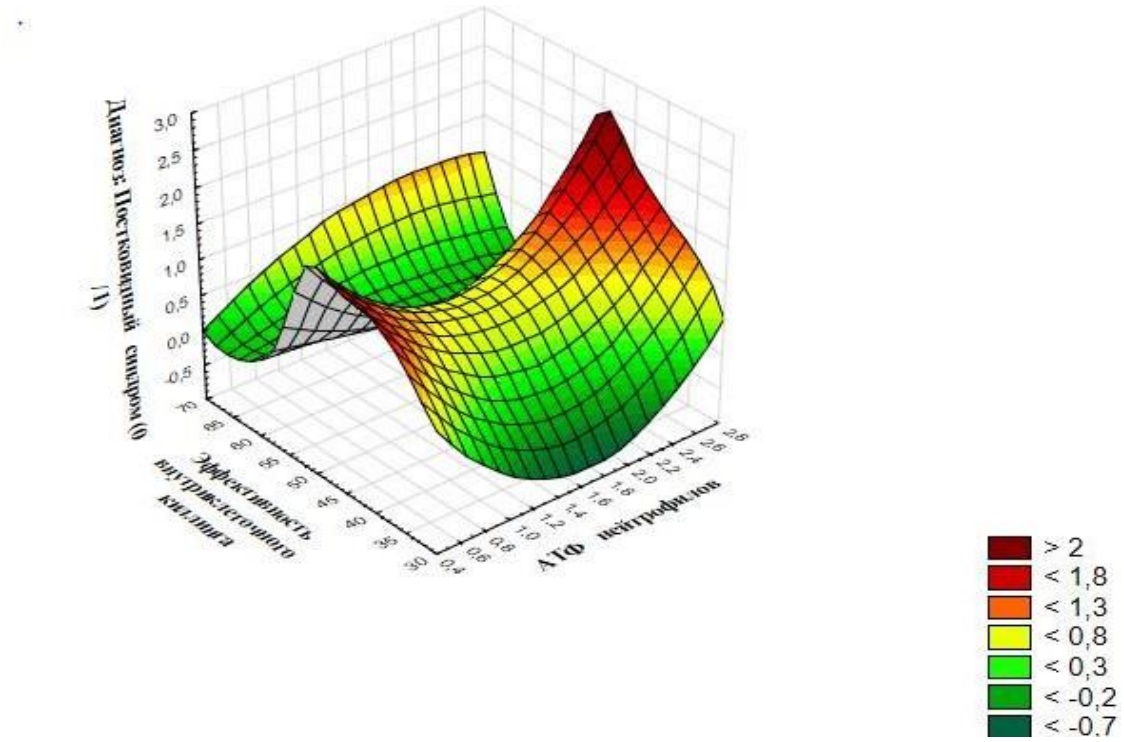


Рисунок 71 – 3D-график многофакторного анализа влияния АТФ нейтрофилов и ЭВК на риск развития ПКС

3D-график наглядно иллюстрирует сложную взаимосвязь между энергетическим потенциалом нейтрофилов, их бактерицидной активностью и риском развития ПКС, и характеризует эти показатели как наиболее важные предикторы развития ПКС из изученных факторов полноценности фагоцитоза.

Таким образом, наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФЧ, ФИ, ЭВК), 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.

Некоторые авторы отмечают, что фагоцитарная активность нейтрофилов обычно повышается в начале развития воспалительного процесса. Ее снижение ведет к хронизации воспалительного процесса и поддержанию аутоиммунного процесса, так как при этом нарушается функция разрушения и выведения иммунных комплексов из организма.

Однако наблюдавшиеся нами больные, как правило, поступали в ИГООИ чаще всего не в начальном периоде заболевания, а уже в периоде разгара (в среднем на 4–7-й день заболевания), в максимальном проявлении всех клинических симптомов, поэтому повышения фагоцитарной активности не было зафиксировано.

В отдаленный период (до 24 недель от начала заболевания) в группе пациентов, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции COVID-19, нормализация некоторых фагоцитарных показателей не выявлена, что может являться следствием незавершенности патологического процесса и быть причиной развития различной бактериальной патологии.

Для определения статистической значимости влияния таких показателей фагоцитоза, как ФИ и ФЧ, на частоту случаев ПКС рассчитывали χ^2 Пирсона.

Итак, в результате проведенных расчетов мы получили высокое значение χ^2 Пирсона для ФИ (34,3007) и для ФЧ (21,4596), что позволяет сделать вывод о достоверной связи снижения уровня ФИ и ФЧ, как показателей фагоцитоза, с развитием ПКС.

Был проведен анализ уровня ЭВК с использованием U-критерий Манна – Уитни в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС, согласно кото-рому уровень ЭВК был достоверно ниже в группе реконвалесцентов с ПКС по срав-нению с группой без ПКС ($p < 0,001$).

Для подтверждения предположительного влияния АТФ нейтрофилов и ЭВК на риск развития у реконвалесцентов ПКС был проведен многофакторный анализ и для лучшей визуализации построен 3D-график. 3D-график наглядно иллюстрирует сложную взаимосвязь между энергетическим потенциалом нейтрофилов, их бактерицидной активностью и риском развития ПКС и характеризует эти показатели как наиболее важные предикторы развития ПКС из изученных факторов полноценности фагоцитоза.

4.3. Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран у пациентов в различных периодах коронавирусной инфекции COVID-19 (малоновый диальдегид, церулоплазмин, каталаза эритроцитов, нитрат/нитриты, антиоксидантная активность плазмы, индекс церулоплазмин/малоновый диальдегид)

Одним из проявлений активности клеток врожденного иммунитета является радикалообразование. Установлено, что при респираторных инфекциях активированы различные источники продукции свободных радикалов [327].

Помимо основных систем генерации АФК и азота, SARS-CoV-2 может взаимодействовать с CD147-рецептором эритроцитов, при этом происходит разрушение гемоглобина и высвобождение железа, которое является индуктором окислительного стресса. Важную роль в повреждении биомакромолекул играют также активные формы азота, например, пероксинит, образующийся при взаимодействии оксида азота с супероксидным анионрадикалом. Вызывая нитрозирование различных белков, пероксинитрит ингибирует тем самым их биологические функции. Таким образом, формируются негативные патогенетические звенья, усиливающие и поддерживающие длительное время воспалительную реакцию в организме.

В патогенезе многих патологических состояний, в том числе связанных с инфекционной патологией, значительную роль играет повреждение биологических мембран за счет активации процессов ПОЛ, накопления токсических недоокисленных продуктов и несостоятельности процессов антиоксидантной защиты [14].

Учитывая распространенность коронавирусной инфекции, продолжительность лечения в специализированном стационаре, длительность восстановительного периода, актуальной задачей является исследование последствий перенесенной инфекции для иммунной системы, изучение динамики показателей врожденного, адаптивного иммунитета после иммуносупрессивной терапии у пациентов не только в остром, но и в постковидном периоде.

МДА считается одним из показателей активации прооксидантной системы при различных патологических состояниях. Содержание его в плазме крови определяют по окрашиванию в реакции с ТБК [59].

Такие вещества, как ЦП, СОД, каталаза, нитрат-нитриты, витамины А, Е, С и другие выполняют в организме роль антиоксидантов и нейтрализуют гиперактивность прооксидантной системы, способствуя сохранению равновесия [88]. А также важным показателем активности антиоксидантной системы является АОА плазмы крови.

Для оценки состояния перекисного окисления биологических мембран в различных периодах коронавирусной инфекции COVID-19 у вышеописанной группы пациентов определяли уровень МДА, ЦП, каталазы эритроцитов, нитрат-нитритов и АОА.

При исследовании МДА как показателя активности прооксидантной системы оказалось, что его уровень в сыворотке крови у обследованных пациентов в среднем был достоверно выше уровня МДА у здоровых доноров контрольной группы в периоде разгара заболевания – 3,1 [2,7; 3,5] мкмоль/л, $p < 0,001$; при выписке из ИГООИ – 2,8 [2,3; 3,1] мкмоль/л, $p < 0,001$ и периоде через 4–5 недель от начала заболевания – 1,8 [1,5; 2,4] мкмоль/л, $p < 0,05$. В четвертом периоде исследования изученный показатель не отличался от показателя у здоровых (Рисунок 72).

Максимальные цифры МДА регистрировались у больных с тяжелым течением COVID-19, причем в трех первых периодах исследования при тяжелом течении у этой группы пациентов наблюдались достоверно более высокие показатели, нежели в группе со среднетяжелым течением. В четвертом периоде у всех обследованных в среднем происходило снижение уровня МДА с возвращением к норме. Однако у некоторых больных с крайне тяжелым течением заболевания, с ДН 2–3-й степени, переведенных в ОРИТ, несмотря на проводимое лечение снижения уровня МДА не происходило (Рисунок 73).

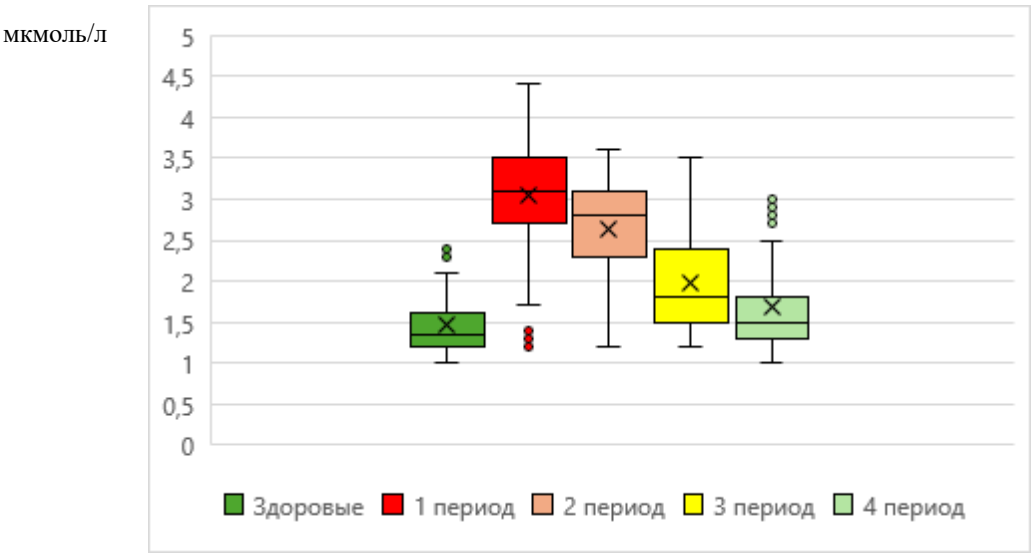
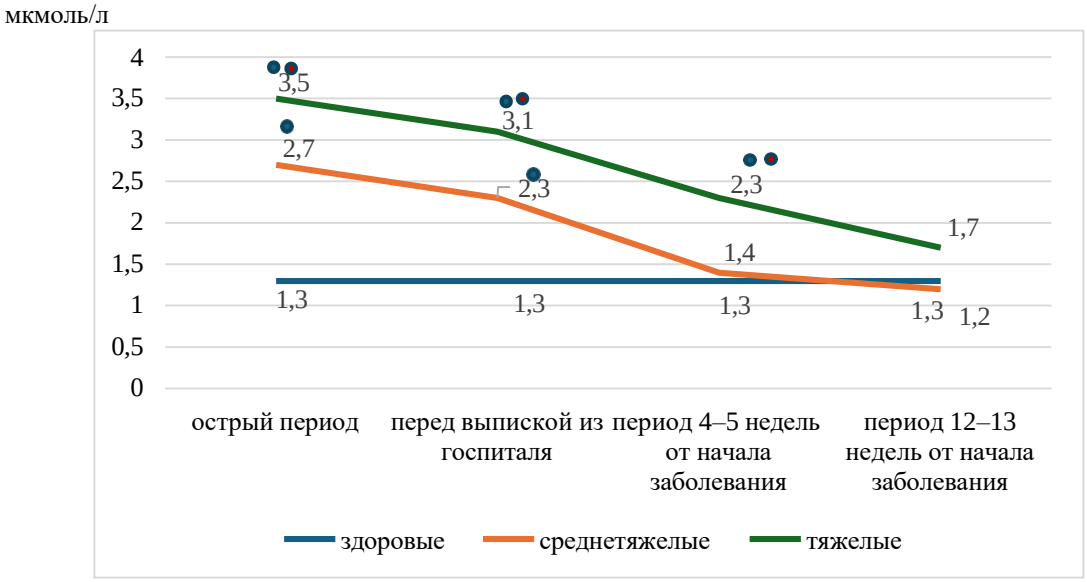


Рисунок 72 – Динамика уровня МДА в зависимости от периода инфекционного процесса (мкмоль/л)



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 73 – Динамика уровня МДА у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода и тяжести (мкмоль/л)

У части больных, перенесших заболевание в тяжелой форме, несмотря на реабилитационное лечение, уровень МДА в среднем оставался выше этого показателя у здоровых (< 0,05) до 24 недель от начала заболевания. Повышение уровня МДА в этом периоде характеризует у этих больных повышенную активность прооксидантной системы и необходимость продолжать прием антиоксидантных препаратов.

При анализе уровня МДА в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС нами были обнаружены более высокие значения МДА в группе реконвалесцентов с ПКС по сравнению с группой без ПКС (p = 0,019; используемый метод: U-критерий Манна – Уитни; Таблица 33, Рисунок 74).

Таблица 33 – Анализ уровня МДА (мкмоль/л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*МДА*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	58,00	55,25–63,00	70	0,019*
Наличие ПКС	50,00	47,25–51,00	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

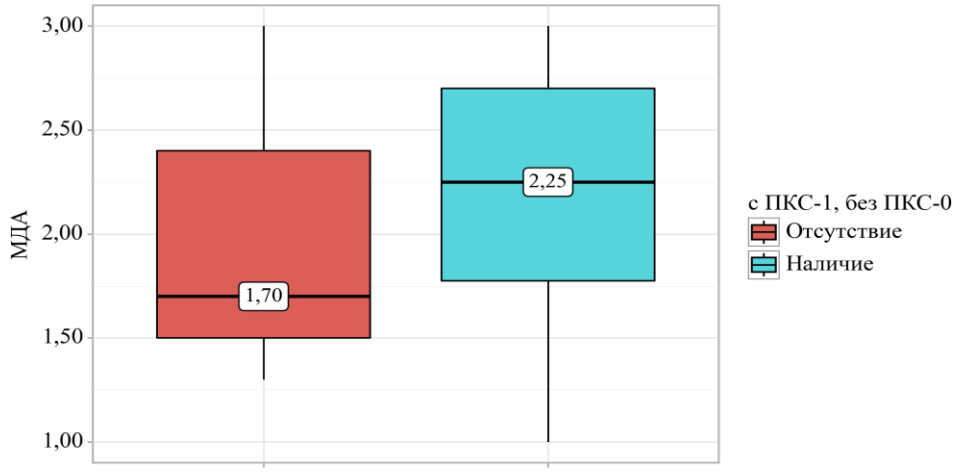


Рисунок 74 – Анализ уровня МДА (мкмоль/л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Для оценки антиоксидантной защиты у наблюдаемых больных в плазме крови определяли уровень ЦП. Оказалось, что у всех пациентов в остром периоде наблюдалось максимальное снижение данного показателя, который в среднем был значительно ниже нормальных значений: 300 [276; 315] мг/л, p < 0,001, во втором периоде исследования – 314 [300; 340] мг/л, p < 0,001, в третьем и четвертом периодах изучаемый показатель возвращался к норме – 370 [354; 390] мг/л, p > 0,05 и 368 [350; 389] мг/л, p > 0,05 (Рисунок 75).

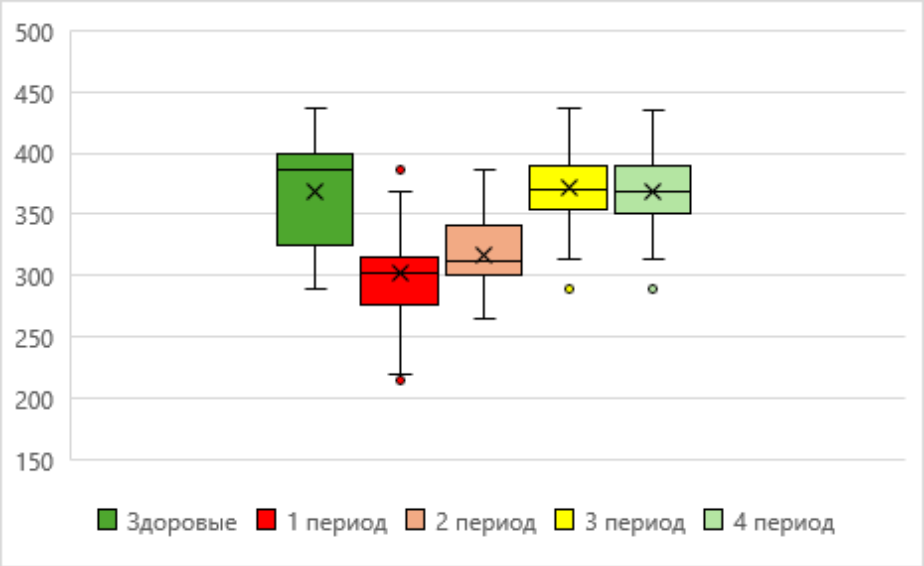
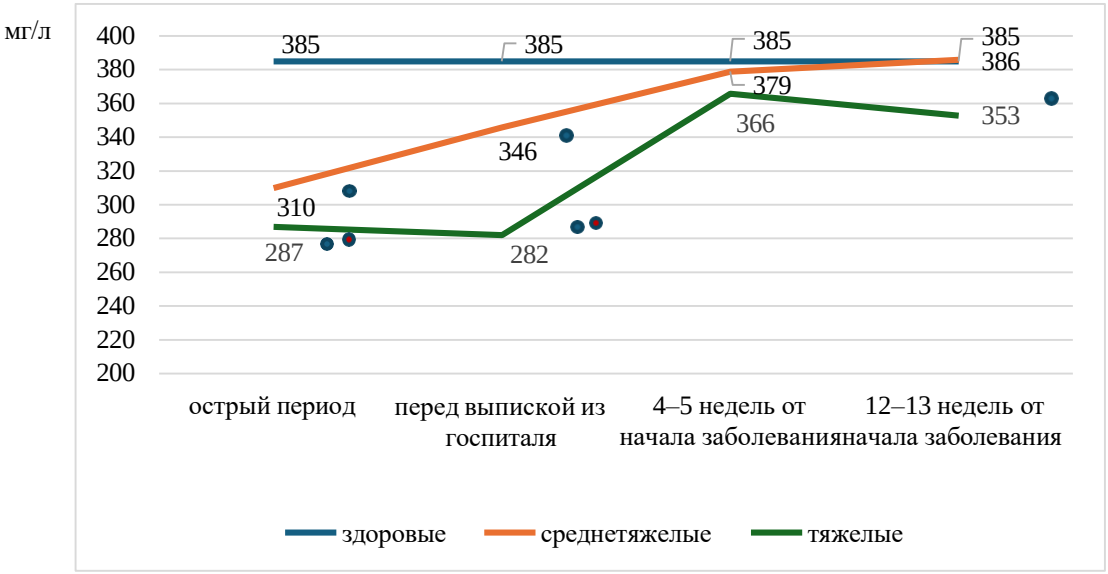


Рисунок 75 – Динамика уровня ЦП в зависимости от периода инфекционного процесса (мг/л)

У пациентов, переносивших COVID-19 в тяжелой форме, изучаемый показатель в первых двух периодах также был достоверно ниже, чем при среднетяжелом течении болезни (Рисунок 76).



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 76 – Динамика уровня ЦП у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода и тяжести (мг/л)

Был выполнен анализ уровня ЦП в плазме крови в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС, при этом были выявлены статистически значимые различия между группами реконвалесцентов с ПКС и без: у реконвалесцентов с ПКС

более низкие значения ЦП (p = 0,020; используемый метод: критерий Брунера – Мюнцеля; Таблица 34, Рисунок 77).

Таблица 34 – Анализ уровня ЦП (мг/л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*ЦП*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	390,00	383,00–410,00	70	0,020*
Наличие ПКС	323,00	307,25–401,50	38	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

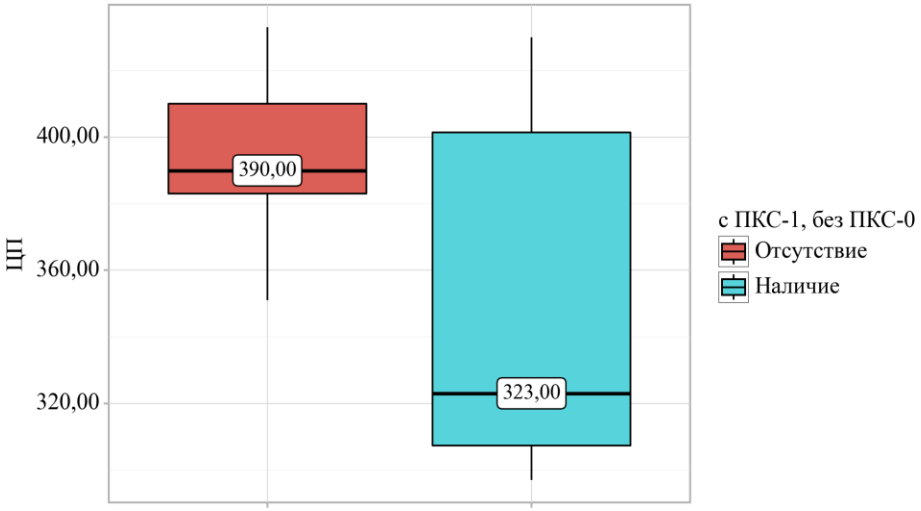


Рисунок 77 – Анализ уровня ЦП (мг/л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

С целью более полной характеристики состояния антиоксидантной системы мы изучали активность фермента каталазы в гемолизатах эритроцитов.

Оказалось, что в остром периоде (59,0 [54,3; 65,0] ммоль/мин.л, p < 0,001), перед выпиской из ИГООИ (54 [50,1; 58,3] ммоль/мин.л, p < 0,001) и в третьем периоде (48 [45,1; 53,2] ммоль/мин.л, p < 0,01) этот показатель у обследованных пациентов в среднем был выше, чем в группе здоровых и возвращался к норме в периоде больше 12 недель от начала заболевания (Рисунок 78).

В группе больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде уровень каталазы эритроцитов оказался достоверно выше нормы (< 0,001) и у тяжелых больных (< 0,001) (Рисунок 79).

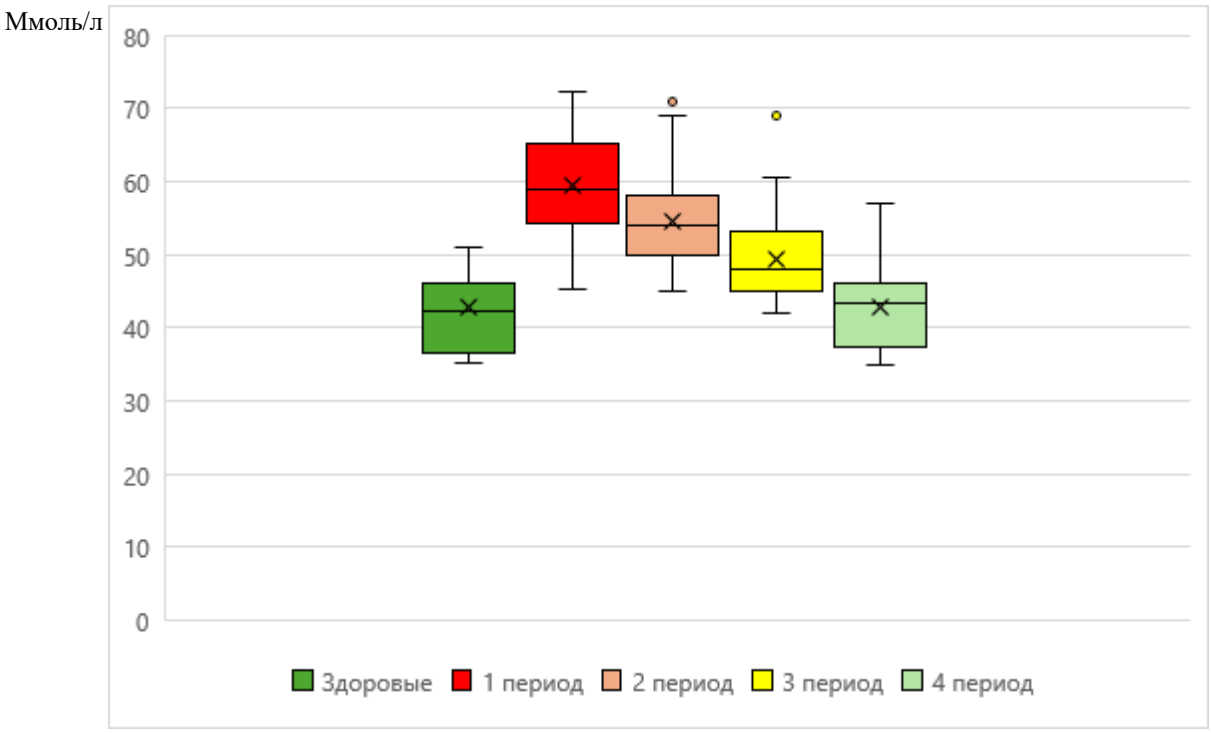
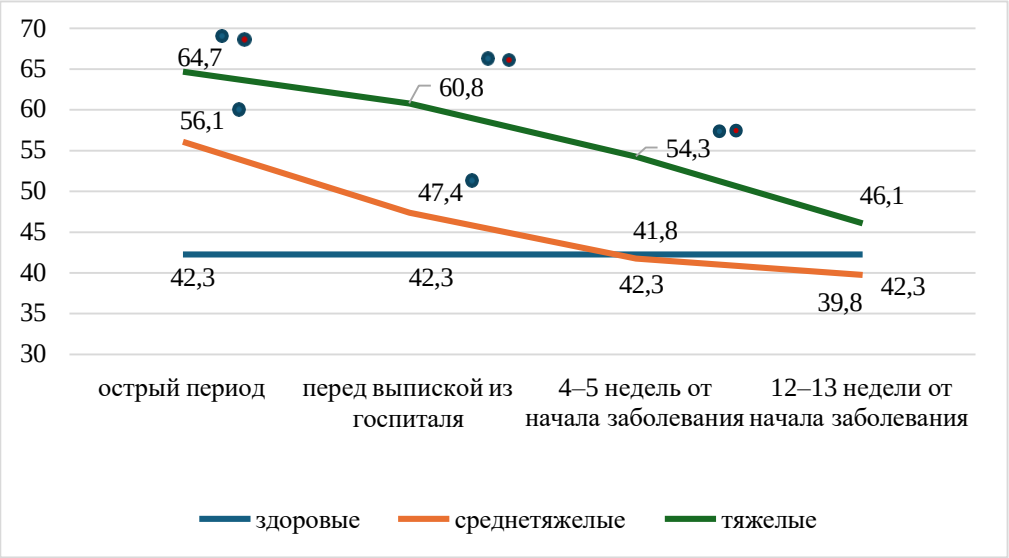


Рисунок 78 – Динамика уровня каталазы эритроцитов в зависимости от периода инфекционного процесса (мг/л)

В результате проводимой терапии перед выпиской из ИГООИ имелось достоверное снижение изучаемого показателя у тяжелых и среднетяжелых больных без возврата к норме с сохранением достоверной разницы показателей в зависимости от тяжести заболевания. В периоде 4–5 недель от начала заболевания у больных с тяжелым течением сохранялась достоверная разница уровня каталазы эритроцитов относительно здоровых и среднетяжелых. Нормализация изучаемого показателя у пациентов с заболеванием средней тяжести происходила в этом периоде, а у пациентов с тяжелым течением – в периоде более 12 недель от начала коронавирусной инфекции (Рисунок 79).

Нами был выполнен анализ уровня каталазы эритроцитов в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС. При этом нам не удалось установить статистически значимых различий между группами с ПКС и без ($p = 0,547$: используемый метод: критерий Бруннера – Мюнцеля; Таблица 35, Рисунок 80).

ммоль/мин.л



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 79 – Динамика уровня каталазы эритроцитов у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода и тяжести (ммоль/мин.л)

Таблица 35 – Анализ уровня каталазы эритроцитов (ммоль/мин.л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*Каталаза эритроцитов*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	38,50	36,25–41,15	70	0,547
Наличие ПКС	40,65	35,10– 49,52	38	

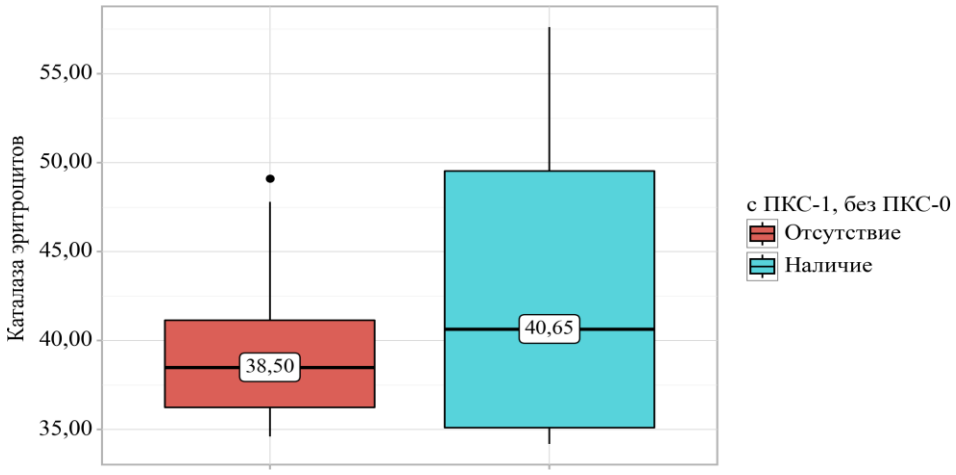


Рисунок 80 – Анализ уровня каталазы эритроцитов (ммоль/мин.л) в зависимости от наличия у реконвалесценты ПКС

При изучении показателей антиоксидантной системы организма у больных с новой коронавирусной инфекцией мы получили разнонаправленные изменения ЦП в плазме крови и каталазы в эритроцитах. Повышение содержания каталазы в эритроцитах при активизации прооксидантной системы, возможно, связано со значительными компенсаторными возможностями эритроцитов, играющих большую роль во внутриклеточном обмене кислорода. Как отмечают некоторые исследователи, увеличение активности антиоксидантных ферментов в эритроцитах имеет адаптивный характер и является проявлением действия компенсаторных механизмов в условиях патологии.

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. Как видно из Рисунков 81 и 82 концентрация нитрат-нитритов была максимально высокой в остром периоде заболевания, в последующих периодах снижалась, но оставалась выше нормы, возвращаясь к этому показателю у здоровых, в периоде 12–13 недель от начала заболевания. Выявленные изменения изученного показателя были более выражены у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 (Рисунок 81).

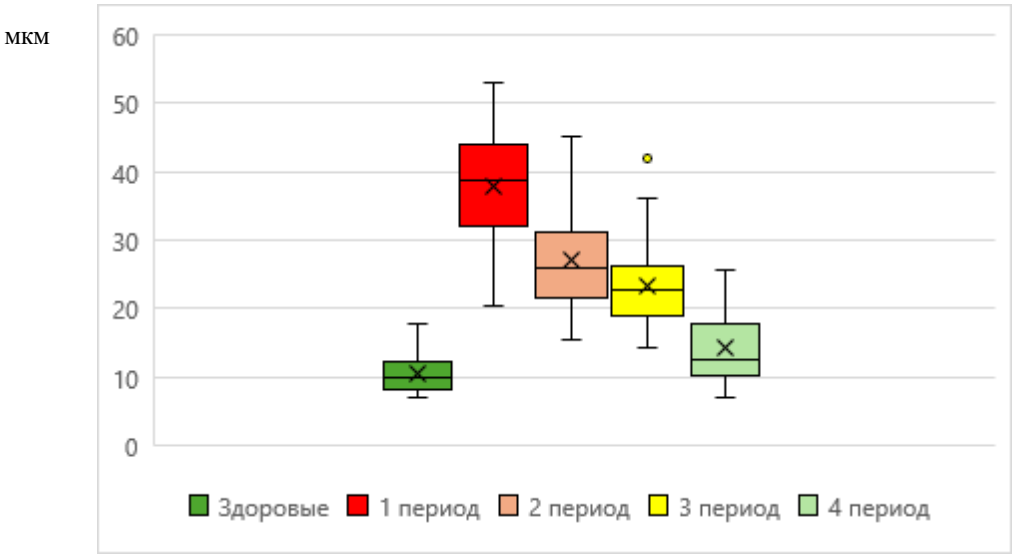
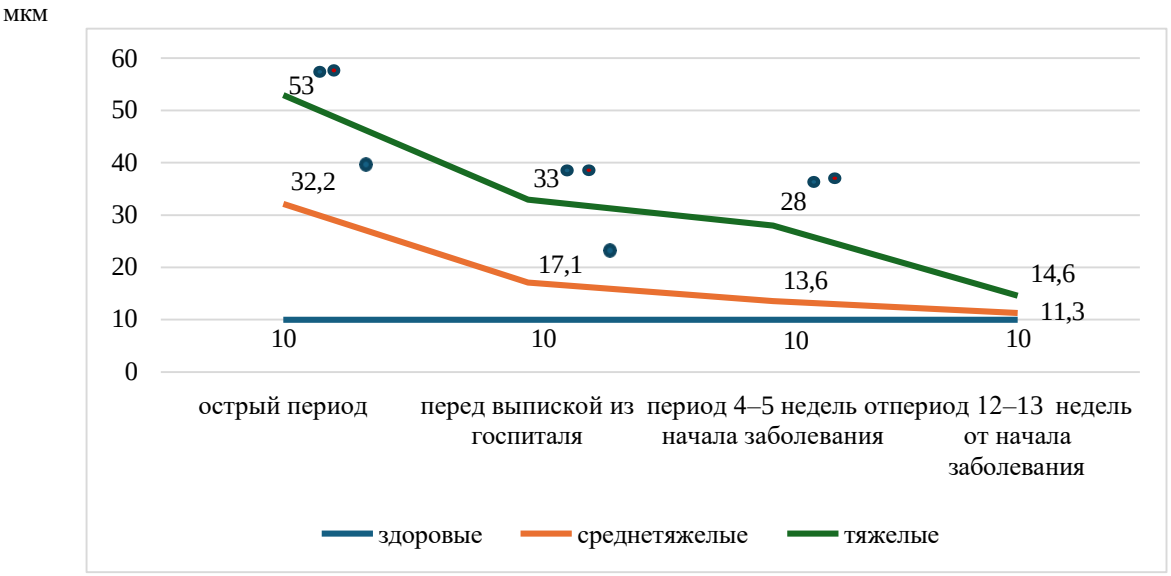


Рисунок 81 – Динамика уровня нитрат-нитритов в зависимости от периода инфекционного процесса (мкм)

В работе J. Wang с соавт. (2024) [118] также отмечено, что у их пациентов в периоде реконвалесценции COVID-19 были выявлены повышенные концентрации нитрит/нитратов.



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 82 – Динамика уровня нитрат/нитритов у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода и тяжести (мкм)

Нами был выполнен анализ уровня нитрат-нитритов в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС, при этом не удалось выявить статистически значимых различий данного показателя между группами реконвалесцентов с ПКС и без ($p = 0,620$; используемый метод: критерий Бруннера – Мюнцеля; Таблица 36, Рисунок 83).

Таблица 36 – Анализ уровня нитрат-нитритов (мкм) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*Нитрат-нитриты*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	10,60	9,00–14,20	70	0,620
Наличие ПКС	10,20	7,97–20,40	38	

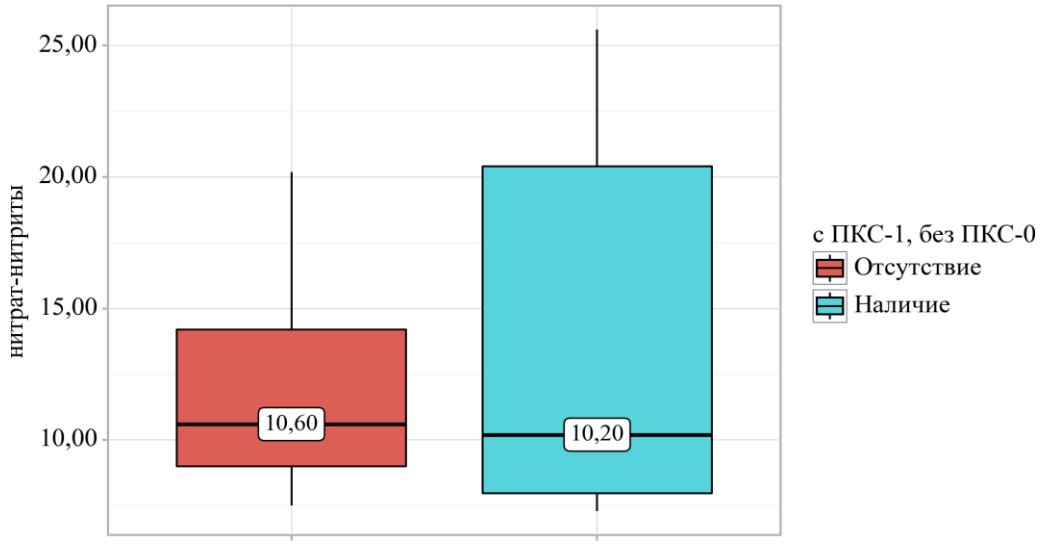


Рисунок 83 – Анализ уровня нитрат-нитритов (мкм) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Изучали уровень антиоксидантной активности плазмы крови, как показатель активизации прооксидантной системы ПОЛ. Оказалось, что в остром периоде этот показатель был максимально снижен – 39,0 [34,6; 44,55] мг/л, $p < 0,001$, затем повышался перед выпиской из госпиталя, но оставался достоверно ниже, чем у здоровых– 37,8 [33,2; 42,3] мг/л, $p < 0,001$ и не отличался от нормы в периоде более 12 недель от начала заболевания –50,3 [42,3; 57,8] мг/л, $p > 0,05$ (Рисунок 84).

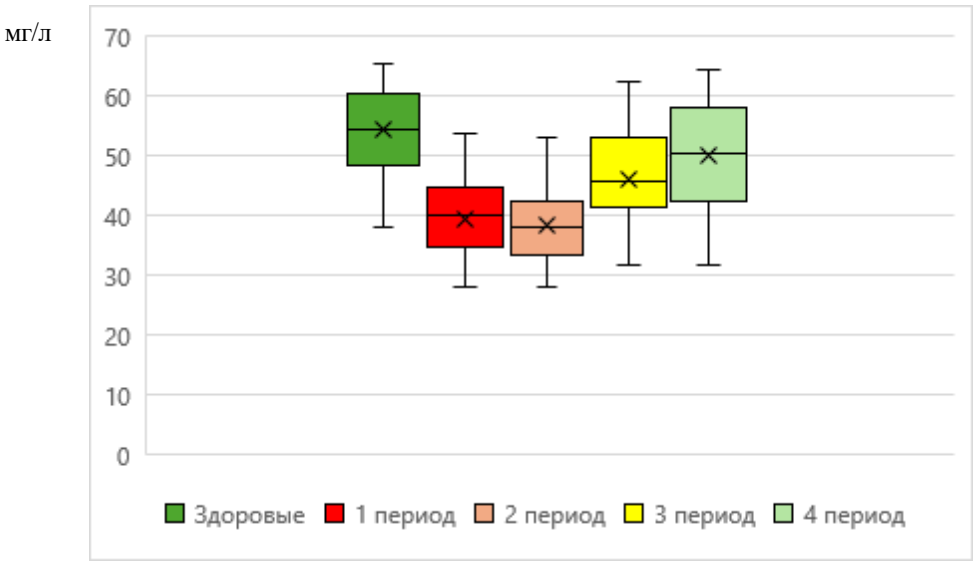
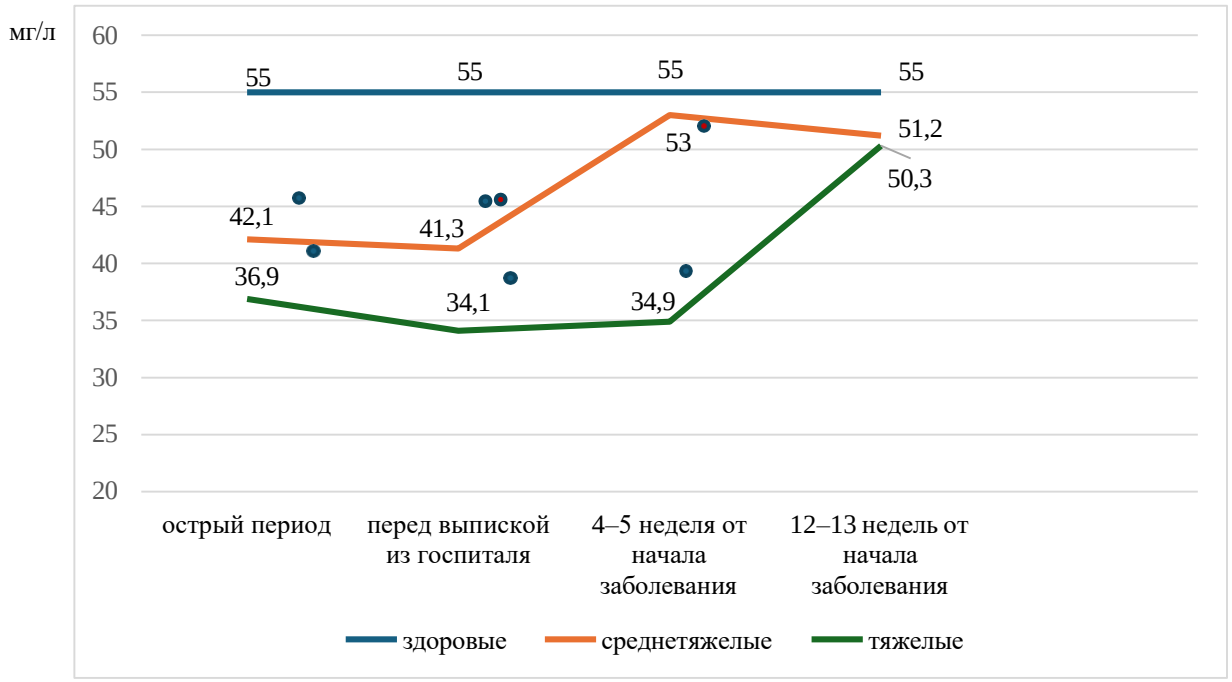


Рисунок 84 – Динамика уровня АОА (мг/л) в зависимости от периода инфекционного процесса



Примечание – ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у здоровых); ● – $p < 0,05$ (достоверность различий с показателями у больных со среднетяжелым коронавирусной инфекции COVID-19).

Рисунок 85 – Динамика уровня АОА (мг/л) у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от периода и тяжести

Выявленные изменения были более выражены у пациентов с тяжелым течением заболевания, а менее – со среднетяжелым. У пациентов со среднетяжелым течением в периоде 4–5 недель от начала заболевания изученный показатель нормализовался, а у пациентов с тяжелым нормализовался только в периоде 12–13 недель от начала заболевания, несмотря на комплексную реабилитационную терапию (Рисунок 85). Полученные данные согласуются с публикациями некоторых авторов, которыми была обнаружена связь между окислительным стрессом и дефицитом СОД (Superoxide dismutase – SOD), недостатком восстановленных форм глутатиона (GSH), микроэлементов (селена и цинка), витаминов и аминокислот серы (цистеина и цистина) и длительностью восстановления после COVID-19.

Был проведен анализ уровня АОА в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС, при этом не удалось установить статистически значимых различий между группами реконвалесцентов с ПКС и без ($p = 0,673$; используемый метод: критерий Бруннера – Мюнцеля; Таблица 37, Рисунок 86).

Таблица 37 – Анализ уровня АОА (мг/л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Категории	*AOA*			*p*
	Me	Q_1–Q_3	n	
Отсутствие ПКС	34,10	32,10–45,65	70	0,547
Наличие ПКС	35,45	32,50–39,75	38	

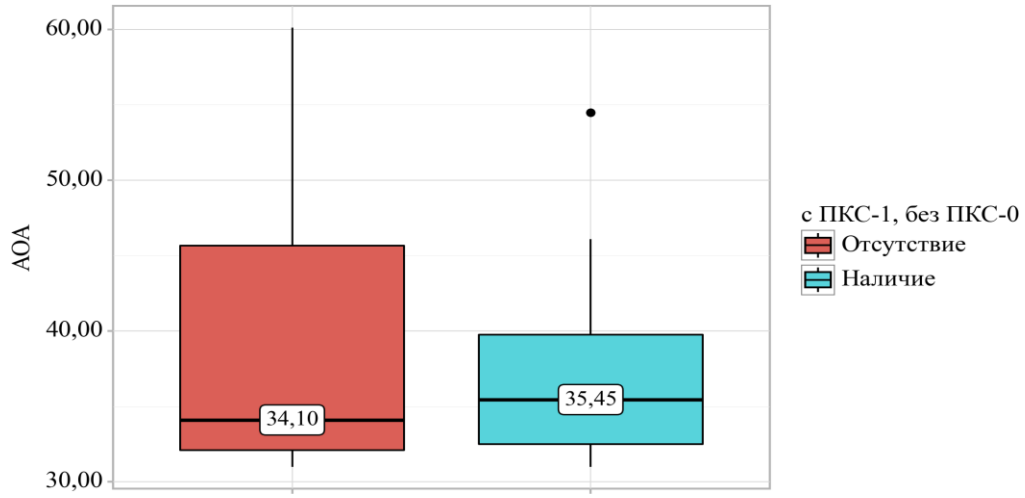


Рисунок 86 – Анализ уровня АОА (мг/л) в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС

Для более полной оценки баланса про- и антиоксидантных ферментов в остром и постковидном периодах у обследованных больных, мы ввели такой показатель, как ИЦМ. Вычисляли ИЦМ в зависимости от периода и степени тяжести заболевания. ИЦМ – это интегральный показатель отношения содержания антиоксидантного фермента ЦП к содержанию в плазме крови прооксиданта МДА. Этот показатель характеризует нарушение баланса ферментов, участвующих в процессах ПОЛ биологических мембран.

В остром периоде заболевания мы наблюдали максимальное снижение этого показателя – 103 [64,3; 132,4] ед., $p < 0,001$. В последующих периодах происходило некоторое повышение ИЦМ без возвращения к норме – 123 [87,3; 166,5] ед., $p < 0,001$ и 221,4 [114,4; 302,3] ед., $p < 0,001$. В периоде более 12 недель от начала заболевания этот показатель не отличался от показателя у здоровых – 254,6 [222,3; 320,0] ед., $p > 0,05$ (Рисунок 87).

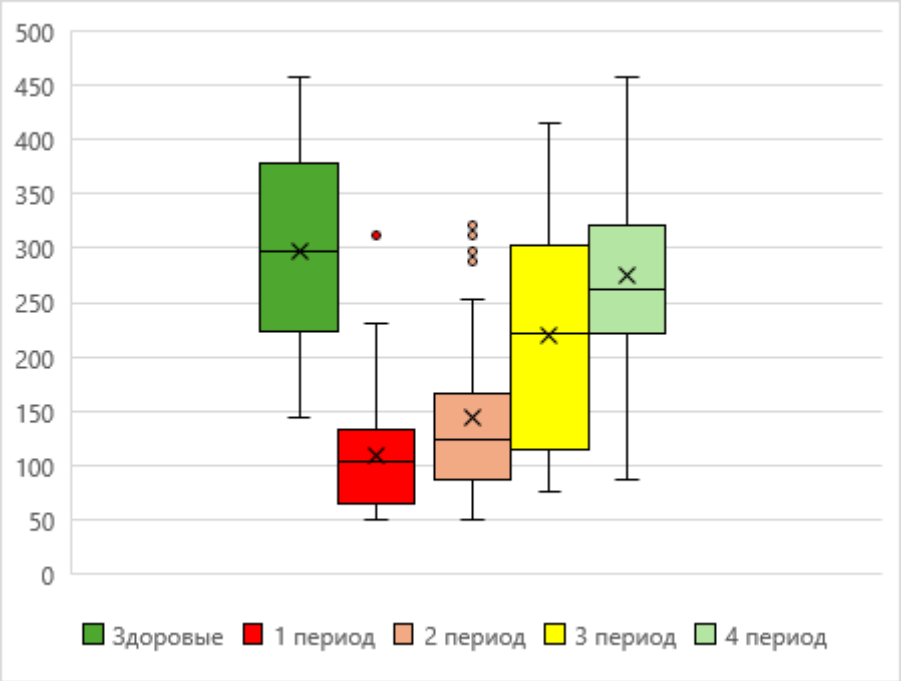
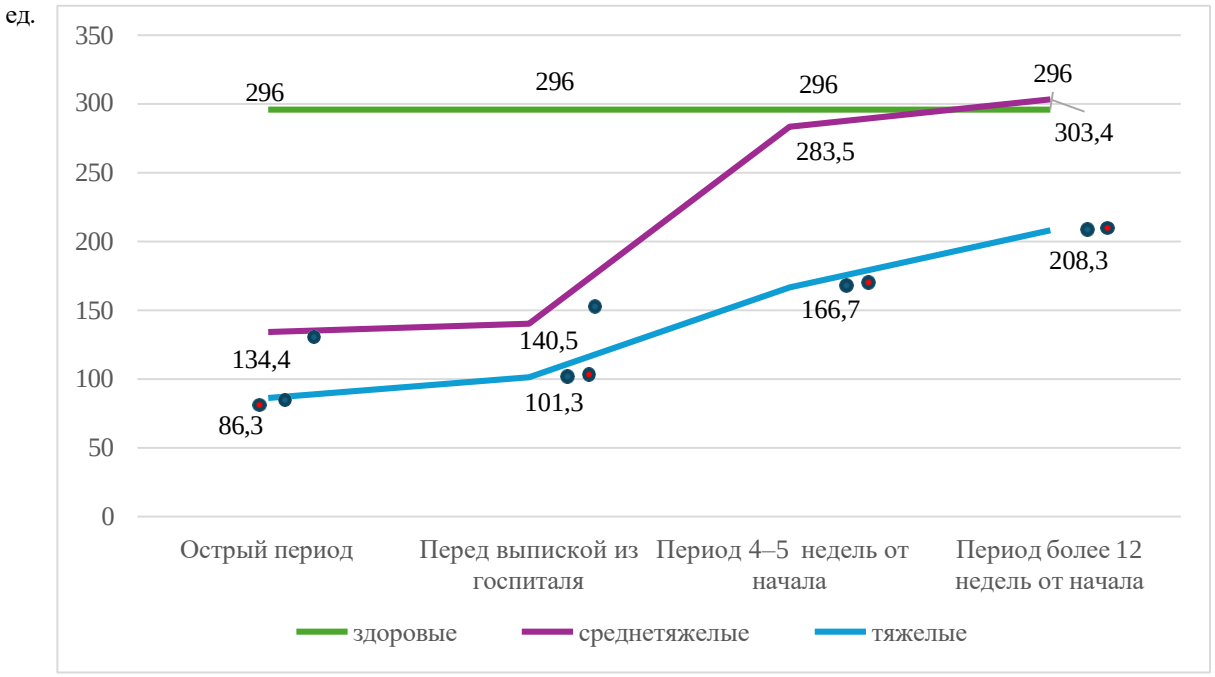


Рисунок 87 – Динамика ИЦМ
в зависимости от периода инфекционного процесса (ед.)

При нормальном показателе 296,0 [234,2; 341,5] ед. у больных со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 изучаемый показатель в остром периоде был достоверно ниже показателя у здоровых – 103 [78,1; 136,7] ед., $p < 0,001$, поднимался в периоде ранней реконвалесценции – 140,5 [112,7; 168,4] ед., но все еще оставался ниже, чем у здоровых ($p < 0,001$). В двух последу-ющих периодах данный показатель не отличался от показателя у здоровых – 283,5 [227,3; 321,6] ед., $p > 0,05$ и 303,4 [261,4; 345,6] ед., $p > 0,05$.

У больных, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в тяжелой форме, во всех периодах изучаемый показатель был ниже, чем в соответствующих периодах у больных со среднетяжелым течением, и достоверно ниже, чем у здоровых без возвращения к нормальному показателю и в периоде более 12 недель от начала заболевания (Рисунок 87).

Итак, мы наблюдали, что в остром периоде COVID-19 происходило повышение активности процессов ПОЛ (повышение МДА) с одновременной недостаточностью антиоксидантной защиты, что проявлялось в снижении ИЦМ. Выявленные изменения зависели от периода и тяжести патологического процесса (Рисунок 88).



Примечание – ● – $p < 0,05$ – достоверность различий по отношению к здоровым; ● – $p < 0,05$ – по отношению к показателям у больных со среднетяжелым течением.

Рисунок 88 – Уровень ИЦМ (Ед) у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции в зависимости от тяжести заболевания

Выявленные разнонаправленные изменения антиоксидантных ферментов (снижение уровня ЦП и повышение каталазы эритроцитов), видимо, объясняется истощением ЦП в ходе окислительной инактивации. А вот каталаза эритроцитов оставалась на достаточно высоком уровне, что связано, по-видимому, с широкими компенсаторными возможностями этого внутриклеточного антиоксиданта.

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, зависящем от периода заболевания и тяжести патологического процесса.

Возвращения к нормальным показателям в результате проводимого лечения изученных показателей перед выпиской из стационара происходило не у всех больных. Достоверно более высокие показатели сохранялись в группе больных с тяжелым течением, что, по-видимому, свидетельствует о незавершенности патологического процесса.

Был проведен анализ уровня ИЦМ в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС. Согласно полученным данным, были установлены статистически значимые различия между группами реконвалесцентов с ПКС и без ($p < 0,001$; используемый метод: критерий Бруннера –Мюнцеля; Таблица 38, Рисунок 89).

Таблица 38 – Анализ уровня ИЦМ в зависимости от развития у реконвалесцентов COVID-19 ПКС (ед.)

Категории	*ИЦМ*			*p*
	Me	$Q_1 – Q_3$	n	
Отсутствие ПКС	197,50	137,45–240,25	70	< 0,001*
Наличие ПКС	142,85	127,15–155,30	32	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).				

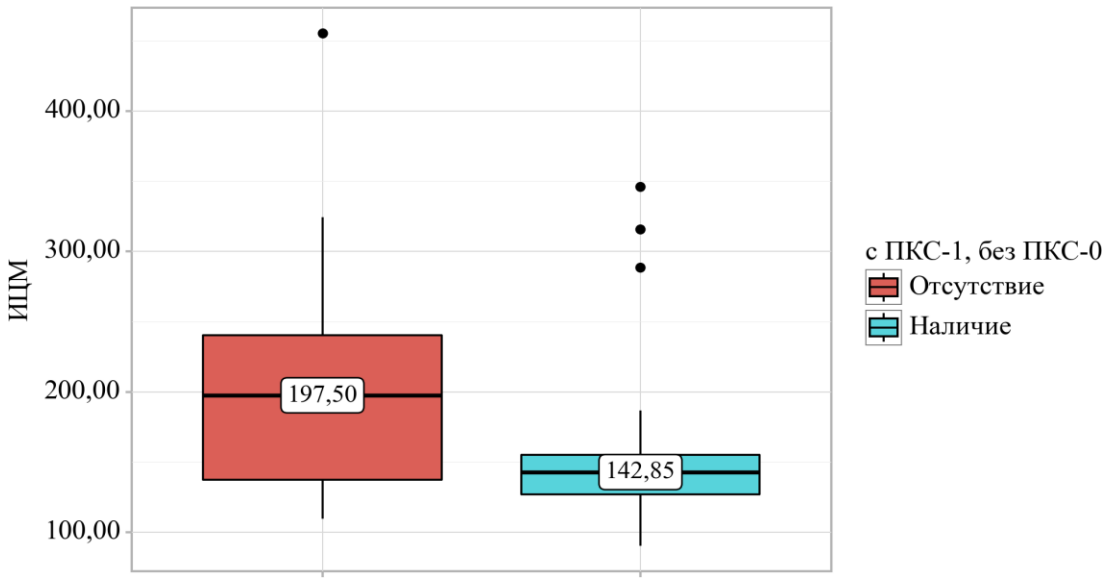


Рисунок 89 – Анализ уровня ИЦМ в зависимости от развития у реконвалесцентов COVID-19 ПКС

Для подтверждения полученных выводов была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ПКС в зависимости от уровней каталазы эритроцитов, МДА, нитрат-нитрита, АОА, ЦП, ИЦМ методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + \exp(-z)} \times 100\%;$$
$$z = 80{,}950 + 0{,}667X_{\text{Каталаза эритроцитов}} + 1{,}411X_{\text{МДА}} - 0{,}512X_{\text{нитрат-нитриты}} - 0{,}228X_{\text{АОА}} - 0{,}204X_{\text{ЦП}} - 0{,}105X_{\text{ИЦМ}}, \quad (3)$$

где P – оценка вероятности ПКС;
z – значение логистической функции;
$X_{\text{Каталаза эритроцитов}}$ – каталаза эритроцитов;
$X_{\text{МДА}}$ – МДА;
$X_{\text{нитрат-нитриты}}$ – нитрат-нитриты;
$X_{\text{АОА}}$ – АОА;
$X_{\text{ЦП}}$ – ЦП;
$X_{\text{ИЦМ}}$ – ИЦМ.

Полученная регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений, наблюдаемых при включении предикторов, по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p < 0{,}001$). Псевдо-R^2 Найджелкерка составил 79,6%.

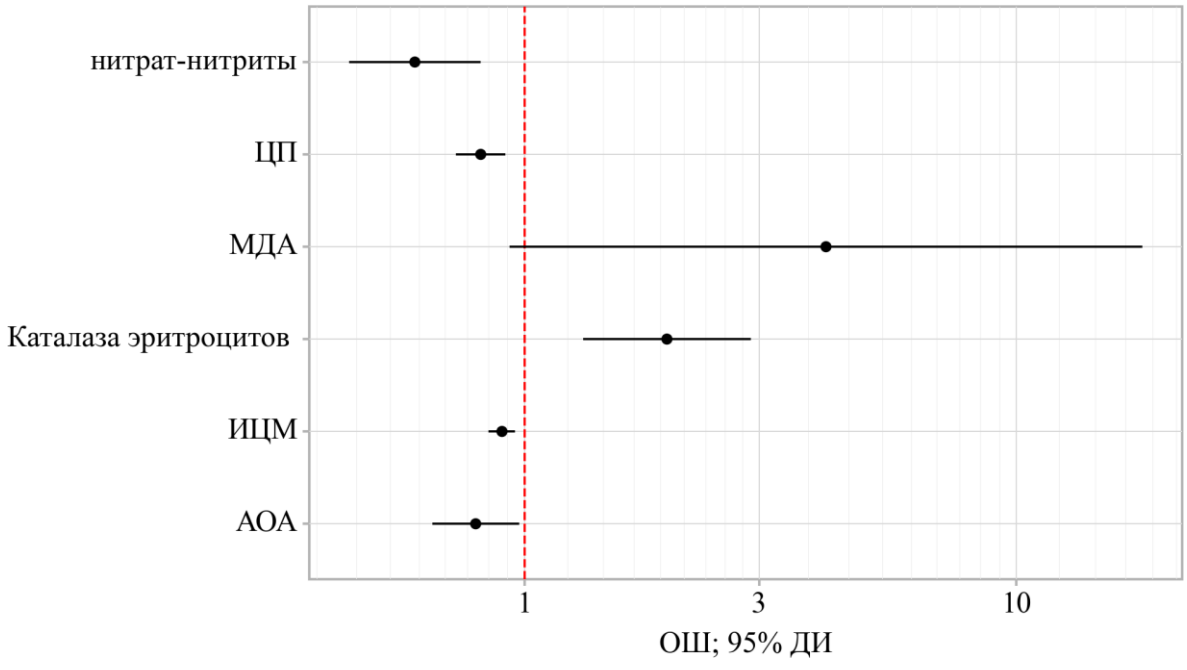


Рисунок 90 – Прогностическая модель для определения вероятности развития ПКС (ОШ; 95%-й ДИ)

По данным прогностической модели (ОШ; 95%-й ДИ) (Рисунок 90), наибольшее положительное влияние на возможность развития ПКС оказывает уровень МДА, а наибольшее отрицательное – уровень ЦП и ИЦМ.

При помощи ROC-анализа с расчетом AUC была изучена чувствительность и специфичность показателей ПОЛ у реконвалесцентов в зависимости от наличия ПКС (Рисунок 91, Таблица 39).

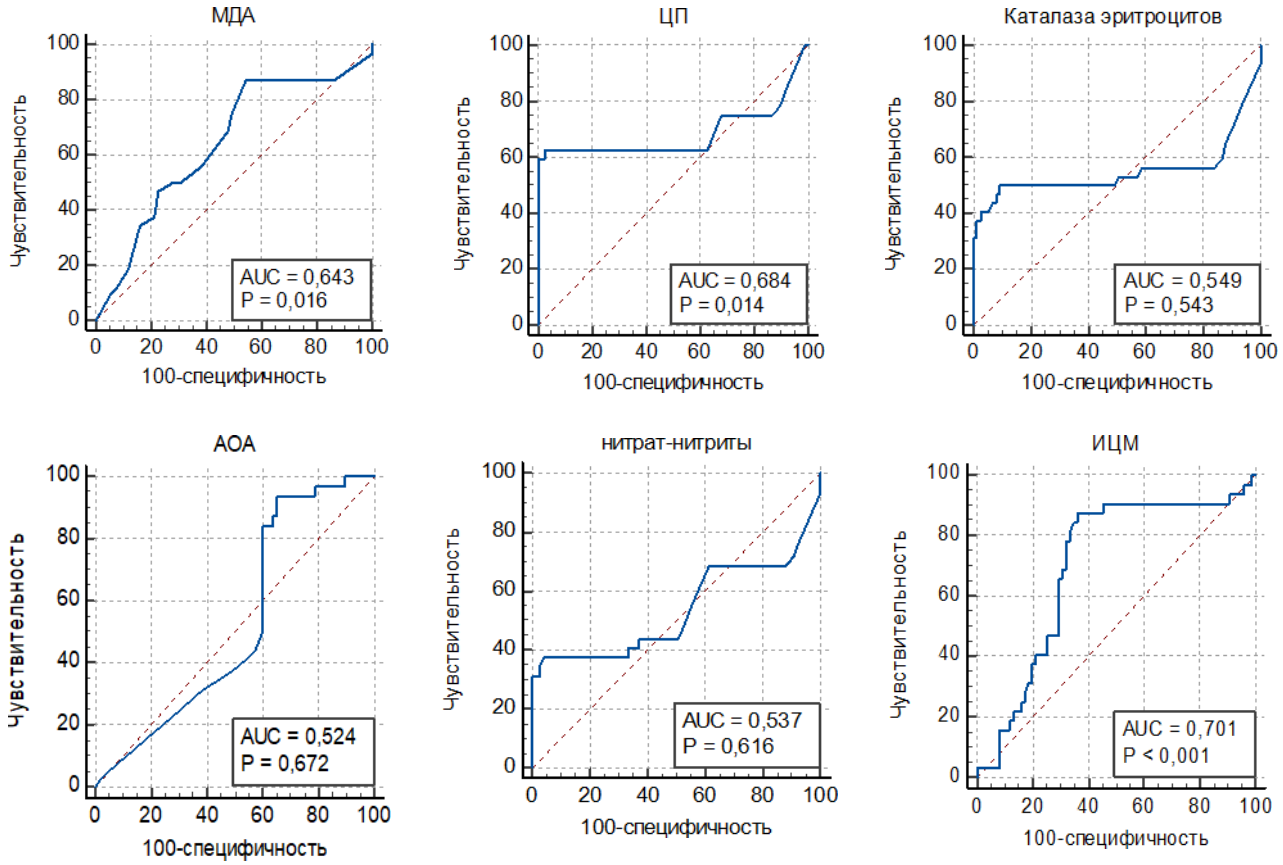


Рисунок 91 – ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровней показателей ПОЛ и развития ПКС

Таблица 39 – Прогностическая ценность уровня показателей ПОЛ в выявлении ПКС

Показатель	*AUC (95%-й ДИ)*	*Чувствительность*	*Специфичность*	*Индекс Юдена*	*p*
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*

Из Рисунка 91 и Таблицы 39 следует, что такой показатель как уровень МДА обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью, ЦП – высокой

специфичностью, более низкой чувствительностью, каталаза эритроцитов – низкой чувствительностью и высокой специфичностью, нитрат-нитриты– низкой чувствительностью и высокой специфичностью, АОА – высокой чувствительностью и низкой специфичностью, ИЦМ обладает одной из лучших характеристик среди предсказателей (высокая специфичность, высокая чувствительность).

Следовательно, 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 зна-чения AUC и отсутствие статистической значимости.

Проведенная оценка изученных показателей ПОЛ обосновывает необходимость использования интегрального показателя ИЦМ для характеристики вероятности развития ПКС (высокая специфичность и чувствительность для оценки вероятности развития ПКС у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19).

Клинический пример 4

Выписка из истории болезни № 61**/191***реабилитационного отделения ГКБ № 1.

Ф. И. О. Больная М., 1968 г. р.

Дата поступления: 25.01.2021. Дата выписки: 12.02.2021.

Диагноз основной: состояние после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. Осложнения: двухсторонняя полисегментарная пневмония. ДН 1-й степени. Органическое эмоционально-лабильное астеническое расстройство.

Сопутствующие заболевания: СД 2-го типа; морбидное ожирение; хронический некалькулезный холецистит; жировой гепатоз.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку, выраженную общую слабость, бессонницу, тяжесть в нижних конечностях, снижение памяти, тревожное состояние.

Анамнез заболевания: находилась на лечении в ГООИ в декабре 2020 г. в течение 4 недель с диагнозом: коронавирусная инфекция (вирус идентифицирован) средней степени тяжести. Двухсторонняя полисегментарная пневмония. ПП 40%. При выписке из госпиталя сохранялись одышка, слабость и онемение в нижних конечностях, ухудшение памяти, раздражительность. В связи с нарастанием одышки, наличием выраженного астенического синдрома, общей слабости госпитализирована на дальнейшее реабилитационное лечение в условиях реабилитационного отделения ГБУЗ «ГКБ № 1».

Объективно: общее состояние пациентки оценено как средней степени тяжести. Астенизирована. Эмоционально и вегетативно лабильна. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. ЧДД – 20/мин. SpO_2 на воздухе 94%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 79 уд./мин. АД 125/80 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме.

Оценки по шкалам:

– оценка по ШРМ 1б;

– оценка по шкале одышки mMRC 1б.

Больная была обследована (Таблица 40).

Таблица 40 – Рутинные анализы больной М.

Показатель (единица измерения)	*При поступлении*	*При выписке*
ОАК		
Эритроциты ($\times 10^{12}$/л)	5,0	5,5
Гемоглобин (г/л)	150	145
Тромбоциты (тыс.)	257	240
Лейкоциты ($\times 10^{9}$/л)	7,5	6,6
Лимфоциты ($\times 10^{9}$/л)	0,91	1,9
Лимфоциты (%)	31,5	36,7
Нейтрофилы ($\times 10^{9}$/л)	4,2	3,9
Нейтрофилы (%)	56	55
СОЭ (мм/ч)	13	10
Коагулограмма		
ПТИ (%)	86	92
МНО	1,16	1,16
АЧТВ (с)	35,5	28
Фибриноген (г/л)	2,44	2,10
Этанол тест	отрицательный	отрицательный
ОАМ		
Цвет	светло-желтый	соломенно-желтый
Удельный вес	1010	1014
Реакция	кислая	кислая
Белок (г/л)	не обнаружен	не обнаружен
Прозрачность	полная	полная
Плоский эпителий (клеток в поле зрения)	5–6	2–3
Лейкоциты (клеток в поле зрения)	2–3	10–11
Эритроциты (клеток в поле зрения)	не обнаружены	не обнаружены

Биохимическое исследование крови: все показатели в норме.

УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия; диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы; увеличение желчного пузыря.

Кроме рутинных анализов больной определяли некоторые показатели врожденного иммунитета.

Таблица 41– Показатели фагоцитоза, АТФ и состояния ПОЛ у больной М.

Период исследования	*Изученный показатель*				
	ФЧ (ед.)	ФИ (%)	ЭВК (%)	АТФ (мМ/$10^{9)}$	ИЦМ (ед.)
При поступлении в реабилит. отделение	4	44	63	1,1	251,5
При выписке из реабилит. отделения	5	63	58	2,1	315,2

Из Таблицы 41 следует, что при поступлении в реабилитационное отделение у больной показатели фагоцитоза, АТФ и ИЦМ были снижены, но в результате реабилитационных мероприятий они вернулись к норме при выписке из реабилитационного отделения.

Осмотрена психиатром в составе мультисистемной бригады. Заключение: органическое эмоционально-лабильное астеническое расстройство. Рекомендовано: амитриптиллин 25 мг ¼ таблетки на ночь – 1 месяц; Фенибут 250 мг ½ таблетки на ночь – 1,5 месяца; Нобен 30 мг по 1 капсуле утро /обед – 1,5 месяц.

Проведенное медикаментозное лечение: мельдоний 5,0 в/в капельно, Проинин® 5 мл в/в капельно, омепразол 20 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, Ксефокам 8 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки, амитриптиллин ½ таблетки на ночь, Фенибут 250 мг ½ таблетки на ночь, пентоксифиллин 10,0 в/в капельно. Получала ЛФК: лечебная гимнастика, дыхательная гимнастика, занятия на велотренажёре, массаж шейно-воротниковой зоны, магнит на левый тазобедренный сустав, рефлексотерапия, гипербарическая оксигенация.

Выписалась с улучшением состояния.

Рекомендовано: Урсосан® 250 мг 1 капсулу 1 раз в сутки – 1 месяц, Магне B_6 по 1 таблетке 2 раза в сутки – 2 месяца, амитриптиллин 25 мг ¼ таблетки на ночь – 1 месяц; Фенибут 250 мг ½ таблетки на ночь –1,5 меяца; Нобен 30 мг 1 капсулу в сутки, Кардиомагнил 75 мг 1 таблетку вечером, бисопролол 2,5 мг утром под контролем АД и ЧСС, ЛФК, дыхательная гимнастика, прогулки на свежем воздухе.

Приведенный пример иллюстрирует состояние больной М., проходившей реабилитационное лечение в периоде ранней реконвалесценции. Больная перенесла острый период COVID-19 в среднетяжелой форме, однако после выписки из госпиталя у нее сохранялась большое количество жалоб, некоторые лабораторные показатели не нормализовались. Состояние пациентки осложняли ДН 1-й степени, органическое эмоционально-лабильное астеническое расстройство, СД 2-

го типа, морбидное ожирение. Кроме рутинных анализов у пациентки определяли показатели фагоцитоза и ИЦМ. При поступлении в отделение реабилитации все показатели были снижены. В результате проведенных реабилитационных мероприятий состояние пациентки улучшилось, изученные показатели нормализовались, и она была выписана с рекомендациями.

Резюме. Таким образом, в результате проведенных исследований было обнаружено, что уровень МДА в сыворотке крови, как показателя активности прооксидантной системы у обследованных пациентов в периоде разгара заболевания в среднем был достоверно выше уровня МДА у здоровых. 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.

Для оценки антиоксидантной защиты у наблюдаемых больных определяли уровень ЦП, каталазы эритроцитов, нитрат/нитритов и АОА плазмы крови.

У всех пациентов в остром периоде наблюдалось максимальное снижение уровня ЦП и АОА, 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, что было более выражено у тяжелых пациентов. У среднетяжелых больных нормализация этого показателя происходила в периоде 4–5 недель от начала заболевания, у тяжелых – до 6 месяцев от начала острого периода.

Снижение уровня ЦП, видимо, объясняется его истощением в ходе окислительной инактивации. А вот каталаза эритроцитов оставалась на достаточно высоком уровне, что связано, по-видимому, с широкими компенсаторными возможностями этого внутриклеточного антиоксиданта.

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 длитель-

ное время. Концентрация нитрат-нитритов была максимально высокой в остром периоде заболевания и возвращалась к показателю у здоровых в периоде 12–13 недель от начала заболевания, что перекликается с выводами J. Wang с соавт. (2024) [119], которые отмечали, что у их у пациентов в периоде после перенесенной COVID-19 были выявлены повышенные концентрации нитрит/нитратов.

Для более полной оценки баланса про- и антиоксидантных ферментов в остром и постковидном периодах у обследованных больных, мы ввели интегральный показатель ИЦМ. Этот показатель характеризует нарушение баланса ферментов, участвующих в процессах ПОЛ биологических мембран. Изучаемый показатель в остром периоде был достоверно ниже показателя у здоровых и восстанавливался лишь в периоде 12–13 недель от начала заболевания.

Анализ уровня МДА в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС 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 ЦП и ИЦМ с использованием критерия Бруннера – Мюнцеля – статистически значимое снижение ЦП ($p = 0,020$) и ИЦМ ($p < 0,001$) в группе реконвалесцентов с ПКС.

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 ПКС 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 ПКС при помощи ROC–анализа с расчетом AUC. ROC-анализ показал, что наиболее эффективными предсказателями развития ПКС являются такие показатели, как уро-

вень 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 стати-стической значимости. Проведенная оценка изученных показателей ПОЛ обосно-вывает необходимость использования интегрального показателя ИЦМ для характеристики вероятности развития ПКС.

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, зависящем 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.

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

Входными воротами для SARS-CoV-2 служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. В случае заражения пациента сразу начинают беспокоить першение и дискомфорт в горле, выделения из носа различного характера и затруднение носового дыхания [63].

По данным публикаций, у реконвалесцентов, перенесших коронавирусную инфекцию могут обостряться хронические или появляться вновь такие заболевания как синусит, отит, тонзиллит, что, вероятно, связано с длительным угнетением мукоцилиарной функции слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух в остром периоде COVID-19 [63].

Всплеск интереса к изучению мукозального иммунитета определяется несколькими факторами: способностью слизистых оболочек противостоять первичному размножению многих вирусов, в том числе SARS-Cov-2, наличием жалоб у пациентов после выписки из ковидных госпиталей со стороны ЛОР-органов [36].

Слизистые оболочки ороназофарингеальной области являются первым естественным барьером против патогенов, поступающих с воздухом. Эпителиальные клетки обеспечивают активность врожденного иммунитета, участвуя в синтезе лизоцима, дефензинов, лактоферрина, белков системы комплемента, цитокинов. Лимфоидная ткань, ассоциированная с носовой и ротовой полостью, ротоглоткой обеспечивает взаимодействие врожденного и приобретенного иммунитета, формируя Т-клеточный и гуморальный ответ слизистых оболочек на антигенный стимул. В острый период новой коронавирусной инфекции описаны некоторые особенности состояния мукозального иммунитета, заключающиеся в дефиците локальных интерферонов, подавляемых вирусом, сниженной концентраций sIgA.

В то же время в ответ на вирусную инвазию в респираторном эпителии количество бокаловидных клеток резко возрастает, они начинают гиперпродукцию слизистого секрета.

Прямое воздействие вируса приводит к десквамации клеток реснитчатого эпителия, нарушению полноценного функционирования мукоцилиарного транспорта и, как следствие, замедлению эвакуации слизи из околоносовых пазух, снижению барьерной функции, ослаблению иммунной активности слизистых оболочек.

Были обследованы пациенты из 166 с ПКС, имевшие в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции жалобы со стороны ЛОР-органов (35 человек): нарушение обоняния (аносмия, гипоосмия, дизосмия), расстройство вкуса (дисгевзия, гипогевзия), сухость слизистых оболочек и чувство жжения ороназофарингеальной области, голосовые нарушения, аудиовестибулярные нарушения (тиннитус, шум в ушах), снижение слуха. Ни у кого из данной группы больных в анамнезе не было хронических заболеваний ЛОР-органов, жалобы появились после острого периода инфекции COVID-19.

Пациенты были разделены на следующие группы, сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям группы:

1) 1-я группа – реконвалесценты коронавирусной инфекции COVID-19 с проявлениями ПКС, с явлениями острого фарингита и/или острого верхнечелюстного синусита (35 человек, из них 19 женщин и 16 мужчин, в возрасте от 30–68 лет);

2) 2-я группа – реконвалесценты коронавирусной инфекции COVID-19 с проявлениями ПКС без патологии ЛОР-органов (35 больных, из них 18 женщин и17 мужчин, в возрасте от 30–67 лет);

3) 3-я группа – пациенты оториноларингоолога 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).

Группа контроля – условно здоровые лица (25 человек, соответствующие по полу и возрасту опытным группам).

Основными проявлениями острого синусита у пациентов в группах с ЛОР-инфекциями было затруднение носового дыхания (заложенность носа), появление отделяемого из носа или носоглотки, давление/боль в области лица, снижение или потеря обоняния, головная боль, риноскопические/эндоскопические признаки. Основные клинические симптомы острого фарингита у обследованных больных заключались в дискомфорте и/или боли в горле, усиливающейся при глотании, кроме того, отмечалось двухстороннее увеличение регионарных лимфатических узлов (Рисунок 92).

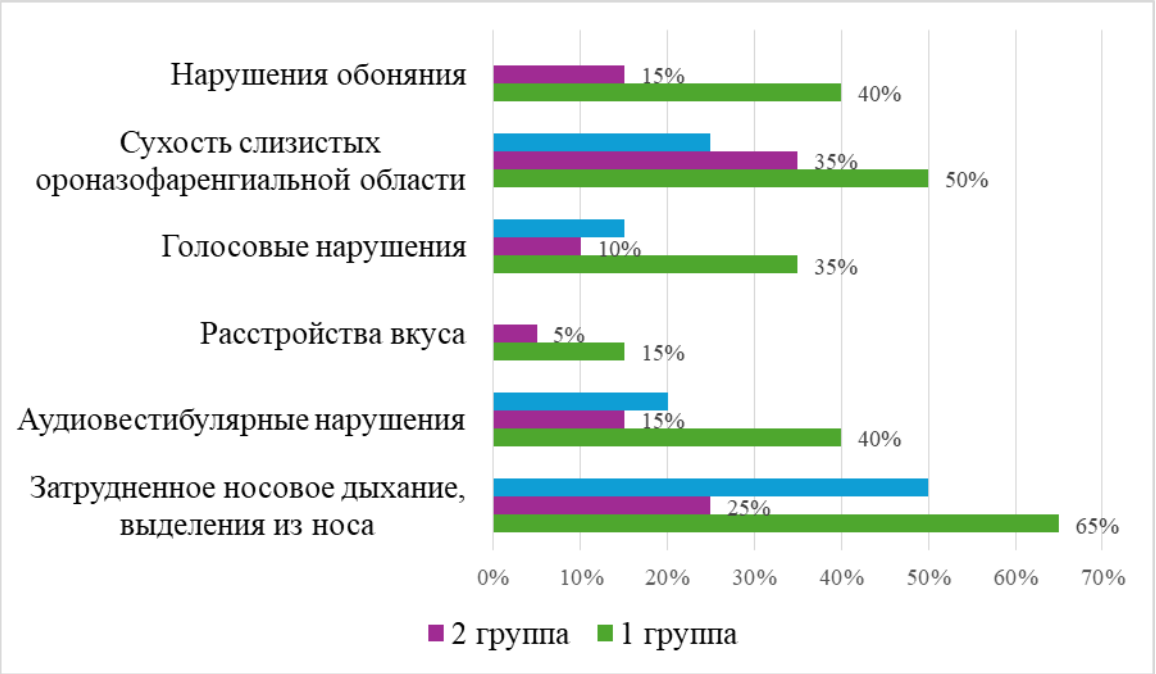


Рисунок 92 – Жалобы пациентов трех групп обследования

Оказалось, что наибольшее количество жалоб предъявляли пациенты, перенесшие коронавирусную инфекцию с развившейся патологией ЛОР-органов. Чаще это были жалобы на затруднение носового дыхания, выделения из носа и сухость слизистых оболочек ороназофарингеальной области, нарушение обоняния и вкуса.

Для оценки микрофлоры слизистых оболочек носа, зева и ротовой полости пациентов (до начала антибиотикотерапии в группах с ЛОР-инфекциями) у больных выделенных групп исследовали общее количество факультативно-анаэробной микрофлоры и наличие условно-патогенных микроорганизмов на слизистых оболочках.

При исследовании факультативно-анаэробной микрофлоры носа и зева реконвалесцентов рост бактериальной и грибковой флоры отмечался у всех больных, перенесших COVID-19, при этом было выявлено 6 культур (из грамотрицательных микроорганизмов – *Acinetobacter* spp., *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*. Грамположительная микрофлора была представлена штаммами *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*. А также *Candida albicans).* Чаще выявлялись такие микроорганизмы, как *S. aureus, Str. pneumonia, K. pneumonia и C. albicans*. Обращает на себя внимание то, что у реконвалесцентов с наличием острого синусита или фарингита в мазках из носовых пазух и зева преобладали *S. aureus* и *C. albicans*. У пациентов

3-й группы чаще выделялись *S. aureus* из слизистой оболочки носа и зева (Рисунок 93).

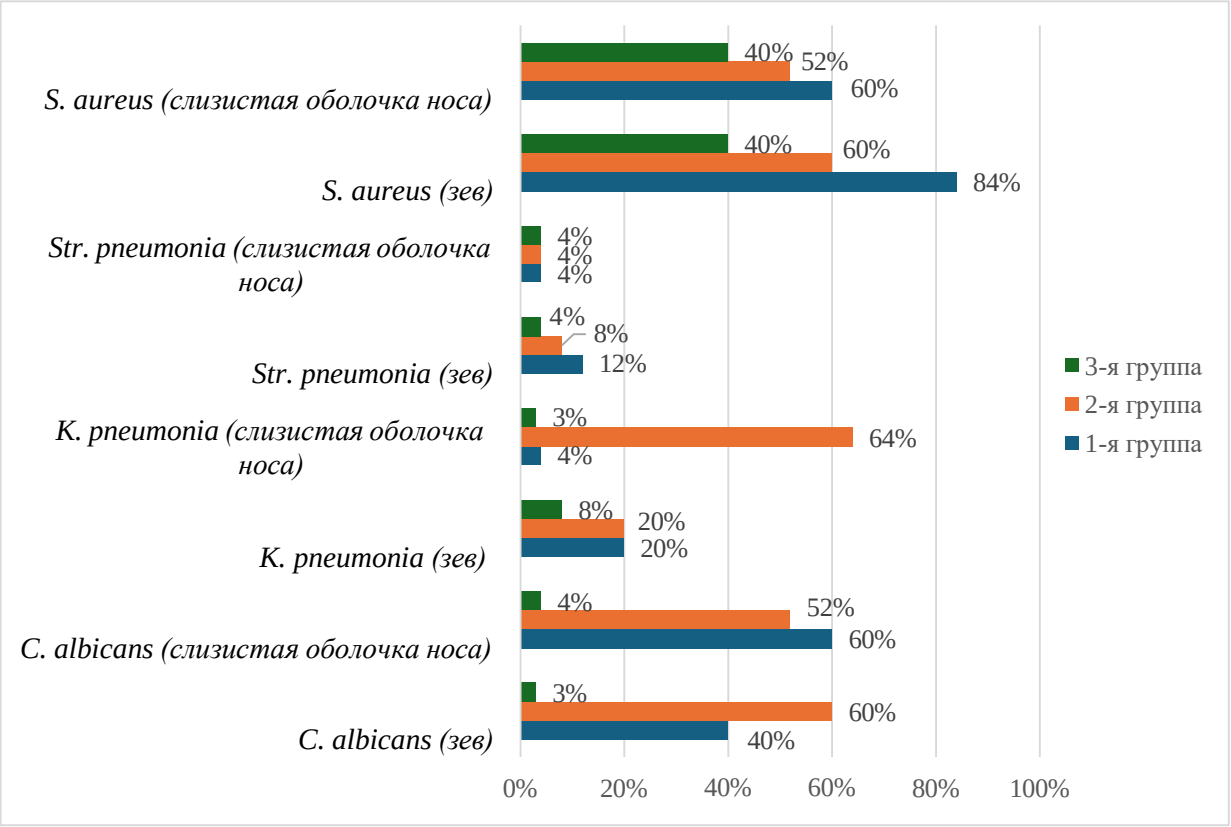


Рисунок 93 – Частота выявления патогенной и условно-патогенной микрофлоры на слизистых оболочках носа и зева у трех групп

Выявлена резистентность *K. oxytoca, E. cloacae* к цефалоспоринам III поколения, фторхинолонам, меропенему, полусинтетическим пенициллинам. Отмечалась чувствительность штаммов *C. albicans* к нистатину, в то время как к флуконазолу была резистентность. Была отмечена высокая чувствительность *S. aureus* и *Streptococcus* spp. к ванкомицину и линезолиду и резистентность к цефалоспоринам III поколения, фторхинолонам и меропенему.

Концентрация sIgA была исследована в смешанной слюне пациентов и фарингеальном соскобе. Смешанную слюну собирали утром, натощак, перед чисткой зубов, при пассивном слюноотделении.

Концентрация sIgA, как показатель гуморального муконазального иммунитета, была достоверно повышена по сравнению с нормой у пациентов 3-й группы, не перенесших COVID-19, но с острыми воспалительными заболеваниями ЛОР–

органов на момент обследования в слюне – 91,5 [85,3; 114,1] мкг/л, p < 0,001) и фарингеальном соскобе –16,0 [12,0; 18,1] мкг/л, p < 0,001) (Рисунки 94, 95).

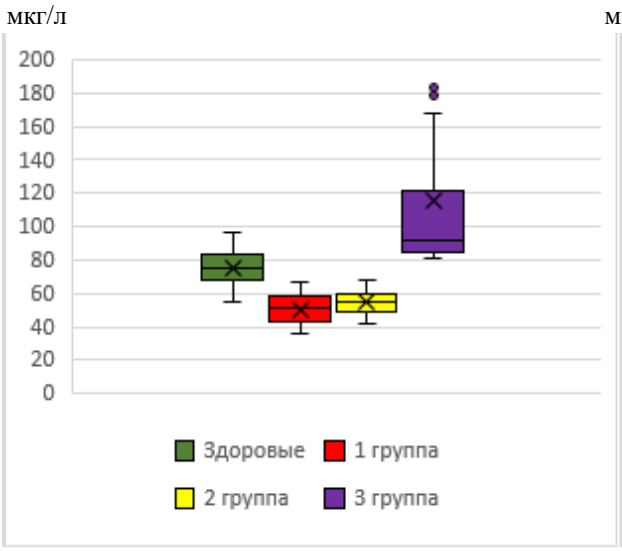


Рисунок 94 – Уровень sIgA (мкг/л) у пациентов трех групп в слюне

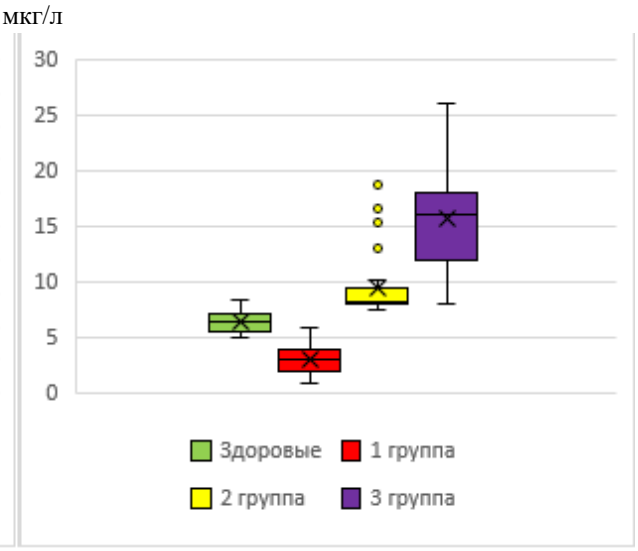


Рисунок 95 – Уровень sIgA (мкг/л) у пациентов трех групп в фарингеальном локусе

В группах, включавших пациентов с ПКС, независимо от наличия или отсутствия острой ЛОР-патологии, уровень sIgA в слюне и в фарингеальном соскобе оказался достоверно ниже или приближался к значениям у здоровых. Так, в 1-й группе пациентов уровень sIgA в слюне: 51,0 [43,8; 58,5] мкг/л, p < 0,001, p1 < 0,001, в фарингеальном соскобе – 3,0 [2,1; 4,0] мкг/л, p < 0,001. Во 2-й группе уровень sIgA в слюне 55,0 [49,3; 60,0] мкг/л, p < 0,001, p2 < 0,001, а в фарингеальном соскобе – 6,85 [6,0; 8,1] мкг/л, p > 0,05, p2 < 0,001. При этом p2 – достоверность различий по отношению к показателям 3-й группы.

Примечательно, что изученный показатель во всех исследованных средах был достоверно ниже показателей в группе больных, не имевших коронавирусную инфекцию COVID-19 в анамнезе.

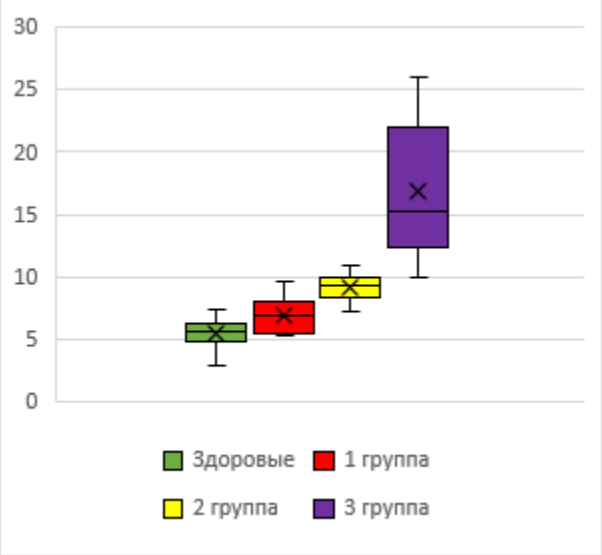


Рисунок 96 – Уровень ИЛ-1β на слизистой оболочке носовых пазух

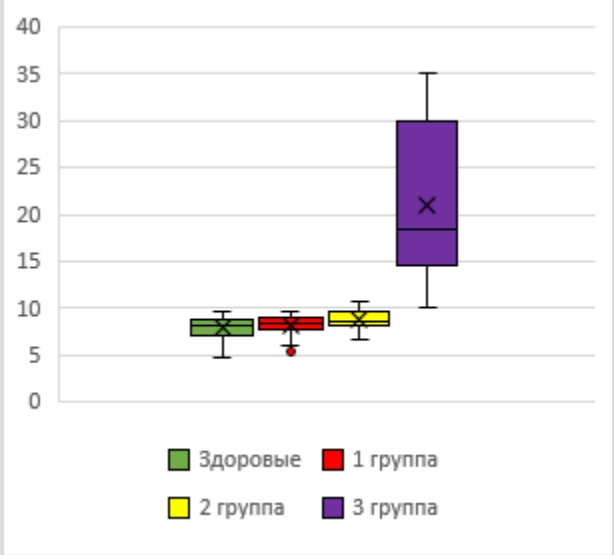


Рисунок 97 – Уровень ИЛ-1β на слизистой оболочке зева

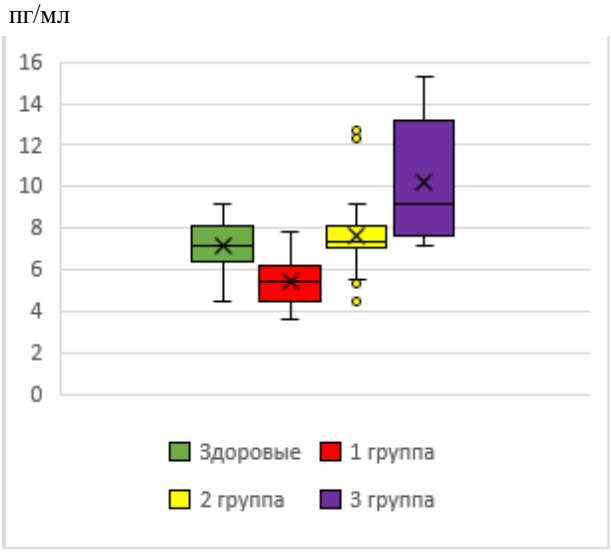


Рисунок 98 – Уровень ИЛ-10 (пг/мл) на слизистой оболочке носовых пазух

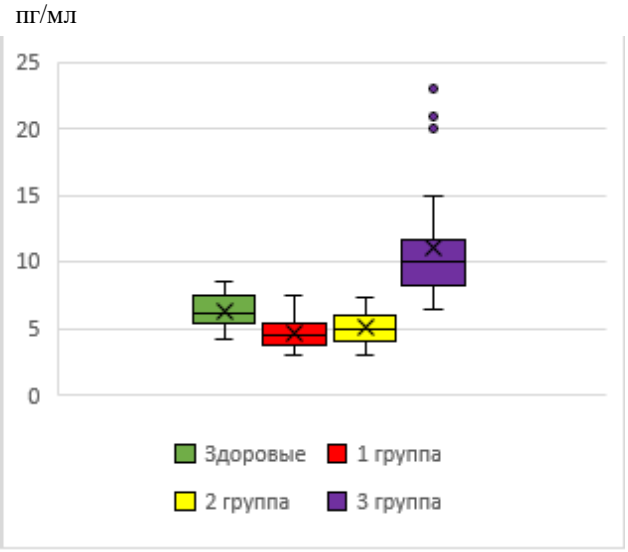


Рисунок 99 – Уровень ИЛ-10 (пг/мл) на слизистой оболочке зева

Для исследования уровня цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-10) на слизистых оболочках зева и носовых ходов (носовую полость в группах с острым верхнечелюстным синуситом в момент обследования предварительно промывали стерильным физраствором) использовали стерильные бумажные штифты (№ 9).

В результате проведенных исследований оказалось, что локальный показатель ИЛ-1β на слизистой оболочке носа в среднем имел незначительное повышение у пациентов с симптомами ПКС первых двух групп (пациенты 1-й группы: на слизистой оболочке носа – 6,8 [5,5; 8,0] пг/мл, $p < 0,05$, $p2 < 0,001$; пациенты 2-й

группы: на слизистой оболочке носа – 9,3 [8,4; 10,0] пг/мл, p < 0,05; p2 < 0,001. Полученные показатели были достоверно ниже показателей соответствующих проб у пациентов 3-й группы без симптомов ПКС с острыми воспалительными заболеваниями ЛОР-органов на момент обследования – 15,2 [12,4; 21,9] пг/мл, p < 0,001.

На слизистой оболочке зева уровень ИЛ-1β у первых двух групп в среднем не отличался от нормы, но был ниже этого показателя у пациентов 3-й группы. Так, в первой группе – 8,45 [7,7; 9,0] пг/мл, p > 0,05, p2 < 0,001, во второй – 8,6 [8,1; 9,5] пг/мл, p > 0,05, p2 < 0,001. У пациентов 3-й группы – 18,1 [14,6; 27,4] пг/мл, p < 0,001 (Рисунки 96, 97).

Уровень ИЛ-10 на слизистой оболочке носовых пазух и зева у пациентов двух первых групп был ниже нормальных показателей и ниже этих показателей у пациентов 3-й группы. В 1-й группе уровень ИЛ-10 на слизистой оболочке носа – 5,4 [4,5; 6,0] пг/мл, p < 0,001, p2 < 0,001, на слизистой оболочке зева – 4,5 [3,8; 5,4] пг/мл, p < 0,001, p2 < 0,001. Во 2-й группе уровень ИЛ-10 на слизистой оболочке носа – 5,3 [4,45; 6,0] пг/мл, p < 0,001, p2 < 0,001, на слизистой оболочке зева – 5,1 [4,3; 6,1] пг/мл, p < 0,001, p2 < 0,001. У пациентов 3-й группы этот показатель на слизистой оболочке носа – 9,1 [8,0; 13,1] пг/мл, p < 0,001, на слизистой оболочке зева – 9,7 [8,2; 11,5] пг/мл, p < 0,001 (Рисунки 98, 99).

При оценке местного врожденного иммунитета также оценивали содержание в слюне лизоцима у пациентов трех групп.

Лизоцим представляет собой мурамидазу, которая действует на пептидогликановую стенку грамположительных бактерий, вызывая гибель клеток. Он играет важную роль во врожденном иммунитете и присутствует в крови, внешней жидкости, а также в лизосомальных гранулах фагоцитов [294].

Лизоцим продуцируется эпителием и является основным компонентом гранул нейтрофилов, которые могут быть задействованы при остром воспалении слизистых оболочек, является молекулой врожденного иммунитета, оказывает противовирусное действие в отношении различных вирусов [51].

Некоторые авторы отмечают, что лактоферрин, лизоцим, пероксидаза и т. д. в слюне могут действовать как общая иммунологическая защита от инфекции SARS–CoV-2 [294].

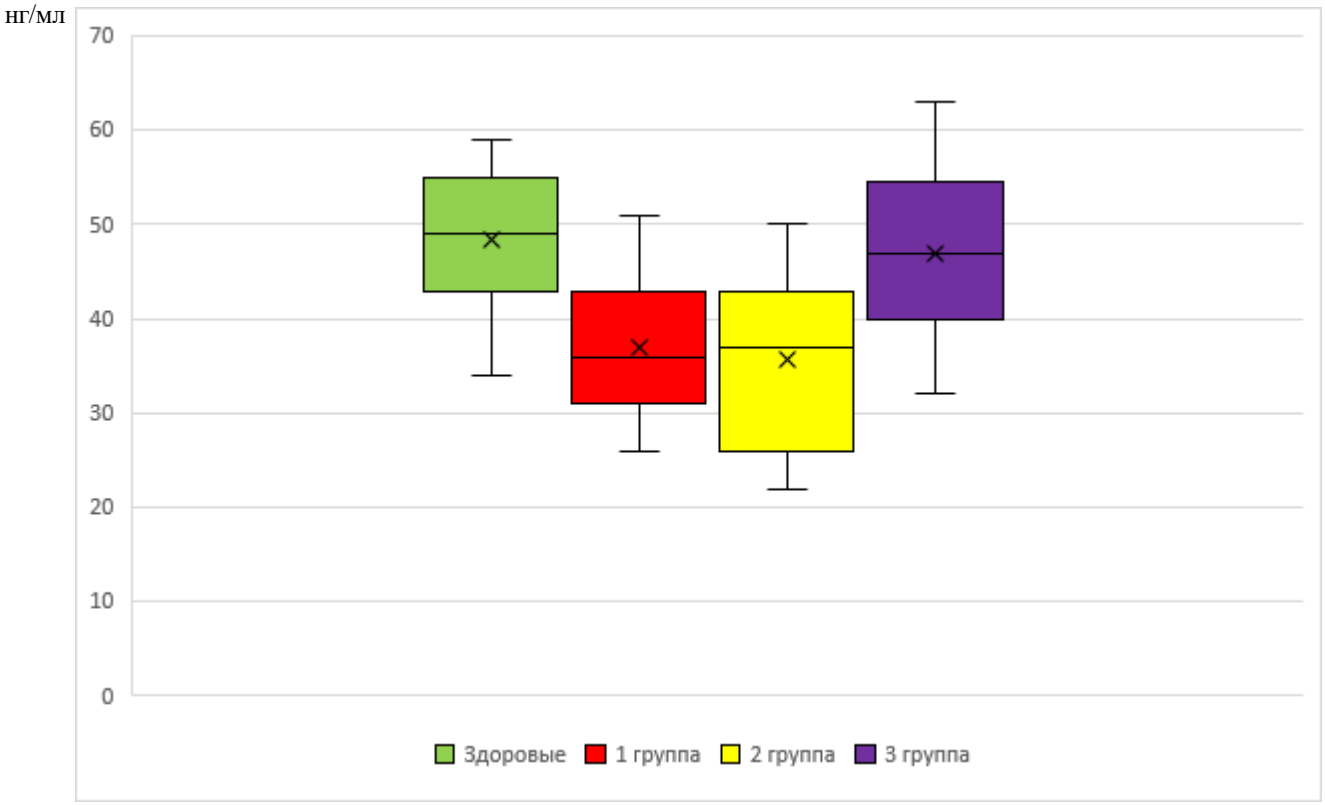


Рисунок 100 – Содержание лизоцима (нг/мл) в слюне пациентов обследованных групп

В результате проведенных нами исследований было обнаружено, что в группе больных с острыми заболеваниями ЛОР-органов без перенесенного COVID-19 в анамнезе изученный показатель не имел в среднем достоверных отли-чий от показателя у здоровых – 46,5 [40,0; 53,3] нг/мл, $p > 0,05$ против 50,0 [44,1; 55,5] нг/мл у здоровых, а у пациентов 1-й и 2-й групп с симптомами ПКС получен-ные данные оказались в среднем достоверно ниже, чем у здоровых и у пациентов 3-й группы – 36,5 [31,5; 42,5] нг/мл, $p < 0,05$, $p2 < 0,05$ у больных 1-й группы и 37,5 [26,5; 43,0] нг/мл, $p < 0,05$, $p2 < 0,05$ у больных 2-й группы (Рисунок 100).

Резюме. Итак, ПКС – патологическое состояние после коронавирусной ин-фекции, вызванной SARS-COV-2, которое может сопровождаться различной симп-томатикой. Среди основных проявлений ПКС достаточно часто регистрируют и ЛОР-инфекции в виде острых или затяжных форм поражения слизистых оболочек. По данным литературы, достаточно часто пациенты, перенесшие COVID-19, имеют различные гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов рецидивирующего

характера, в связи с чем актуальным является исследование причин несостоятельности защитного потенциала верхних дыхательных путей, слизистых оболочек ороназофарингеальной области [63]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у реконвалесцентов с ПКС могут оставаться жалобы на нарушение обоняния, вкуса, дисфонию, шум в ушах. Однако наиболее часто пациенты 1-й и 2-й групп жаловались на сухость слизистых оболочек. 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. Одной из возможных причин снижения мукоцилиарного клиренса, помимо прямого повреждающего действия вируса и воспаления, является длительная кислородная поддержка больных. Подобный эффект был описан ранее в ряде работ. Микрофлора слизистых оболочек носа, зева, полости рта является потенциальным источником эндогенного инфицирования и показателем иммунологического состояния организма, в связи с чем актуально изучение качественного и количественного состава факультативно-анаэробной микрофлоры слизистых оболочек зева и полости рта у пациентов исследованных групп. Полученные 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 литературные данные о длительно сохраняющемся состоянии дисбиоза у пациентов с ПКС, что приводит к высокому риску развития ЛОР-патологии. Основным иммуноглобулином в гуморальной защите слизистых оболочек является sIgA. Предположительно назальные антитела играют ключевую роль в нейтрализации вирусов и обеспечивают в целом противомикробный иммунитет, влияя на микробиом слизистых оболочек. 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.

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. 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. Возможно, причинами подобного иммунодефицитного состояния слизистых оболочек являются последствия применения иммуносупрессивной терапии в остром периоде COVID-19, что требует дальнейшего изучения.

Имеются довольно разноречивые данные о содержании лизоцима в слюне больных COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции у больных ЛОР-заболеваниями. Так, одни авторы не находят отличий содержания лизоцима в

слюне больных и здоровых [294; 208], другие же авторы отмечают снижение содержания этого фермента у больных ковидом и при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов [45; 67]. В нашем исследовании у пациентов первых двух групп, имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19, было обнаружено снижение уровня лизоцима в слюне.

Таким образом, полученные результаты обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-Cov-2 с формированием ПКС, свидетельствуют о наличии локального иммунодефицитного состояния. Выявленные особенности микробиологического и локального иммунологического состояния слизистых оболочек ороназофарингеальной области актуализируют постановку задачи более тщательного мониторинга состояния больных с ПКС и подбора эффективных мер профилактики развития осложнений в данной группе пациентов.

4.5. Локальный иммунный статус пародонта пациентов с постковидным синдромом

По данным некоторых авторов, у 49,4% пациентов с тяжелым течением COVID-19 развился пародонтит тяжелой степени [99].

Было обнаружено, что пародонтопатогенная микрофлора может влиять на инфекционность SARS-CoV-2. *Fusobacterium nucleatum* повышает экспрессию АПФ-2 в эпителиальных клетках легких A549, тем самым ускоряя развитие COVID-19 [83; 118].

С другой стороны, пациенты с заболеваниями пародонта более уязвимы к инвазии SARS-CoV-2 [120]. Вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в жидкости десневой борозды примерно у 63,64% пациентов с COVID-19. Этот вирус может распространяться через капилляры тканей пародонта, способствуя системному инфицированию [118].

Более того, пародонтопатогенная микрофлора может быть обнаружена в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с COVID-19 и некоторые исследования показали, что данные патогены могут ухудшать симптомы пневмонии или приводить к повышению уровня системных воспалительных цитокинов [179].

Однако точные процессы, посредством которых заболевание пародонта влияет на тяжесть течения COVID-19, пока неясны. Пародонтит занимает лидирующее положение среди наиболее часто встречающихся стоматологических заболеваний, уступая лишь кариозной патологии на территории Российской Федерации и в других странах [17; 21; 264; 265].

Все вышеизложенное делает актуальным определение клинических и патогенетических особенностей пародонтита у пациентов в остром периоде COVID-19 и в периоде реконвалесценции. В связи с этим были изучены особенности цитокинового, свободнорадикального статуса пародонта и локального уровня ММП-8 у пациентов со средней степенью тяжести пародонтита, возникшего после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Были обследованы 35 реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 (20 женщин, 15 мужчин от 29 до 65 лет) с развившимся ПКС с явлениями пародонтита. Выявленные больные с пародонтитом были консультированы врачами-пародонтологами Северо-Кавказского научно-практического Центра стоматологии. Группой сравнения стали пациенты Северо-Кавказского научно-практического Центра стоматологии 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). Все больные переносили пародонтит в среднетяжелой форме. 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.

Диагноз пародонтита устанавливали на основании совокупности жалоб пациента, анамнеза и данных клинического и рентгенологического обследования. Для регистрации результатов клинического исследования была разработана карта,

включающая все выбранные диагностические критерии с учетом глубины пародонтальных карманов, подвижности зубов и рентгенограммы.

Оценку состояния тканей пародонта врач-пародонтолог определял по клиническим индексам: индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта (CPITN) и папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (PMA).

Для оценки CPITN использовался специальный градуированный пародонтальный зонд.

Оценка индекса CPITN производилась согласно следующим критериям: 0 – отсутствие признаков заболевания; 1 – кровоточивость после зондирования, десневой край слегка воспален; 2 – над- и поддесневой камень, десневая бороздка до 3 мм; 3 – патологический зубодесневой карман 4–5 мм; 4 – патологический зубодесневой карман 6 мм и более.

Для оценки тяжести пародонтита использовали PMA. Оценку PMA проводили по следующей системе: 0 – отсутствие воспаления; 1 – воспаление только десневого сосочка; 2 – воспаление маргинального края десны; 3 – воспаление маргинальной и альвеолярной десны.

Оценочные критерии индекса PMA: 30% и менее – легкая степень тяжести гингивита; 31–60% – средняя степень тяжести; 61% и выше – тяжелая степень. Материал для исследования (содержимое пародонтального кармана) собирался натощак в области наиболее выраженного воспаления. Место сбора материала выбиралось врачом-стоматологом – пародонтологом. Содержимое пародонтального кармана собирали с помощью стерильных эндодонтических бумажных штифтов, от одного пациента брали две пробы.

По данным анамнеза, собранного у пациентов, и осмотра врачом-пародонтологом, все пациенты с пародонтитом жаловались на кровоточивость десен (47 человек, 85,5%), зуд, жжение десен, боль во время приема твердой пищи.

Таблица 42 – Характеристика групп обследованных пациентов с пародонтитом

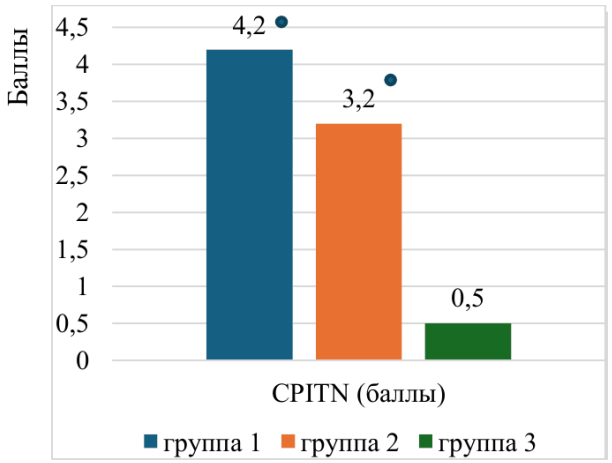
Группа	*Кол-во чел. (м/ж)*	*Возраст, лет*
Группа 1 – пациенты с пародонтитом средней степени тяжести после перенесенного ковида	35 (20/15)	29–65
Группа 2 – пациенты с пародонтитом средней степени тяжести, без ковида в анамнезе (группа сравнения)	35 (19/16)	30–63
Контрольная группа	25 (15/10)	30–64

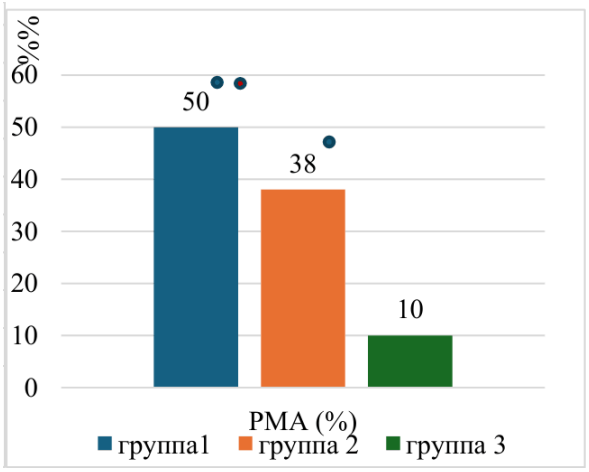
В группе больных с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 в анамнезе галитоз (неприятный запах изо рта) выявился в остром периоде у 11 (36,6%) пациентов и увеличился до 17 (56,7%) в периоде реконвалесценции.

Объективные показатели состояния пародонта по клиническим индексам CPITN и PMA представлены в Таблице 43, Рисунках 101 и 102. Как видно из представленных данных, наблюдалось достоверное повышение CPITN и PMA у пациентов с пародонтитом после COVID-19 по сравнению с больными второй группы ($p < 0,05$).

Таблица 43 – Стоматологические индексы CPITN, PMA у групп пациентов с пародонтитом

Группа обследованных	*Количество больных*	*Изученный показатель*	
		CPITN, баллы	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.			





Примечание – ● – $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых; ● – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

Рисунок 101 – Значения CPITN (баллы) у пациентов трех групп

Рисунок 102 – Значения PMA (%) у пациентов трех групп

Анализируя локальный интерлейкиновый статус, мы обнаружили значительное изменение изученной группы цитокинов у обследованных пациентов по сравнению с показателями контрольной группы.

Так, анализ полученных данных выявил достоверное повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6) в среднем в обеих группах обследованных пациентов относительно нормальных показателей независимо от наличия ранее перенесенного COVID-19 в анамнезе. При этом, уровень ИЛ-6 в 1-й группе оказался в среднем достоверно выше, чем у 2-й группы больных. Уровень ИЛ-1β в среднем достоверно не отличался в группах относительно наличия перенесенной новой коронавирусной инфекции в анамнезе (Таблица 44).

Таблица 44 – Интерлейкиновый статус пародонта у пациентов с пародонтитом (пг/мл)

Группа обследованных	*n*	*Изученный показатель ME [Q1; Q3]*		
		ИЛ-1β	ИЛ-6	ИЛ-10
Группа 1	35	50 [46; 53][1]	51 [48;54][1,2]	3 [2;4][1]
Группа 2 (группа сравнения)	35	47 [42; 52][1]	34[31; 41][1]	2 [1; 3][1]
Контрольная группа	25	10 [9; 12]	5 [4; 6]	12[10; 15]

Примечание – [1] – $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых; [2] – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

Вместе с тем, уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 был достоверно ниже этого показателя здоровых в обеих группа, но не зависел от наличия COVID-19 в анамнезе (Таблица 44).

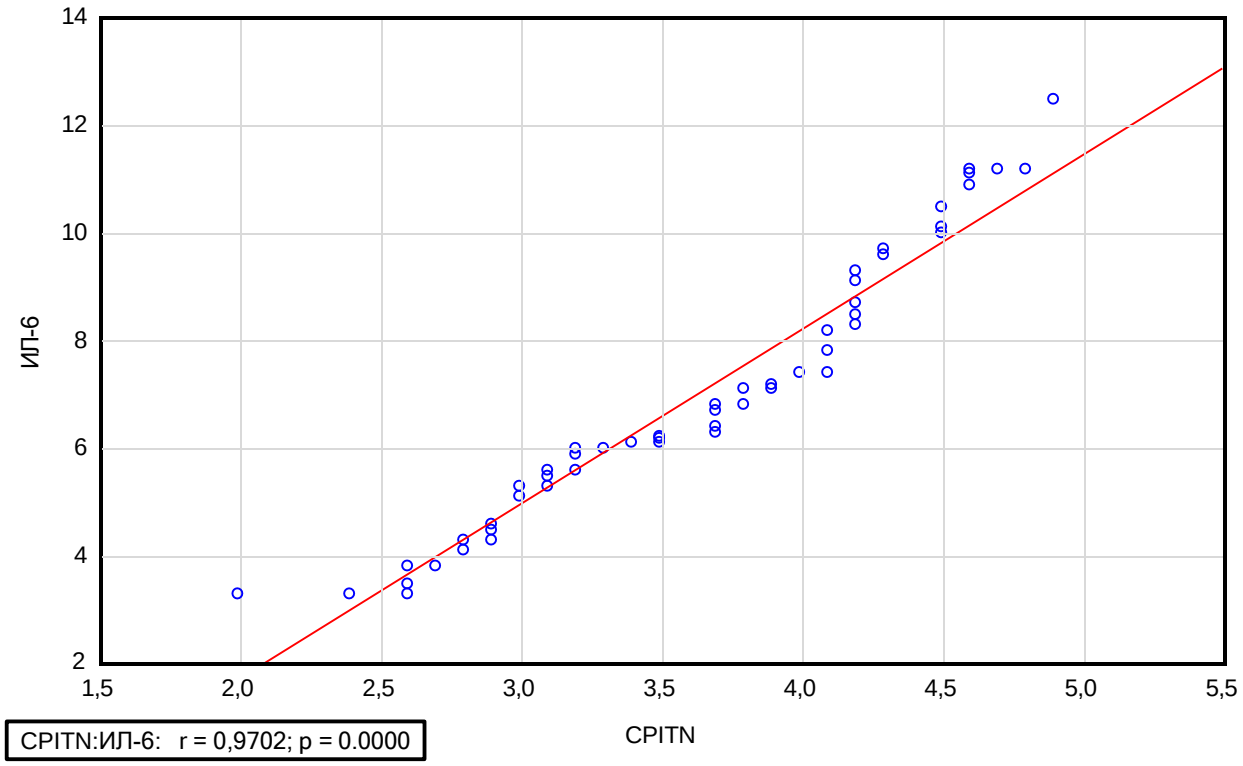


Рисунок 103 – Диаграмма рассеяния и корреляционный анализ (r) между ИЛ-6 и CPITN у пациентов с пародонтитом на фоне ПКС

Как показывает диаграмма рассеяния и корреляционный анализ (r) между уровнем ИЛ-6 и CPITN существует сильная, статистически значимая положительная корреляция (коэффициент Пирсона r = 0,9702 – очень высокая положительная корреляция) (Рисунок 103). Это означает, что тяжесть состояния пародонта (по CPITN) прямо связана с интенсивностью воспалительного ответа (по уровню ИЛ-6) при ПКС.

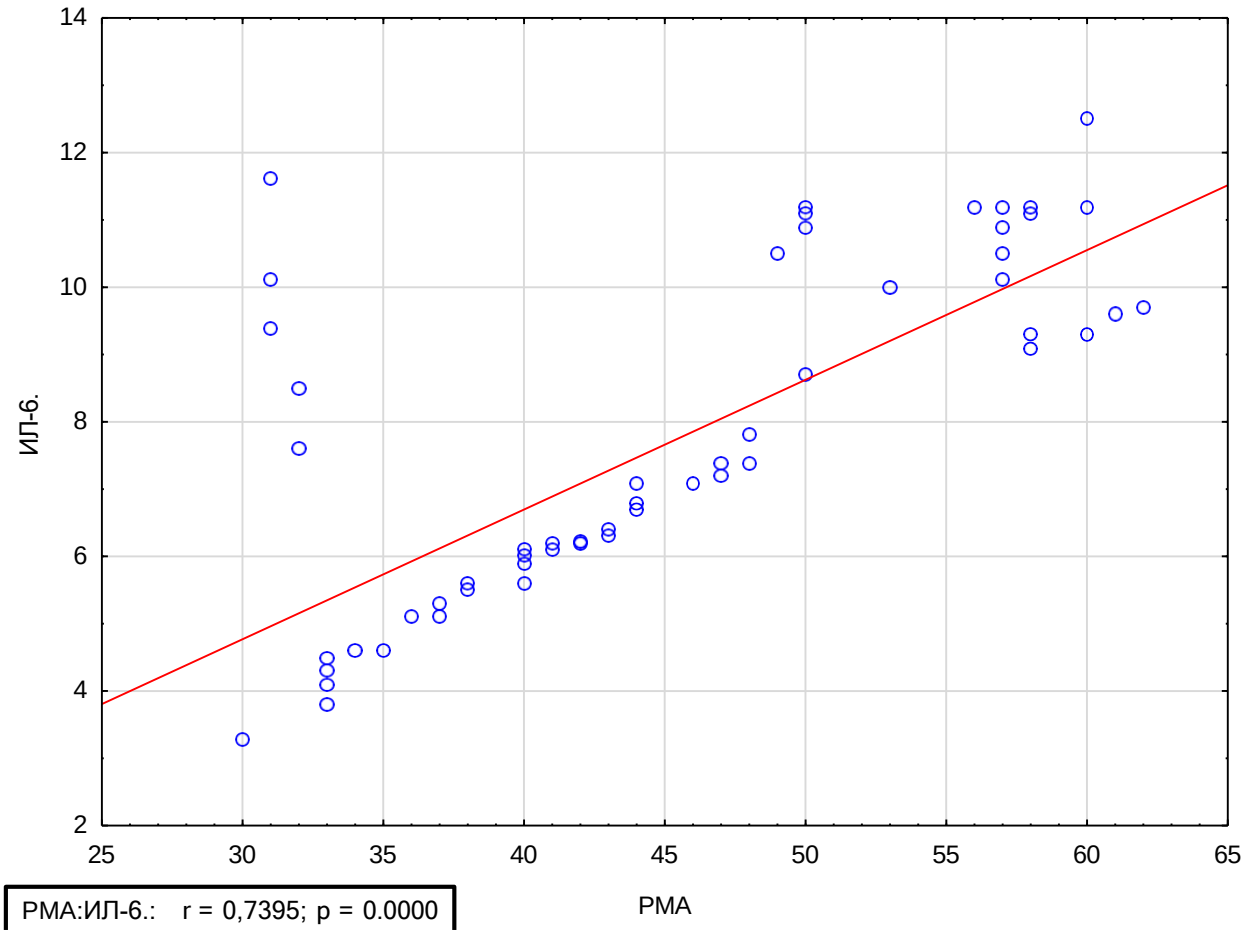


Рисунок 104 – Диаграмма рассеяния и корреляционный анализ (r) между ИЛ-6 и PMA у пациентов с пародонтитом на фоне ПКС

Исходя из диаграммы рассеяния и корреляционного анализа можно сделать вывод, что между PMA и уровнем ИЛ-6 у пациентов с пародонтитом на фоне ПКС существует умеренно-сильная положительная корреляция (r = 0,7395), которая статистически значима (p = 0,0000) (Рисунок 104). Повышение ИЛ-6 сопровождается ростом уровня PMA (воспалительных изменении в пародонте), что подтверждает наличие системного воспалительного ответа.

При исследовании нитрат-нитритов пародонта (Таблица 45) обнаружено повышение процессов нитроксильного окисления у пациентов с пародонтитом, развившемся после новой коронавирусной инфекции, этот показатель оказался достоверно выше, чем у здоровых и у больных 2-й группы. Показатель АОА оказался ниже в обеих группах по сравнению с группой здоровых и не имел достоверных различий между 1-й и 2-й группами.

Таблица 45 – Нитрат-нитриты (ммол/л), АОА пародонта) (%), ММП-8 (пг/мл) у пациентов с пародонтитом

Группа обследованных	*n*	*ME [Q1; Q3]*		
		Нитрат-нитриты, ммол/л	АОА, %	ММР-8, пг/мл
Группа 1	35	39 [32;44][1,2]	3 [2;5][1]	350 [330;381][1,2]
Группа 2 (группа сравнения)	35	27 [23;31][1]	4 [3;6][1]	220 [184;252][1]
Контрольная группа	25	9 [7;10]	7 [5;10]	120 [102;146]
Примечание – [1] – $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых; [2] – $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.				

ММР-8 играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах резорбции и ремоделирования костной ткани. ММР-8 синтезируется дифференцированными гранулоцитами в костном мозге и накапливается в специфических гранулах циркулирующих нейтрофилов. Другими источниками ММР-8 являются клетки эпителия десневой борозды, фибробласты десны и периодонтальной связки, моноциты, макрофаги, плазматические клетки [155; 238]. Известно, что ММР-8 играет важную роль в разрушении тканей при пародонтите. Фермент считают основной коллагеназой при хроническом пародонтите [83; 156].

Показатели ММР-8 у пациентов в первых двух группах оказались значительно выше этих показателей здоровых ($p < 0,05$). Установлена достоверная разница по концентрациям ММР-8 между первой и второй группами: у больных с COVID-19 в анамнезе уровень ММР-8 оказался в среднем выше, чем в группе больных пародонтитом без COVID-19 в анамнезе.

При помощи логистической регрессии построили модель связи различных изученных факторов у реконвалесцентов COVID-19 с пародонтитом с наличием ПКС.

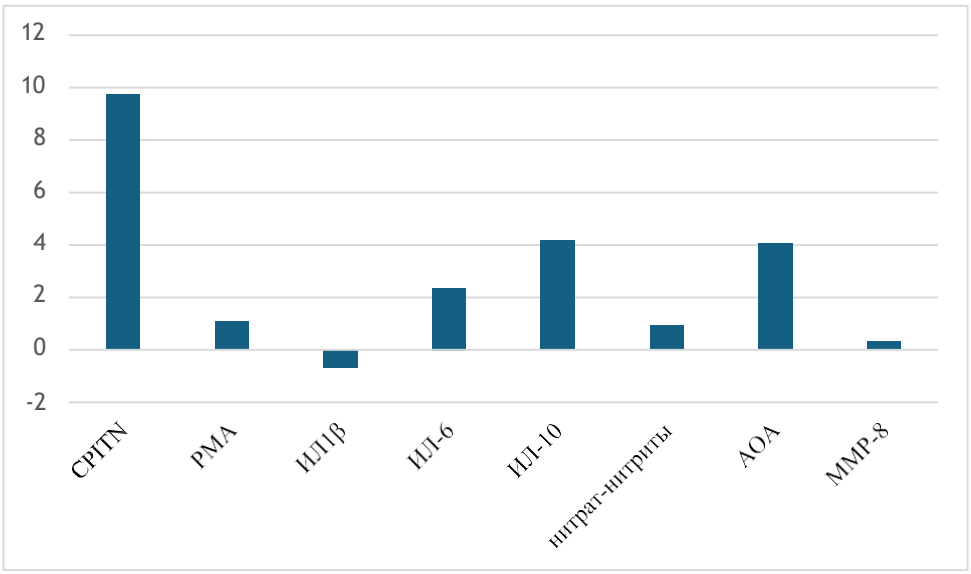


Рисунок 105 – Модель логистической регрессии у пациентов с пародонтитом связи различных изученных факторов с ПКС

Метод логистической регрессии позволил сделать выводы о положительной связи таких показателей, как CPITN, ИЛ-6, ИЛ-10, AOA с наличием ПКС у реконвалесцентов с пародонтитом (Рисунок 105).

Резюме. Таким образом, в периоде реконвалесценции у многих пациентов с ПКС сохранились жалобы на зуд, боль во время приема твердой пищи, галитоз, были выявлены объективные признаки воспаления пародонта, в 1-й группе достоверно повышены CPITN и PMA относительно здоровых и пациентов с пародонтитом без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе ($p < 0,05$). 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. Цитокиновый шторм при тяжелом течении COVID-19 имеет сходство с профилем экспрессии цитокинов при пародонтите, что также предполагает возможную связь между заболеваниями пародонта, инфекцией COVID-19 и ее осложнениями. Биологическим маркером, обусловливающим тяжесть воспаления пародонта и риски поражения сердечно-сосудистой системы, является 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-й 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 антиоксидантная активность пародонта была снижена у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями десен, что было более выражено в группе реконвалесцентов с COVID-19 в анамнезе.

Итак, пародонтит после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 имеет свои клинико-лабораторные особенности. Достоверно повышенные CPITN и PMA, а также значения ММР-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.

Найдена статистически значимая ($p < 0,001$) положительная корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и CPITN ($r = 0,9702$) и уровнем ИЛ-6 и PMA ($r = 0,7395$), что означает зависимость тяжести пародонтита с интенсивностью воспалительного ответа.

При помощи логистической регрессии построили модель связи различных изученных факторов у реконвалесцентов COVID-19 с пародонтитом с наличием ПКС.

Метод логистической регрессии позволил сделать выводы о положительной связи таких показателей, как CPITN, ИЛ-6, ИЛ-10, АОА с наличием ПКС у реконвалесцентов с пародонтитом.

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

Комплекс патогенетических механизмов, вызванных вирусом SARSCoV-2, приводит к затяжному поражению различных органов или систем организма человека, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосудистую систему, что было задокументировано даже у пациентов с легким течением COVID-19 [62; 133; 158; 314].

Функциональные изменения в контексте психосоматических нарушений у пациентов с ПКС встречаются в большей степени, чем серьезные (неврологические) нарушения. Характерны синдром хронической усталости, ментальная утомляемость, то есть определенные когнитивные нарушения, «мозговой туман», нарушение сосредоточенности, концентрации внимания, нарушение памяти у некоторых пациентов. Вышеперечисленные жалобы отмечаются как у пожилых людей, так и у молодых и трудоспособных. Ряд пациентов отмечают мышечную слабость, повышенную физическую утомляемость [122]. Появляется все больше данных, что подобное длительное восстановление и нарушение психосоматического состояния пациентов при COVID-19 связано с цитокин-опосредованной системной реакцией организма, оксидативным стрессом. Иммунологическая реакция, вызванная SARS-CoV-2, вовлекает многочисленные цитокины, преимущественно провоспалительной группы, влияющие на состояние ЦНС [229].

Нарушение психоэмоционального состояния пациентов в остром периоде COVID-19 и периоде реконвалесценции является результатом стресса, который испытывает организм, и такие показатели как катехоламины, включая адреналин (E), норадреналин (NE) и дофамин (DA) могут реагировать на него [291].

Ванилилминдалевая кислота (VMA) относится к продуктам метаболизма норадреналина и адреналина вследствие их окислительного дезаминирования и метилирования, а гомованилиновая кислота (HVA) – к продуктам метаболизма дофамина и представляет собой продукт оксиметилирования и окислительного дезаминирования дофамина.

5-гидроксииндолуксусная кислота (5-HIAA) – метаболит серотонина.

Все эти метаболиты определяют в суточной моче.

Были обследованы реконвалесценты COVID-19, обратившиеся за помощью по поводу сохраняющихся после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 симптоматики в консультативное отделение ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора с апреля 2023 г. по май 2024 г. в период более 12 недель от начала острого периода заболевания. В основную группу вошли 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, ИМТ, вакцинальному статусу. Доля пациентов с сопутствующей патологией, аллергическими заболеваниями, курящих не имела достоверных различий в двух группах.

Обследование пациентов включало врачебный осмотр с заполнением индивидуальной регистрационной карты пациента, измерение антропологических показателей, АД, анкетирование для оценки КЖ и тестирование на когнитивные нарушения с помощью валидированной шкалы MoCA. Кроме того, пациенты проходили лабораторное обследование, которое включало показатели гемостаза – коагулограмму (МНО, АЧТВ, тромбиновое время, протромбин по Квику, фибриноген) с определением уровней Д-димера и Р-селектина и исследование суточной мочи с определением уровня адреналина, норадреналина, дофамина и их метаболитов (VMA, HVA и 5-HIAA).

Когнитивные нарушения в структуре постковидных жалоб у обследованных пациентов встречались наиболее часто. Наличие хотя бы одного симптома (нарушение концентрации внимания, памяти, «мозговой туман», заторможенность) отмечали 88,3% опрошенных.

В основной группе показатели тревоги и депрессии (тест Спилбергера – Ханина, шкала депрессии Бека, госпитальная шкала тревоги и депрессии [HADS]) были значимо выше. По результатам лабораторных методов исследования в основ-

ной группе медиана уровня адреналина в суточной моче была выше ($p < 0,05$). Статистически значимой разницы при исследовании показателей гемостаза между двумя группами выявлено не было (Таблица 46, Рисунок 106).

Таблица 46 – Уровень катехоламинов в моче у обследованных больных, Me [Q1: Q3]

Показатель (единица измерения)	*Группа*		*p*
	Основная (n = 60)	Контрольная (n = 30)	
P-селектин (нг/мл)	111,25 [84,65; 133,67]	120,50 [90,65; 163,97]	0,336
E (мкг/сут)	9,25 [5,78; 13,55]	6,40 [3,90; 9,90]	0,026*
NE (мкг/сут)	40,85 [31,78; 64,12]	42,25 [28,78; 65,55]	0,837
DA (мкг/сут)	247,75 [198,52; 327,42]	249,20 [222,55; 335,50]	0,710
HVA (мг/сут)	3,08 [2,39; 4,21]	3,19 [2,12; 4,48]	0,901
VMA (мг/сут)	3,09 [2,38; 3,90]	3,32 [2,07; 4,50]	0,881
5-HIAA (мг/сут)	2,94 [2,45; 4,34]	3,07 [2,04; 4,18]	0,439
Диурез (мл)	1835,00 [1387,50; 2300,00]	1560,0 [1122,50; 2137,50]	0,234
Соотношение NE/E	4,78 [3,02; 9,95]	7,86 [4,79; 10,68]	0,092
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

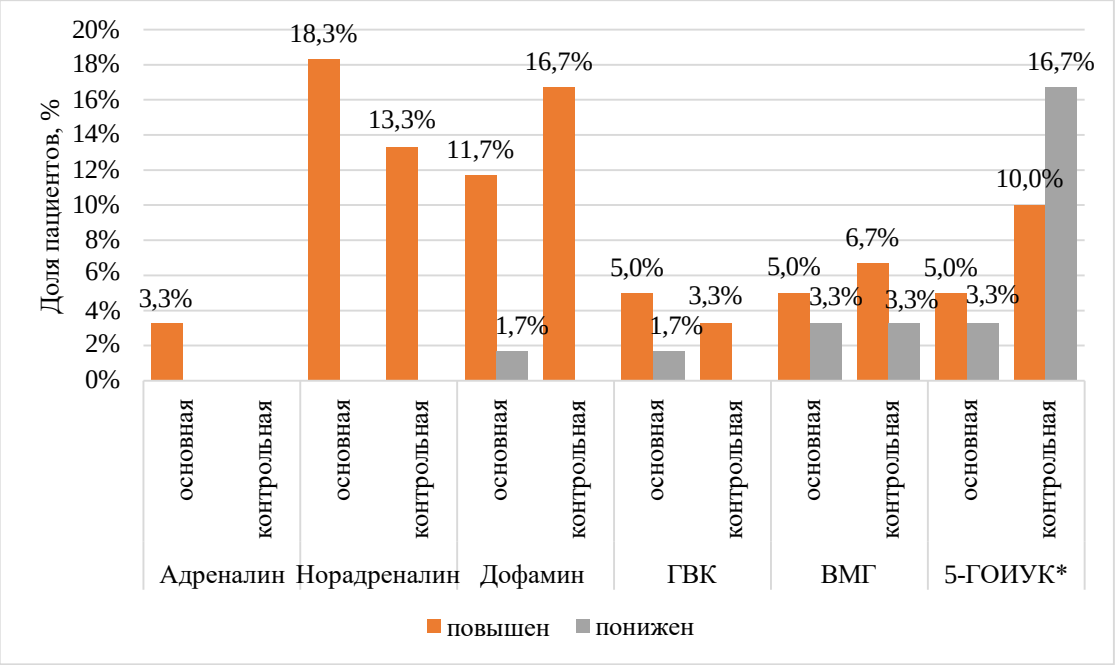


Рисунок 106 – Результаты лабораторных исследований в соответствии с референсными значениями

Психоэмоциональные расстройства чаще всего характеризуют проявления ПКС, а катехоламины, включая E, NE и DA, связаны с реакцией на стрессовые состояния [291]. Поэтому их уровень может быть связан с наличием и степенью выраженности психоэмоциональных нарушений у реконвалесцентов с ПКС. Этим определилось изучение нами уровня катехоламинов у реконвалесцентов COVID-19 с ПКС.

При оценке результатов лабораторных исследований в соответствии с референсными значениями, изменения уровня катехоламинов были выявлены в большей степени у пациентов основной группы, чаще в сторону повышения показателей (за исключением 5-HIAA). В отношении 5-HIAA, которая является метаболитом серотонина, изменения регистрировались чаще у пациентов из контрольной группы. Сдвиги были разнонаправленными с тенденцией к понижению. Данная особенность требует дальнейшего наблюдения за пациентами для интерпретации выявленных изменений. Однако у реконвалесцентов с ПКС достоверно повышался лишь уровень адреналина в суточной моче, ($p = 0,025$) (Таблица 46, Рисунок 106).

В основной группе показатели тревоги и депрессии, оцененные по валидированным шкалам, были выше (Рисунок 107). При оценке по MoCA снижение показателя чаще наблюдалось у пациентов с ПКС (Таблицы 47, 48).

Таблица 47 – Результаты тестирования пациентов, Me [Me [Q1:Q3]

Показатель	*Группа*		*p*
	Основная (n = 60)	Контрольная (n = 30)	
MoCA	27,00 [25,00; 29,00]	27,50 [26,00; 29,00]	0,294
Ситуативная тревожность (тест Спилбергера – Ханина)	47,00 [39,75; 55,00]	42,00 [36,00; 49,25]	0,017*
Личностная тревожность (тест Спилбергера – Ханина)	50,50 [44,50; 55,00]	44,00 [39,25; 51,50]	0,025*
Шкала Бека	10,00 [4,00; 14,00]	3,00 [0,25; 7,75]	< 0,001*
HADS	14,00 [7,00; 18,00]	8,00 [5,00; 11,00]	0,003*
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).			

Таблица 48 – Оценка показателей анкетирования по шкалам, абс. (%)

Шкалы	*Категории*	*Группа*		*p*
		основная	контрольная	
МоСА	снижен	18 (30,0%)	3 (10,0%)	0,034*
	норма	42 (70,0%)	27 (90,0%)	
Ситуативная тревожность (тест Спилбергера – Ханина)	умеренная	23 (38,3%)	19 (63,3%)	0,021*
	низкая	0 (0,0%)	1 (3,3%)	
	высокая	37 (61,7%)	10 (33,3%)	
Личностная тревожность (тест Спилбергера – Ханина)	умеренная	14 (23,3%)	17 (56,7%)	0,007*
	высокая	45 (75,0%)	13 (43,3%)	
	низкая	1 (1,7%)	0 (0,0%)	
Шкала депрессии Бека	легкая	24 (40,0%)	2 (6,7%)	< 0,001*
	отсутствие	28 (46,7%)	27 (90,0%)	
	умеренная	6 (10,0%)	0 (0,0%)	
	явно выраженная	2 (3,3%)	1 (3,3%)	
HADS	клинически выраженная	39 (65,0%)	10 (33,3%)	0,012*
	норма	16 (26,7%)	13 (43,3%)	
	субклиническая	5 (8,3%)	7 (23,3%)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				

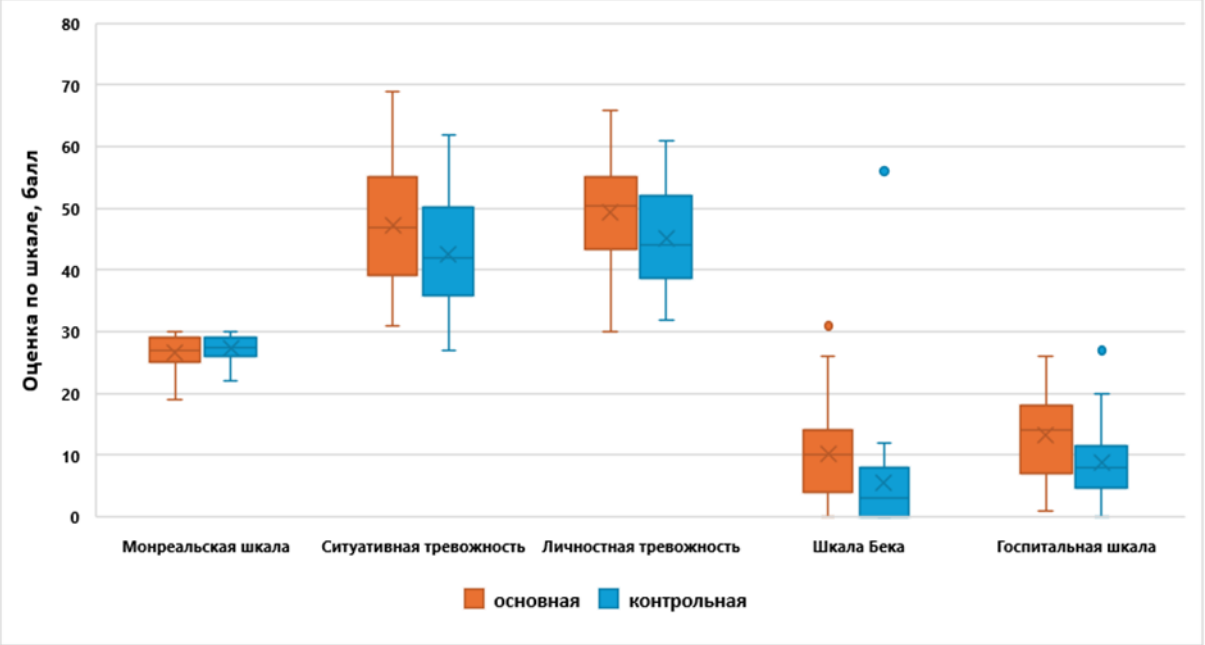


Рисунок 107 – Оценка анкетирования по шкалам

Был оценен вклад перенесенного COVID-19 в снижение КЖ (уровня здоровья) или работоспособности. У реконвалесцентов с ПКС отмечали существенное снижение КЖ у 32 (53,3%) пациентов и незначительное снижение у 23 (38,3%). Результаты опроса представлены на Рисунке 108.



Рисунок 108 – Снижение КЖ (уровня здоровья) или работоспособности

Резюме. Итак, по результатам лабораторных методов исследования 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, HADS), были значимо выше. При оценке по МоСА 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 по МоСА. 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.

4.7. Некоторые клинико-лабораторные предикторы развития постковидного синдрома

Итак, по мнению многих авторов, сохраняющиеся симптомы после ранней реконвалесценции и выписки больных из госпиталя можно расценивать как продолжающийся симптоматический COVID-19 при отсутствии виремии (long COVID) [147], а симптоматика после 12 недель от начала заболевания – ПКС [141; 220].

Особенностью коронавирусной инфекции COVID-19 является то, что период реконвалесценции может длиться довольно долго и требует разнообразных реабилитационных мероприятий.

У некоторых обследованных нами пациентов симптомы сохранялись до нескольких месяцев после выписки из стационара, часть больных продолжала предъявлять те же жалобы или одни жалобы уходили, но появлялись другие. Однако есть больные, у которых заболевание ограничивается острым периодом [4].

Несмотря на субъективную тяжесть проявлений, изменения в клинико-лабораторных показателях, не всегда можно определить прогноз развития ПКС. Не исключено, что при адекватной реабилитации восстановление нормального состояния организма у большинства пациентов возможно через 1–6 месяцев после заболевания. Течение ПКС после острой инфекции может иметь волнообразное течение с постепенным укорочением периодов плохого самочувствия, с последующим полным выздоровлением при адекватном проведении реабилитации [8; 270; 277].

Многие исследователи задаются вопросом: каковы же предикторы развития ПКС? Некоторые из них в качестве фактора риска отмечают низкий уровень защитных антител (SARS-CoV-2 IgG), аносмию, диарею в острый период заболевания [278], другие – пожилой возраст, повышенный ИМТ, женский пол [122].

А. В. Перетечикова с соавт. (2023) считают, что в качестве возможных предикторов формирования ПКС могут выступать: возраст старше 40 лет, среднетяжелое и тяжелое течение ковида, наличие рисков сердечно-сосудистой патологии, депрессия и повышенная личностная тревожность, более высокие показатели центральной сенситизации [66].

Однако для выявления роли изученных нами иммунных показателей в развитии ПКС, применили метод расчета OR. Брали 2 группы реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в периоде 12–13 недель от начала заболевания: с развившимся ПКС (38 человек) и без ПКС (38 человек). Оценивали изучаемые показатели в обеих группах и отмечали у скольких человек они оставались выше/ниже нормальных, а у скольких возвратились к норме в этом периоде. В соответствии с этим строили таблицу расчета OR (Таблица 49).

Таблица 49 – Расчет OR по показателям ИЛ-6

Обследованные группы больных	*Больные с развившимся ПКС*	*Больные без ПКС*	*Всего человек*
ИЛ-6 > N	A = 25	B = 16	41
ИЛ-6 ≤ N	C = 13	D = 22	35
Всего человек	38	38	76
OR (odds ratio) – 2,6			
Верхняя граница 95%-го ДИ (CI) – 6,7			
Нижняя граница 95%-го ДИ (CI) – 1,04			
Относительный риск (relative risk – RR) – 1,6			
Верхняя граница 95%-го ДИ (CI) – 2,69			
Нижняя граница 95%-го ДИ (CI) – 1,64			
Примечание – N – нормальный показатель.			

Шанс воздействия ИЛ-6 > N в периоде 4–5 недель = A/B, то есть 25/16 = 1,56.

Шанс воздействия ИЛ-6 ≤ N в периоде 4–5 недель = C/D, то есть 13/22 = 0,59.

OR = 1,56/0,59 = 2,64, таким образом, OR больше единицы.

Оценивали значение OR как неблагоприятный прогностический фактор (фактор риска развития ПКС), если это значение оказывалось больше единицы (Таблица 49).

Из приведенной таблицы следует, что достоверно повышенные значения ИЛ-6 в периоде 12–13 недель от начала заболевания являются фактором риска для развития ПКС. Следовательно, уровень ИЛ-6 можно использовать в качестве одного из лабораторных прогностических критериев развития ПКС.

Подобным же образом проводили расчет OR для оценки уровня ИЛ-8, как предиктора развития ПКС (Таблица 50).

Повышенные значения ИЛ-8 в периоде более 12 недель от начала заболевания также являются фактором риска для развития ПКС и уровень ИЛ-8 также можно использовать в качестве прогностического критерия развития ПКС.

Таблица 50 – Расчет OR по показателям ИЛ-8

Обследованные группы больных	*Больные с развившимся ПКС*	*Больные без ПКС*	*Всего человек*
ИЛ-8 > N	A = 23	B = 14	36
ИЛ-8 ≤ N	C = 15	D = 24	40
Всего человек	38	38	76
OR (odds ratio) – 2,6			
Верхняя граница 95%-го ДИ (CI) – 6,64			
Нижняя граница 95%-го ДИ (CI) – 1,04			
Относительный риск (relative risk – RR) – 1,6			
Верхняя граница 95%-гоДИ (CI) – 2,59			
Нижняя граница 95%-го ДИ (CI) – 1,62			
Примечание – N – нормальный показатель.			

Шанс воздействия ИЛ-8 > N в периоде 4–5 недель = A/B, то есть 23/14 = 1,64.

Шанс воздействия ИЛ-8≤ N в периоде 4–5 недель = C/D, то есть 15/24 = 0,62.

OR = 1,64/0,62 = 2,64, таким образом, OR больше единицы.

Провоспалительная группа цитокинов, к которой относятся ИЛ-6 и ИЛ-8, влияют на эффекторные функции клеток гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального ряда, которые отличаются наличием систем генерации свободных радикалов, корреляция данных показателей описана и при новой коронавирусной инфекции [128].

Предположив, что уровни показателей состояния системы ПОЛ также могут быть предикторами развития ПКС, построили таблицу расчета OR (Таблица 51).

Шанс воздействия ИЦМ < N в периоде 4–5 недель = A/B, то есть 24/13 = 1,85.

Шанс воздействия ИЦМ ≥ N в периоде 4–5 недель = C/D, то есть 14/25 = 0,56.

OR = 1,85/0,56 = 3,3, таким образом OR больше единицы, что доказывает, что сохранение пониженных значений ИЦМ в периоде более 12 недель от начала заболевания является неблагоприятным прогностическим признаком развития ПКС.

Таблица 51 – Расчет отношения OR по показателям ИЦМ

Обследованные группы больных	*Больные, с развившимся ПКС*	*Больные без ПКС*	*Всего человек*
ИЦМ < N, в периоде 4–12 недель от начала заболевания	A = 24	B = 13	37
ИЦМ ≥ N, в периоде 4–12 недель от начала заболевания	C = 14	D = 25	39
Всего человек	38	38	76
OR (odds ratio – OR) – 3,3			
Верхняя граница 95%-го ДИ (CI) – 8,44			
Нижняя граница 95%-го ДИ (CI) – 1,29			
Относительный риск (relative risk – RR) – 1,8			
Верхняя граница 95%-го ДИ (CI) – 2,93			
Нижняя граница 95%-го ДИ (CI) – 1,81			
Примечание – N – нормальный показатель.			

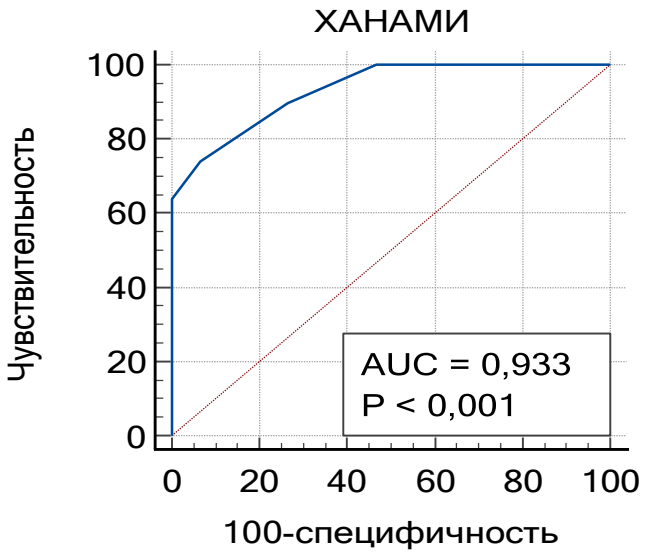
Таким образом, в качестве лабораторных прогностических критериев развития ПКС можно использовать такие показатели, как уровни ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЦМ.

Поскольку ПКС характеризуется разнообразными поражениями, затрагивающими самые различные органы и системы организма, очевидна потребность поиска диагностических маркеров для ПКС и внедрения их в систему практического здравоохранения.

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 [79] и модифицированная его версия ХАНАМИ-2. Параметры, входящие в этот тест представлены в Таблице 52. В основе создания предложенного теста лежат проведенные нами исследования, описанные выше.

Таблица 52 – Показатели, включенные в тест ХАНАМИ-2, у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19, абс. (%)

Показатель	*Категория*	*Группа*		*p*
		Контроль (n = 30)	ПКС (n = 60)	
Тяжелое течение в остром периоде	отсутствие	30 (100,0%)	42 (70%)	0,048*
	наличие	0 (0%)	18 (30%)	
Наличие поражения легких в остром периоде более 40%	отсутствие	30 (100,0%)	47 (78,3%)	0,004*
	наличие	0 (0,0%)	13 (21,7%)	
ДН выше 2-й степени в остром периоде	отсутствие	28 (93,3%)	41 (68,3%)	0,005*
	наличие	2 (6,7%)	19 (31,7%)	
Сохранение одышки после COVID-19	отсутствие	26 (86,7%)	29 (48,3%)	< 0,001*
	наличие	4 (13,3%)	31 (51,7%)	
Сохранение утомляемости/слабости после COVID-19	отсутствие	15 (50,0%)	6 (10,0%)	< 0,001*
	наличие	15 (50,0%)	54 (90,0%)	
Сохранение нарушения вкуса или запаха после COVID-19	отсутствие	29 (96,7%)	47 (78,3%)	0,049*
	наличие	1 (3,3%)	13 (21,7%)	
Повышение уровня ИЛ-6	отсутствие	22 (73,3%)	30 (50,0%)	0,015*
	наличие	8 (26,7%)	30 (50,0%)	
Снижение уровня ИЦМ	отсутствие	28 (93,3%)	36 (60,0%)	0,001*
	наличие	2 (6,7%)	24 (40,0%)	
Адреналин 9,5 и выше	отсутствие	22 (73,3%)	30 (50,0%)	0,035*
	наличие	8 (26,7%)	30 (50,0%)	
Ситуативная тревожность 45 и выше	отсутствие	20 (66,7%)	23 (38,3%)	0,011*
	наличие	10 (33,3%)	37 (61,7%)	
Личностная тревожность 45 и выше	отсутствие	17 (56,7%)	15 (25,0%)	0,003*
	наличие	13 (43,3%)	45 (75,0%)	
Шкала Бека 10 баллов и выше	отсутствие	27 (90,0%)	28 (46,7%)	< 0,001*
	наличие	3 (10,0%)	32 (53,3%)	
HADS 11 баллов и выше	отсутствие	20 (66,7%)	21 (35,0%)	0,004*
	наличие	10 (33,3%)	39 (65,0%)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).				



AUC	
AUC	0,933
Среднеквадратическая ошибка[a]	0,0235
ДИ 95%-й	0,859–0,975
z-статистика	18,415
Уровень значимости P (площадь = 0,5)	<0,0001
Индекс Юдена	
Индекс Юдена (J)	0,6747
Связанный критерий	> 5
Чувствительность	74,14
Специфичность	93,33

Рисунок 109 – ROC-анализ модели логистической регрессии на основе теста ХАНАМИ-2 и развития ПКС

Итак, медиана суммы баллов в основной группе составила 6,00 [5,00; 8,00], в группе контроля 2,00 [1,0; 4,00], различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$*), был использован ROC-анализ для определения порогового значения (Рисунок 109). При оценке зависимости вероятности ПКС от оценки по тесту ХАНАМИ-2 AUC 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%). Таким образом, тест ХАНАМИ-2 демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении ПКС, а диагностически значимым критерием для ПКС установлен уровень по

шкале ХАНАМИ-2 равный или выше 5 баллов. Заявляемый способ поясняется примерами его реализации.

Клинический пример 5

Ф. И. О. Больной Л. 36 лет. При обращении предъявляет жалобы повышенную потливость, неприятный запах пота, снижение памяти и концентрации внимания. Снижение потенции, выпадение волос в затылочно-теменной области. Анамнез COVID-19: перенес заболевание в июне 2021 г. (подтвержденный лабораторно методом ПЦР в поликлинике по месту жительства).

Течение заболевания: средней тяжести, наблюдался амбулаторно. Поражение легких не диагностировано, респираторной поддержки кислородом не требовалось. Симптомы в период COVID-19: боль в горле, заложенность носа, насморк, утомляемость, лихорадка > 38,0 °С, головная боль, диарея, потеря обоняния, потеря вкуса.

Лечение в период COVID-19: арбидол; парацетамол. После перенесенного COVID-19 обратил внимание на эпизоды тахикардии, боль в сердце, в связи с чем прошел обследование у кардиолога: при проведении инструментального обследования выявлено атеросклеротическое поражение сонной артерии > 40%, назначена терапия Эзетролом 10 мг в сутки (уровень показателей липидного обмена не помнит). При обследовании – выявлено повышение уровня гликозилированного гемоглобина и уровня глюкозы – наблюдается у эндокринолога с диагнозом СД 2-го типа, назначена диета, сахароснижающая терапия метформином. Ранее проходил ежегодное обследование – патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем не было зафиксировано.

Анамнез вакцинации: не вакцинирован.

Данные объективного осмотра пациента: рост – 182 см, масса тела – 70 кг, ИМТ – 21,1 кг/м^2, ОТ – 90 см, ОБ – 110 см. Общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы сухие, видимые слизистые оболочки физиологической окраски, патологических экзантем и энантем не выявлено. Тургор обычный. Лимфатические узлы мягко-эластические, безболезненные, не увеличены. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Дыхательная система: хрипов нет, дыхание проводится симметрично, ЧДД – 18/мин. Сердечно-сосудистая система: область сердца не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные ЧСС – 59/мин, АД – 129/79 мм рт. ст. ЖКТ: живот мягкий, безболезненный, симптомов раздражения брюшины не выявлено, печень у края реберной дуги, мягкая, безболезненная. Почки: симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Стул и мочеиспускание регулярные, безболезненные. Движения в суставах в полном объеме. Сознание ясное, в месте и времени ориентирован. Наследственность отягощена по онкологическим заболеваниям (рак молочной железы, колоректальный рак), возраст родственников при установлении диагноза – до 50 лет. Альтернативные диагнозы отсутствуют. Данные результатов лабораторного исследования приведены в Таблице 53.

Таблица 53 – Лабораторные показатели больного Л., 36 лет

Показатель (единица измерения)	*Результат*	*Референсные значения*
Гемостазиограмма		
Фибриноген (г/л)	2,60	1,7–4,2
МНО	0,88	0,85–1,15
Протромбин по Квику (%)	118,30	70–130
Антитромбин III (%)	116,00	75–125
АЧТВ (с)	27,70	24–36
R-АЧТВ	1,02	0,8–1,2
Тромбиновое время (с)	17,40	14–20
Д–димер (нг/мл)	140,00	до 440
ИЛ-6 (пг/мл)	11,0	6,0
ИЦМ (Ед)	284	296,0
Исследование суточной мочи		
Адреналин (мкг/сут)	14,10	до 20
Норадреналин (мкг/сут)	25,80	15–80
Дофамин (мкг/сут)	335,80	65–400
Гомованилиновая кислота (мг/сут)	3,04	1,4–8,8
Ванилилминдальная кислота (мг/сут)	3,01	1,4–6,5
5-гидроксииндолуксусная кислота (мг/сут)	2,892	2–7
Диурез (мл)	2410	–

Таблица 54 – Оценка наличия ПКС у пациента Л., 36 лет по тесту ХАНАМИ-2

Показатель	*Наличие*	*Балл*
Тяжелое течение в остром периоде	нет	0
Наличие поражения легких в остром периоде более 40%	нет	0
ДН более 2-й степени в остром периоде	нет	0
Жалобы на периодическую одышку	да	1
Жалобы на утомляемость/слабость	да	1
Нарушение вкуса или запаха	нет	0
Повышение уровня ИЛ-6	да	1

Продолжение таблицы 54

Показатель	*Наличие*	*Балл*
Понижение уровня ИЦМ	нет	0
Адреналин 9,5 и выше	да	1
Ситуационная тревожность 45 и выше	да	1
Личностная тревожность 45 и выше	нет	0
Шкала Бека 10 баллов и выше	нет	0
HADS 11 баллов и выше	нет	0

Таким образом, сумма баллов составила 5, то есть равна значимому порогу 5 баллов, что свидетельствует о наличии у пациента ПКС.

Клинический пример 6

Ф. И. О. Больная Х., 54 г. Жалобы: на снижение памяти, концентрации внимания, усложняющие выполнение привычной профессиональной деятельности. Боль в суставах.

Анамнез COVID-19: перенесла заболевание в 2022 г. (месяц не помнит).

Течение острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелое, была госпитализирована в профильный стационар по тяжести состояния. Заболевание осложнилось развитием цитокинового шторма и поражением легких с ДН: пациентке требовалась оксигенотерапия с подачей увлажненного кислорода через носовые канюли.

Жалобы/симптомы во время COVID-19: кашель, одышка или затрудненное дыхание при нагрузке, боль в мышцах или во всем теле, утомляемость, лихорадка > 38,0 °С, головная боль, диарея, потеря обоняния.

Лечение COVID: глюкокортикостероиды (ГКС), моноклональные антитела, антибактериальная терапия, антикоагулянты, жаропонижающие средства. Спустя 2 месяца после перенесенного заболевания стала обращать внимание на появляющиеся эпизоды боли в крупных суставах, которая носила «летучий» характер, с меняющейся интенсивностью в течение дня. Иногда состояние требовало приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Тогда же стала отмечать более частые эпизоды появления головной боли, снижение памяти, концентрации внимания. Пациентка стала быстрее уставать, снижение концентрации внимания усложняло выполнение профессиональной деятельности. Пациентка стала чаще болеть респираторными вирусными инфекциями, появились симптомы раздраженного кишечника.

Анамнез вакцинации: вакцинирована «ЭпиВакКорона» полный курс, январь – февраль 2021 г. Далее вакцинации не проводились.

Данные объективного обследования: общее состояние пациентки относительно удовлетворительное. Кожные покровы влажные, бледноватые; видимые слизистые оболочки физиологической окраски, патологических экзантем и энантем не выявлено. Тургор кожи обычный. Лимфатические узлы нижнечелюстной группы мягко-эластические, безболезненные. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена. Дыхательная система: хрипов нет, дыхание проводится симметрично, ЧДД 18/мин. Отмечает появление одышки при умеренной физической активности. Сердечно-сосудистая система: область сердца не изменена, тоны сердца ясные, ритмичные ЧСС 88/мин. АД 117/87 мм рт. ст. ЖКТ: живот мягкий, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, отложение жировой ткани по абдоминальному типу. При пальпации живот безболезненный, симптомов раздражения брюшины нет, печень у края реберной дуги, мягкая, безболезненная. Почки: симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Стул и мочеиспускание регулярные, безболезненные, без особенностей. Опорно-двигательный аппарат: движения в суставах в полном объеме, контрактур не выявлено. Нервная система: сознание ясное, в месте и времени ориентирована, менингеальных знаков нет. Результаты лабораторных исследований приведены в Таблице 55.

Таблица 55 – Лабораторные показатели пациентки Х., 54 года

Показатель (единица измерения)	*Результат*	*Референсные значения*
Гемостазиограмма		
Фибриноген (г/л)	3,30	1,7-4,2
МНО	0,95	0,85–1,15
Протромбин по Квику (%)	107,90	70–130
Антитромбин III (%)	108,00	75–125
R-АЧТВ	0,96	0,8–1,2
Тромбиновое время (с)	16,60	14–20
Д–димер (нг/мл)	140,00	до 440
ИЛ-6 (пг/мл)	14,0	6,0
ИЦМ (Ед)	211,0	296,0
Адреналин (мкг/сут)	10,10	до 20
Исследование суточной мочи		
Норадреналин (мкг/сут)	34,50	15–80
Дофамин (мкг/сут)	171,40	65–400
Гомованилиновая кислота (мг/сут)	2,58	1,4–8,8
Ванилилминдальная кислота (мг/сут)	4,11	1,4–6,5
5-гидроксииндолуксусная кислота (мг/сут)	3,510	2–7
Диурез (мл)	1050	–

Таблица 56 – Оценка наличия ПКС у пациентки Х., 54 лет, по тесту ХАНАМИ-2

Показатель	*Наличие*	*Балл*
Тяжелое течение в остром периоде	да	1
Наличие поражения легких в остром периоде более 40%	да	1
ДН более 2-й степени в остром периоде	да	1
Жалобы на периодическую одышку	да	1
Жалобы на утомляемость/слабость	да	1
Нарушение вкуса или запаха	нет	0
Повышение уровня ИЛ-6	да	1
Понижение уровня ИЦМ	да	1
Адреналин 9,5 и выше	да	1
Ситуационная тревожность 45 и выше	да	1
Личностная тревожность 45 и выше	да	1
Шкала Бека 10 баллов и выше	да	1
HADS 11 баллов и выше	да	1

Проведена оценка по тесту ХАНАМИ-2 (Таблица 56). Сумма баллов составила 12, то есть выше значимого порога 5 баллов, что свидетельствует о наличии у пациента ПКС.

Клинический пример 7

Ф. И. О. Больная С., 29 лет. Жалоб не предъявляет. Анамнез: болела коронавирусной инфекцией COVID-19 однократно, в январе 2022 г. Заболевание проходило в легкой форме, амбулаторно. Жалобы на фоне заболевания: повышение температуры до 38 °С, с редкими эпизодами сухого кашля. Поражения легких не было. Лечение заболевания симптоматическое: полоскание ротоглотки Мирамистином, единичный прием парацетамола с жаропонижающей целью.

Анамнез вакцинации: вакцинирована «ЭпиВакКорона» 2 дозы в 2021 году, с ревакцинацией этой же вакциной в 2022 г.

Данные объективного обследования: общее состояние удовлетворительное. Изменений со стороны органов и систем не выявлено.

Результаты лабораторных исследований приведены в Таблице 57.

Таблица 57 – Лабораторные показатели пациентки С. 29 лет

Показатель (единица измерения)	*Результат*	*Референсные значения*
Гемостазиограмма		
Фибриноген (г/л)	2,8	1,7–4,2
МНО	0,96	0,85–1,15
Протромбин по Квику (%)	108,70	70–130
Антитромбин III (%)	88,00	75–125
АЧТВ (с)	28,90	24–36
R-АЧТВ	1,03	0,8–1,2
Тромбиновое время (с)	16,10	14–20
Д-димер (нг/мл)	140,00	до 440
ИЛ-6 (пг/мл)	5,7	6,0
ИЦМ (Ед)	314,0	296,0
Исследование суточной мочи		
Адреналин (мкг/сут)	4,80	до 20
Норадреналин (мкг/сут)	33,10	15–80
Дофамин 9 мкг/сут)	239,90	65–400
Гомованилиновая кислота (мг/сут)	2,1	1,4–8,8
Ванилилминдальная кислота (мг/сут)	1,82	1,4–6,5
5-гидроксииндолуксусная кислота (мг/сут)	1,264	2–7
Диурез (мл)	950	–

Вероятность наличия у пациента ПКС оценивали по тесту ХАНАМИ-2 (Таблица 58).

Таблица 58 – Оценка по тесту ХАНАМИ-2 наличия ПКС у пациентки С. 29 лет

Показатель	*Наличие*	*Балл*
Тяжелое течение в остром периоде	да	0
Наличие поражения легких в остром периоде более 40%	да	0
ДН более 2-й степени в остром периоде	да	0
Жалобы на периодическую одышку	да	0
Жалобы на утомляемость/слабость	да	0

Продолжение таблицы 58

Показатель	*Наличие*	*Балл*
Нарушение вкуса или запаха	нет	0
Повышение уровня ИЛ-6	да	0
Понижение уровня ИЦМ	да	0
Адреналин 9,5 и выше	да	0
Ситуационная тревожность 45 и выше	да	0
Личностная тревожность 45 и выше	да	0
Шкала Бека 10 баллов и выше	да	0
HADS 11 баллов и выше	да	0

В этом примере сумма баллов составила 0, то есть ниже значимого порога 5 баллов, что свидетельствует об отсутствии у пациентки ПКС.

Приведенные примеры демонстрируют возможность оценки наличия у пациентов ПКС по так называемому тесту ХАНАМИ-2, который включает анализ по баллам наличия у реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 наличия поражения легких более 40%, ДН, одышки, утомляемости и слабости, нарушения вкуса, уровней ИЛ-6, ИЦМ, уровня адреналина выше – 9,5, ситуационную тревожность – 45 и выше, личностную тревожность – 45 и выше, шкалу Бека – 10 баллов и выше, HADS – 11 баллов и выше.

Резюме. Итак, для выявления иммунологических факторов риска развития ПКС мы использовали метод расчета OR, в ходе которого 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, более высокие показатели центральной сенситизации, повышенные показатели адреналина в моче в периоде поздней реконвалесценции также указывают на наличие у реконвалесцентов ПКС.

Поскольку ПКС характеризуется разнообразными поражениями, затрагивающими самые различные органы и системы организма, очевидна потребность поиска

диагностических маркеров для ПКС и внедрения их в систему практического здравоохранения. 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 [79] и модифицированная его версия ХАНАМИ-2.

Каждому параметру присуждался 1 балл. Медиана суммы баллов в основной группе составила 6,00 [5,00; 8,00], в группе контроля 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 AUC 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%). Таким образом, тест ХАНАМИ-2 демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении ПКС, а диагностически значимым критерием для ПКС установлен уровень по шкале ХАНАМИ-2 равный или выше 5 баллов. Проведенный ROC-анализ подтвердил, что тест ХАНАМИ-2 демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении ПКС. Так называемый тест ХАНАМИ-2, который учитывает факторы риска развития ПКС и симптомы, характерные для него, оказался довольно удобным инструментом для подтверждения или отрицания вероятного наличия у пациентов ПКС, для демонстрации чего были приведены клинические примеры.

Глава 5. ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

5.1. Терапия пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде

Общие принципы лечения больных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Всем пациентам (550 человек) в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 проводилась терапия в соответствии с действующими на момент госпитализации пациентов в ИГООИ № 1 г. Нальчика (сентябрь–декабрь 2020 г.) Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», соответствующей версии (Версия 8, 03.09.2020). Больные с COVID-19 в ИГООИ получали противовирусную, противовоспалительную, дезинтоксикационную, симптоматическую, общеукрепляющую терапию, а также терапию сопутствующих заболеваний и осложнений. Респираторную поддержку получали нуждавшиеся в ней больные. При необходимости пациенты получали консультации врачей других специальностей: хирурга, кардиолога, невролога, психиатра, нефролога, ЛОР-врача и других, которые вносили в лечение свои коррективы.

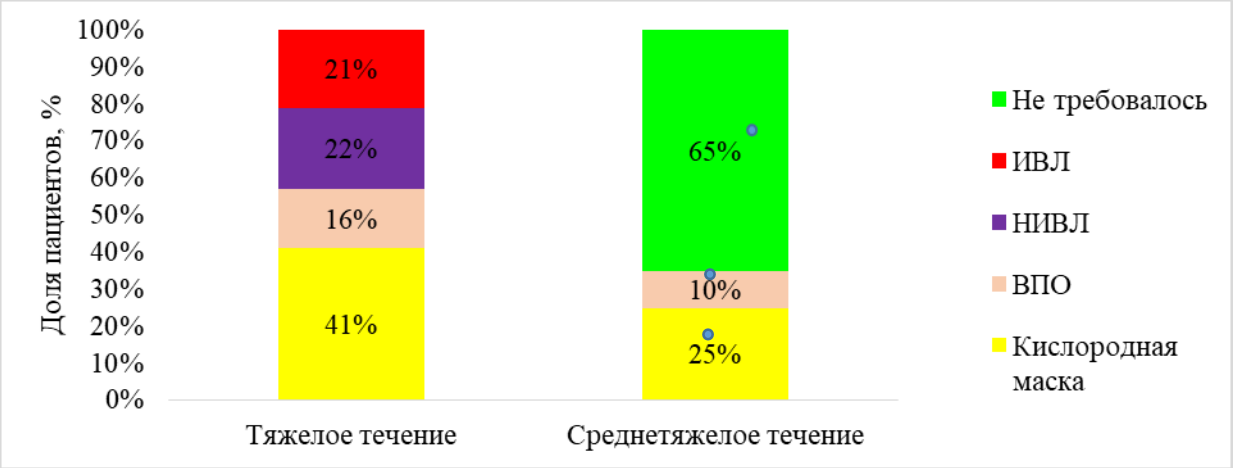
Терапия больных с COVID-19 в остром периоде включала: этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию, лечение сопутствующих заболеваний и осложнений (Рисунок 110).



Рисунок 110 – Терапия COVID-19 в остром периоде

Одним из важных методов лечения пациентов с COVID-19 является терапия острой ДН. Гипоксемическая ДН определяет необходимость использования методов респираторной поддержки, направленных на улучшение доставки кислорода к газообменным зонам легких и увеличение парциального напряжения кислорода (PaO_2) в артериальной крови с целью уменьшения неблагоприятных эффектов, оказываемых гипоксией на органы и ткани.

При госпитализации в ИГООИ у 73 (14,5%) пациентов с COVID-19 наблюдалось поражение легких, соответствующее КТ-1, у 146 (28,9%) – КТ-2, у 192 (38%) пациентов – КТ-3 и у 94 (18,6%) больных – КТ-4.



Примечание – ● – статистически значимое различие показателей по отношению к больным, перенесшим COVID-19 в тяжелой форме ($p < 0,05$).

Рисунок 111 – Виды респираторной поддержки, полученные пациентами в зависимости от тяжести течения COVID-19

Существуют неинвазивные и инвазивные методы оксигенотерапии. Наиболее часто применение неинвазивных методов доставки кислорода позволяет достигать тех же физиологических эффектов и целей, что и инвазивная ИВЛ, при этом, позволяя во многом не только избежать опасных осложнений. Простая кислородная маска является наиболее часто используемым методом стандартной оксигенотерапии. Еще один метод оксигенотерапии –метод высокопоточной оксигенации (ВПО). Способ предназначен для самостоятельно дышащих пациентов, которым требуется кислород с более высокой скоростью потока (Рисунок 111).

256 (50,7%) пациентов при поступлении в ИГООИ нуждались в респираторной поддержке. В 65% случаев больные со среднетяжелым течением COVID-19 в

респираторной поддержке не нуждались. 25% были на кислородной маске, 10% на ВПО. Тяжелые больные все нуждались в респираторной поддержке: 41% были на кислородной маске, 16% – ВПО, 22% – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) и 21% больных находились на ИВЛ (Рисунок 111).

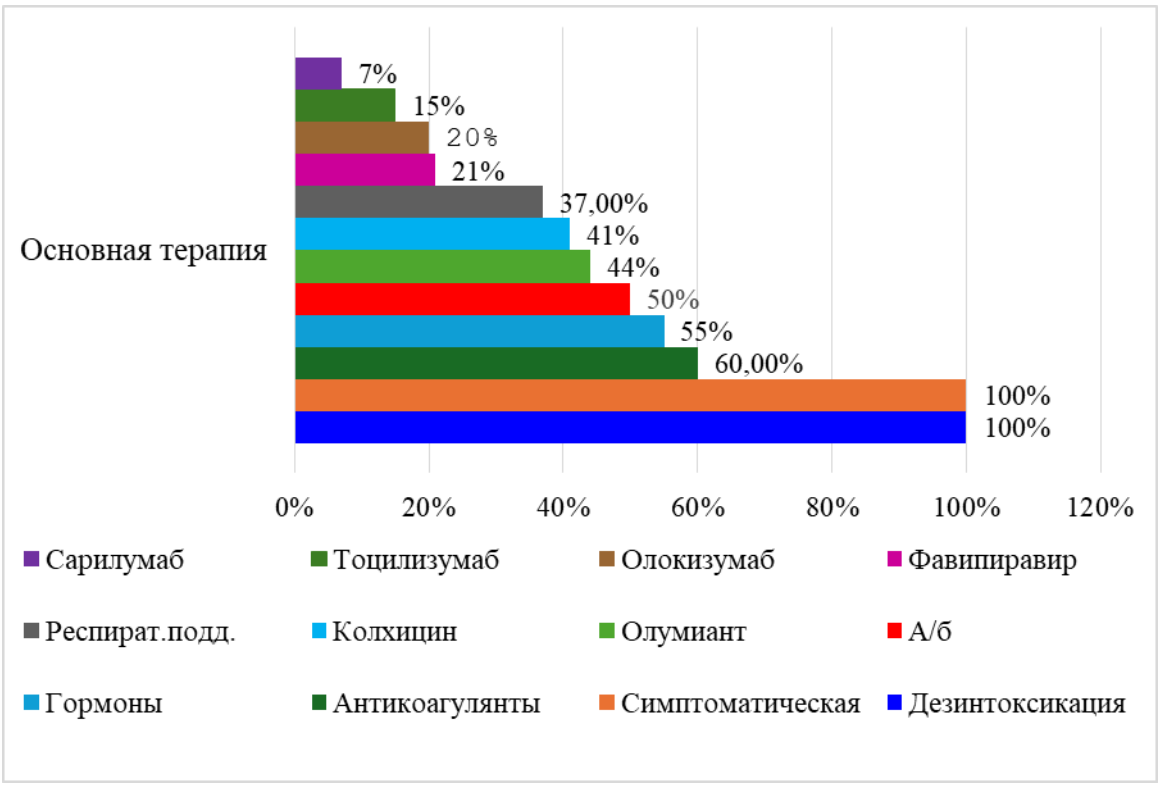


Рисунок 112 – Основные виды терапии и препараты, назначавшиеся пациентам в остром периоде

Как следует из Рисунка 112, в качестве противовирусной терапии в этот период времени назначали фавипиравир (показанием являлось тяжелое течение заболевания, назначали как можно раньше, количество препарата было ограничено), который назначался в лечебной дозировке по 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день – для пациентов с массой тела менее 75 кг. Для пациентов с массой тела более 75 кг: по 1800 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день. Всего этот препарат получили 21 (4%) пациентов.

В качестве патогенетической терапии использовали ГКС и таргетные препараты у пациентов с тяжелым/критическим течением коронавирусной инфекции.

ГКС угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса. Чаще назначали дексаметазон по 4–16 мг/сут, Метипред 4–8 мг в сутки по схеме. Гормоны получали 409 (81%) пациентов из общего количества. Все больные с тяжелой формой (100%) и 287 – со среднетяжелой (75%).

В патогенезе COVID-19 существенную роль играют провоспалительные цитокины, которые поддерживают и усиливают воспаление вплоть до развития «цитокинового шторма». Таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6: Актемра® (тоцилизумаб) 400 мг в/в капельно, Кевзара® (сарилумаб) 1,14 мл в шприц-ручке п/к, Артлегиа (олокизумаб) 64 мг в/в или 0,4 мл п/к) в комбинации с гормональной терапией применяли чаще тяжелым пациентам с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Показаниями для назначения таргетной терапии являлись сочетание данных КТ ОГК (значительный объем поражения легочной паренхимы – более 50% [КТ-3–4] с двумя и более признаками):

– снижение SpO_2;

– СРБ > 60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания;

– температура тела > 38 °С в течение 5 дней;

– число лейкоцитов < $3{,}0\times10^9$/л;

– абсолютное число лимфоцитов < 1×10^9/л;

– уровень ферритина в крови > 500 нг/мл;

– уровень ИЛ-6 > 40 пк/мл.

Таргетную терапию получали 100% пациентов с тяжелым течением заболевания и 96 (25%) пациентов со среднетяжелым. Некоторым тяжелым больным приходилось повторять введение таргетных препаратов (32% больных). Повторно вводили тоцилизумаб или олокизумаб при сохранении фебрильной лихорадки более 12 ч после первой инфузии, отсутствии снижения уровня сывороточного СРБ и при исключении инфекционных осложнений. Больным со среднетяжелой формой заболевания повторно эти препараты не вводили.

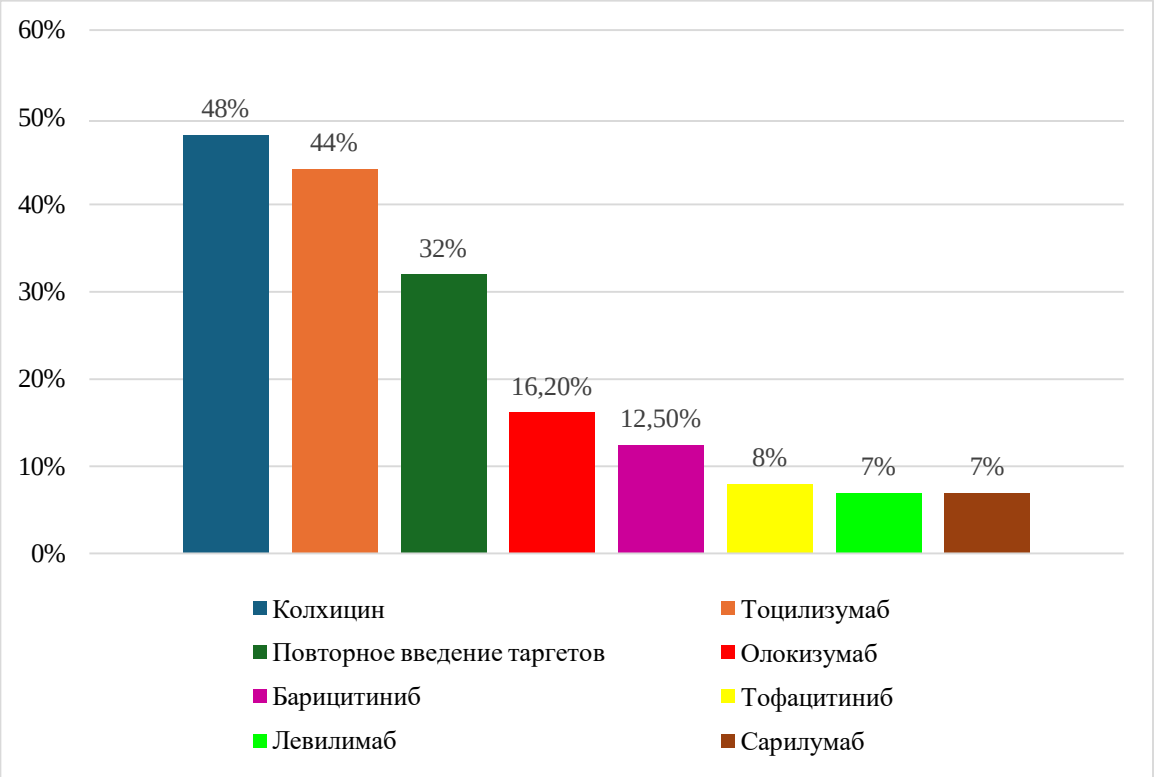


Рисунок 113 – Противовоспалительная терапия в остром периоде

С целью подавления гипервоспаления и предотвращения развития серьезных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19, пациентам в качестве иммунодепрессантов назначали препараты – ингибиторы янус-киназ, такие как Яквинус (тофацитиниб) по 10 мг 2 раза в сутки, Олумиант (барицитиниб). Янус-киназы – это семейство внутриклеточных нерецепторных тирозинкиназ, ко-торые играют ключевую роль в передаче сигналов, опосредованных цитокинами. Ингибируя янус-киназы эти препараты оказывают таким образом иммунодепрессивное действие. Яквинус получили 10 (8%) больных с тяжелой формой COVID-19, а Олумиант всего 63 больных (12,5%), из них тяжелых 25 (20%) человек и среднетяжелых 38 человек (10%) (Рисунок 113).

Вирус SARS COV-2 может вызывать неконтролируемое воспаление. Контроль воспалительного ответа может быть столь же важным, как и таргетированное воздействие на вирус. Илсиру (левилимаб) получили 35 (7%) больных с тяжелым течением заболевания по 324 мг в/в капельно 1–2 раза, как противовоспалительный

препарат, упреждающий развитие «цитокинового шторма». В качестве противовоспалительной терапии также назначался колхицин (1 мг 1 раз в сутки). Его противовоспалительное действие основано на ингибиции ИЛ-1ß. Всего колхицин получили 240 (48%) пациентов (Рисунок 113).

Механизмы коагулопатии и тромбообразования при COVID-19 разнообразны и обусловлены взаимодействием вируса SARS-COV2 с эндотелием сосудов и клетками врожденного иммунитета. Основные патологические процессы, приводящие к тромбообразованию, при тяжелых формах COVID-19 включают развитие гипервоспаления и дисфункцию эндотелия сосудов. Коагулопатия при COVID-19 характеризуется активацией системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови. Всем госпитализированным пациентам назначали антикоагулянты, эта терапия продолжалась как минимум до выписки, так как тромбозы являются одними из опасных осложнений COVID-19. Антитромботическая терапия включала такие препараты, как нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин (Клексан 0,4 мл п/к, Фраксипарин 0,4 мл п/к, эниксум 0,4–0,8 мл по 2 раза с сутки п/к, Фрагмин 5000 МЕ 2 раза в сутки, Флюксум 6400 анти-Ха МЕ 0,6 мл п/к), Эликвис 5 мг, тромбо АСС 100 мг в сутки, Эниксум 0,4–0,8 мл п/к 2 раза в сутки. Антитромбическую терапию получали все больные, независимо от тяжести течения заблевания.

Антибактериальная терапия назначалась пациентам по строгим показаниям при присоединении бактериальных осложнений и для их профилактики на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии (повышение температуры тела, изменение состава крови). По факту, антибактериальную терапию получали все пациенты с тяжелой формой заболевания (100%) и часть пациентов со среднетяжелым течением – 268 человек (70%). Всего 390 пациентов (77%) из общего количества. Чаще всего назначали цефтриаксон, левофлоксацин, амоксициллин, цефотаксим (Кларуктам), Максиктам, азитромицин, Азнам и другие (Рисунок 114).

Цефтриаксон – антибиотик широкого спектра действия цефалоспаринового ряда. Всего его получали 84 пациента (21,5% из всех получавших антибиотики). По

показаниям цефтриаксон сменяли на другие антибиотики или применяли его в сочетании с другими антибиотиками. Цефтазидим (цефалоспорин III поколения) вводили по 2 г в сутки 82 пациентам (21% из всех получавших антибиотики).

Левофлоксацин – фторхинолон III поколения. Назначали по 500 мг в/в капельно медленно 20 больным (4%). Амоксициллин – антибиотик широкого спектра действия вводили внутрь среднетяжелым больным по 500 мг 2 раза в сутки. Всего его получали 113 пациентов (22,4%). 24 (4,8%) среднетяжелых больных получали амоксициллин в сочетании с клавулановой кислотой (250–500мг 3 раза в сутки). Клавулановая кислота – ингибитор бета-лактамаз, используемый совместно с антибиотиками для расширения их спектра действия.

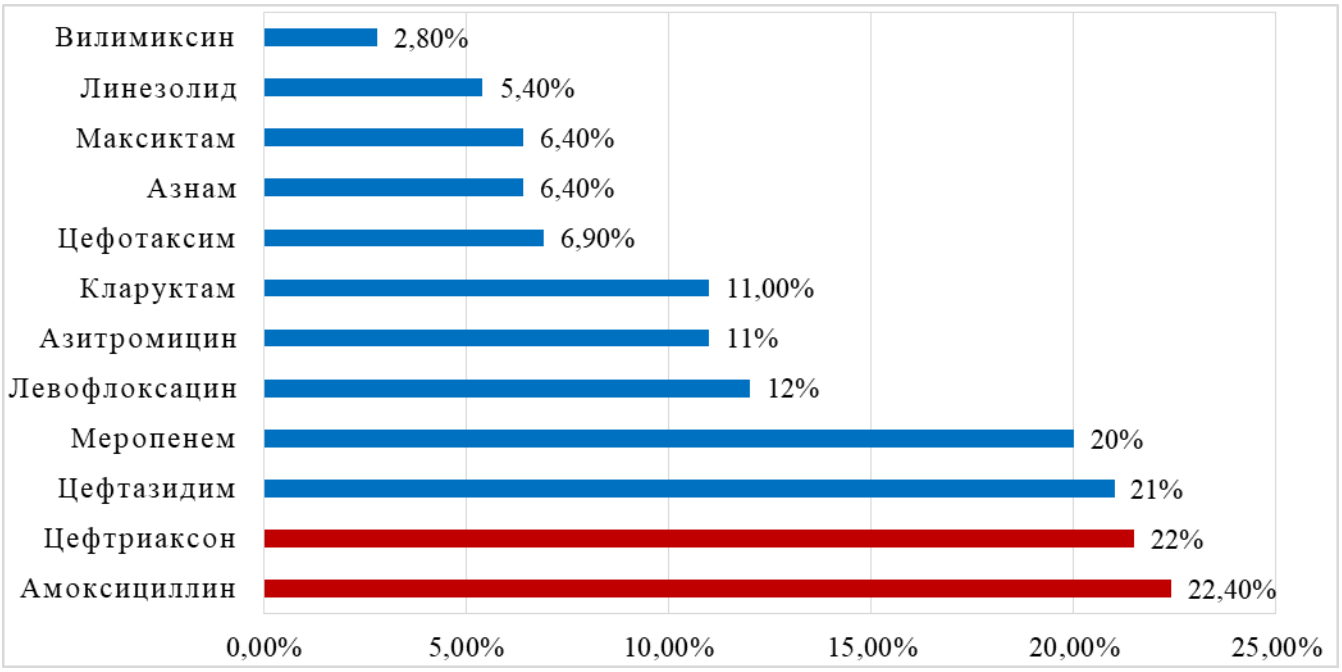


Рисунок 114 – Наиболее часто применявшиеся антибиотики в остром периоде COVID-19 из всех, получавших антибактериальную терапию

Азитромицин (500 мг 1 раз в сутки) – препарат широкого спектра действия, получали 44 больных со средней тяжестью (11%). Цефотаксим (Кларуктам) – цефалоспориновый антибиотик III поколения. Его получали всего 50 (10%) пациентов. Больным со среднетяжелой формой заболевания назначали по 1000 мг каждые 12 часов, а тяжелым по 1200 мг 2 раза в сутки. Цефепим (Максиктам) – цефалоспорин IV поколения, комбинированный препарат, содержащий цефепим и сульбактам натрия. Назначали 32 (6,3%) пациентам с тяжелой формой заболевания. Азтреонам

(Азнам) – моноциклический бета-лактамный антибиотик. Назначали 31 (6%) больному 6 г в сутки в/м, в/в струйно и капельно.

А также различные другие антибиотики и их сочетания. Это были комбинации цефалоспоринов (с III по IV класс) + фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин), а также имипенем, линезолид, ванкомицин и другие препараты при тяжелом течении заболевания. Смена антибиотиков проводилась по показаниям. Длительность антибиотикотерапия зависела от состояния больных.

Симптоматическая терапия. При температуре тела выше 38,0 ºС, головной боли назначали парацетамол, как наиболее безопасный препарат. Мочегонные средства получали 123 пациента (24%), это Верошпирон 100 мг в сутки, фуросемид в/в, спиронолактон по 100мг 1–2 раза в сутки. Для уменьшения изжоги и жалоб со стороны ЖКТ – омепразол 40 мг в сутки (его получали 435 больных – 86%). При повышенном давлении и боли в области сердца назначали бисопролол 5 мг/сут, нифедипин 10 мг и другие гипотензивные. Ингаляции с будесонидом в качестве противовоспалительного антиаллергического и антиэкссудативного препарата получали 62 пациента (12,3%). При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и/или рвоте назначали энтеросорбенты. С осторожностью подходили к инфузионной терапии (чем меньше скорость введения жидкости, тем безопаснее для пациента). С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначали мукоактивные препараты (амброксол). Бромгексин 32 мг в сутки и Коделак 15 мл 3 раза в сутки, как муколитики и отхаркивающие средства (345 больных – 68%). Флуимуцил 300 мг 2 раза в сутки как муколитик (79 пациентов – 16%).

При цереброваскулярных заболеваниях, неврастении тяжелым больным с целью улучшения метаболизма головного мозга назначали Цитофлавин (янтарная кислота, рибофлавин, никотинамид, инозин) – по 2 таблетки 2 раза в сутки, его действие: метаболическая энергокоррекция, антигипоксическая и антиоксидантная активность. Цитофлавин получали 63 (12,5%) пациента.

Больные СД получали сахароснижающие препараты, в том числе инъекции инсулина.

Итак, в ИГООИ терапия, проводившаяся пациентам с COVID-19, соответствовала Временным клиническим рекомендациям (Версия 8), подбиралась индивидуально с учетом степени тяжести, наличия фоновых заболеваний, осложнений и результатов лабораторных и инструментальных исследований. Она включала в себя респираторную поддержку, противовирусный препарат фавипиравир, противовоспалительные препараты, в том числе таргеты (чаще олокизумаб, тоцилизумаб) и ГКС, антибиотики (чаще цефтриаксон, цефазолин и цефтазидим), антикоагулянты и антиагреганты и симптоматическую терапию. Несмотря на проводимое комплексное лечение коронавирусной инфекции COVID-19 (таргетная, противовоспалительная терапия, антибиотики, антикоагулянты и др.) 15 человек 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.

Лечение больных с тяжелой формой COVID-19. При назначении терапии учитывали тяжесть заболевания (Рисунок 115). Критерии тяжести тяжелого и крайне тяжелого течения: наличие изменений в легких и/или факторов риска прогрессии заболевания в сочетании с двумя и более признаками:

– $SpO_2 \leq 93\%$;

– одышка в покое/прогрессирующая одышка в течение первых 2–3 дней;

– температура тела > 38 °С в течение 2–3 дней;

– уровень СРБ ≥ 9N или рост уровня СРБ в 3 раза на 3–5-й дни заболевания;

– число лейкоцитов < $3{,}0\times10^9$/л;

– абсолютное число лимфоцитов крови < $1{,}0\times10^9$/л;

– уровень ферритина сыворотки крови ≥ 2 норм. на 3–5-й дни заболевания;

– уровень ЛДГ сыворотки крови ≥ 1,5 норм. на 3–5-й дни заболевания.

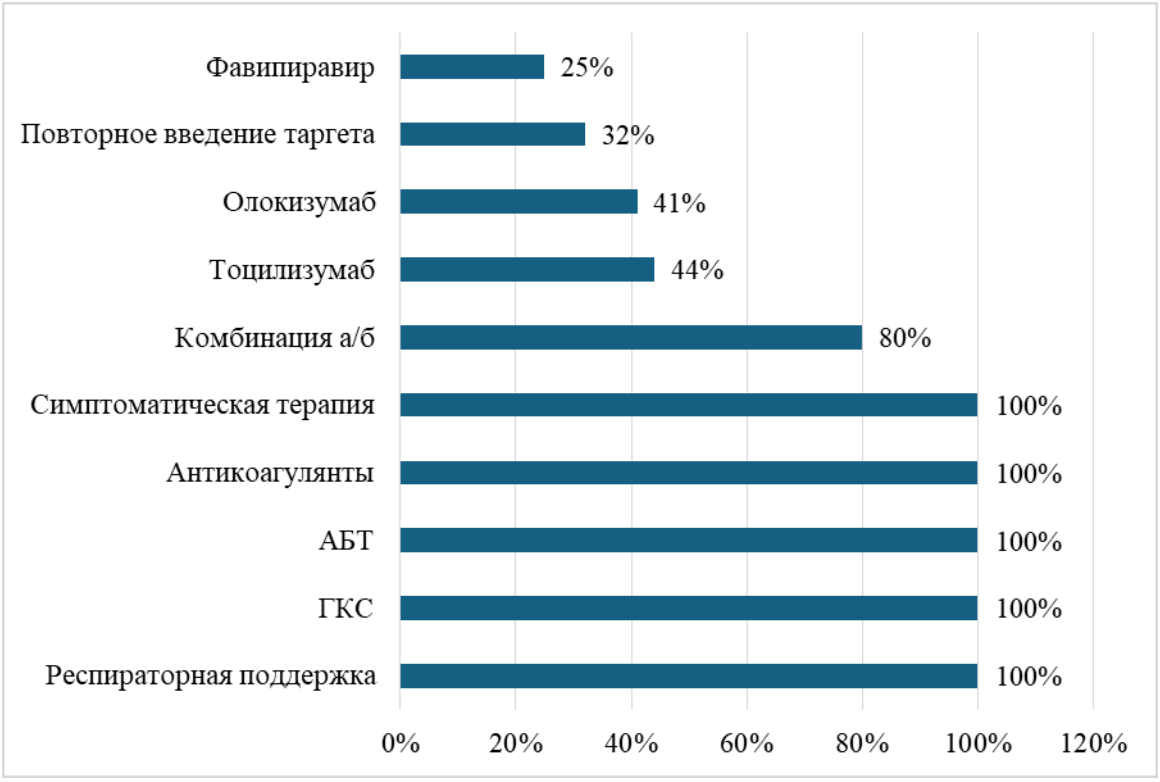


Рисунок 115 – Основные виды терапии, полученные больными с тяжелой формой COVID-19

Все тяжелые больные (122 человека), как было изложено выше, нуждались в респираторной поддержке: 50 больных (41%) были на кислородной маске, 20 (16%) – на ВПО, 27 (22%) на НИВЛ и 26 (21%) больных находились на ИВЛ (Рисунок 116).

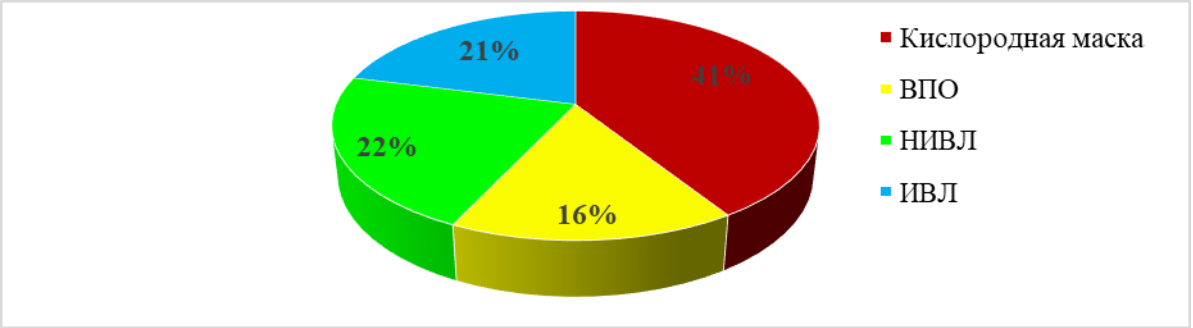


Рисунок 116 – Виды респираторной поддержки, полученные больными с тяжелым течением COVID-19

Противовирусную терапию (фавипиравир 200,0 мг по схеме) получил 31 (25%) тяжелый больной.

В качестве гормональной терапии тяжелые больные получали дексаметазон 4–16 мг в сутки, метилпреднизолон (Метипред) 8–12 мг в сутки и др. Дексаметазон

при тяжелой форме коронавирусной инфекции COVID-19 назначали 92 (75%) пациентам в сочетании с антагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6, или ИЛ-1α в дозе 20 мг в сутки в/в за 2 введения. При этом максимальная доза дексаметазона применялась в течение 3–4 суток, а затем снижалась на 20–25% на введение каждые 1–2 суток, далее на 50% каждые 1–2 суток до полной отмены. Дозу снижали при условии стабильного (в течение 3–4 суток) купирования лихорадки, снижения уровня СРБ и уровня ферритина сыворотки крови не менее чем на 15%. Метилпреднизолон был назначен 42 больным (34,4%) пациентов. Если назначали без антагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6, или ИЛ-1α, то в дозе по 125 мг в/в каждые 6–8 ч или 250 мг в/в однократно. При сочетании с антагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6, или ИЛ-1α – в дозе по 60 мг в/в каждые 6–8 ч. После улучшения состояния больных переводили на таблетированные формы ГКС – по 6–12 мг однократно утром, после приема пищи.

Кроме того, назначался селективный иммунодепрессант тофацитиниб (Яквинус) по 20 мг в сутки (11 человек – 9%). Цитостатик циклофосфан 200 мг/сут был назначен 17 (14%) тяжелым больным.

Таргетная терапия была назначена всем тяжелым больным (олокизумаб, тоцилизумаб и др.). Олокизумаб назначали следующим образом: 128 мг или 256 мг разводили в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводили однократно внутривенно капельно в течение 60 мин. При недостаточном эффекте повторяли введение через 24 ч. Олокизумаб получили 67 человек с тяжелой формой заболевания (55%). 35 из них затем по показаниям вводили тоцилизумаб (29% тяжелых). Тоцилизумаб вводили в сочетании с ГКС. 400 мг разводили в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводили внутривенно капельно в течение 60 мин. При недостаточном эффекте повторяли введение через 12 ч. Этот препарат получили 93 тяжелых больных (76%). Сарилумаб вводили 20 больным (24%) по 1,14 мл в шприц-ручке п/к, часто в сочетании с гормональной терапией. Препараты зачастую вводились со сменой одного препарата на другой, например, олокизумаб 160 мг п/к, затем тофацитиниб 10 мг 2 раза в сутки, затем тоцилизумаб 400 мг в/в капельно однократно. 32% тяжелых пациентов таргетные препараты вводили повторно.

Параллельно с этой терапией тяжелые больные получали ингибиторы янус-киназ, такие как Яквинус (тофацитиниб) по 10 мг 2 раза в сутки, Олумиант (барицитиниб) 4 мг 1 раз в сутки. Яквинус получили 10 (8%) больных с тяжелой формой COVID-19, а Олумиант 25 (20%) человек. В качестве противовоспалительной терапии 35 (7%) тяжелых больных получали также левилимаб по 324 мг в/в капельно 1–2 раза и 82 (67%) пациента колхицин по 1 мг 1 раз в сутки.

Антикоагулянты также были назначены всем тяжелым больным (Фраксипарин 9500 МЕ/мл 3 раза в сутки п/к был назначен 94 (77%) пациентам, Гепарин 15 000– 25 000 Ед в сутки (22 [27%] пациентов), Тромбо АСС 100 мг в сутки в таблетках при улучшении состояния бал назначен 37 больным (30%), клопидогрел 300 мг (профилактика тромбозов) получали 28 больных (23%), Клексан 0,4 мл п/к – 41 человек (34%). Нередко начинали с одного препарата, затем по показаниям переходили на другой.

Антибактериальную терапию получали все пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19: Максиктам (26%), меропенем 6 г в сутки (22%), Кларуктам 4 г в сутки (21%), цефотаксим 1200 мг 2 раза в сутки (22%), цефтазидим 2 г в сутки (15%), линезолид 1200 мгв сутки (17%), Азнам 6 г в сутки (моноциклический бета-лактамный антибиотик) (21%), Вилимиксин 300 мг в сутки (9%), левофлоксацин 100 мл 2 раза в сутки (10%) и другие. Часто один больной получал широкий спектр антибиотиков, так как их сменяли, или их сочетания.

Симптоматическая терапия проводилась всем в соответствии с жалобами, объективным статусом и данными обследования пациентов.

Назначались муколитические, противокашлевые (Флуимуцил 300 мг, бромгексин 32 мг в сутки, Коделак нео по 15,0 4 раза в сутки), антигистаминные (гидроксизин), мочегонные (Верошпирон 100 мг в сутки, фуросемид) средства; для улучшения мозгового кровотока и уменьшения неврологической симптоматики назначали нейропротекторы, седативные средства (Цитофлавин 10 мл в/в, Нейрокс 5 мл в/в, ГОМК (гамма-оксимасляная кислота) 20% 50 мл в/в), по показаниям – транквилизатор Элзепам 1,0 мл; для лечения и профилактики кандидоза –

флуконазол 150 мг/с; гипотензивные средства (магнезия 25% 10,0 в/в, эналаприл 10 мг/сут, нифедипин 10 мг, Изокет 10,0 мл в/в и др.); сахароснижающие препараты пациентам с СД, противотревожные (Атаракс, Тералиджен); омепразол 40 мг в сутки, Алмагель и другие препараты.

Клинический пример 8

В качестве примера приведем лечение, которое получала больная С., 1960 г. р., лечилась в ИГООИ № 1 г. Нальчика 18 койко-дней с *диагнозом*:

Основной: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, тяжелая форма U07.1.

Осложнения: внегоспитальная двухсторонняя полисегментарная пневмония. 32% РГ – 4 (с 15.02.2021) ДН 1–2-й степени, НИВЛ с 17.02.2021– 24.02.2021.

Сопутствующие заболевания: дивертикулярная болезнь толстой кишки (сигмовидной и нисходящих отделов). АГ 2-й степени, сердечно-сосудистый риск 3. Мочекаменная болезнь – справа. Хронический правосторонний пиелонефрит, стадия субремиссии. Ожирение 1-й степени.

Тяжесть состояния была обусловлена нарастающим объемом поражения легких и нарастающей ДН.

Проводившееся лечение:

1) *антибактериальная терапия*: Кларуктам по 1,5 г 2 раза в сутки с 17.02.2021 по 25.02.2021; Максиктам с 26.02.2021 по 05.03.2021, левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки с 19.02.2021 по 02.03.2021, линезолид 300 мл по 2 раза в сутки с 03.03.2021 по 16.02.2021, Меронем по 1 г 3 раза в сутки с 06.03.2021 по 17.02.2021, Тациллин с 18.02.2021 до 23.03.2021, Завицевта с 24.03.2021 по 29.03.2021;

2) *иммуносупрессивная терапия*: Яквинус по 10 мг 2 раза в сутки с 12.02.2021 по 17.02.2021, Олумиант с 16.02.2021 по 20.02.2021, Яртлегия 15.02.2021;

4) *гормональная терапия*: дексаметазон с 16.02.2021 по 23.02.2021 по 16 мг – 12 мг – 8 мг, Метипред с 24.02.2021 по 12 мг в сутки с последующим снижением дозы с 04.03.2021 по 08.03.2021 Метипред по 10 мг; с 09.03.2021; Метипред по 6 мг; с 10.03.2021 по 13.03.2021 Метипред по 4 мг; отменен 13.03.2021, затем вновь подключен 18.03.2021(в связи с отрицательной динамикой по ДН) по 12 мг, далее с 24.03.2021 – 10 мг, с 30.03.2021 – 8 мг;

5) *антикоагулянтная терапия*: Фрагмин по 5000 МЕ 2 раза в сутки с 12.02.2021 по 16.02.2021, затем Гепарин 25 000 МЕ (с 17.02.2021 по 05.03.2021) микроструйно с болюсным введением дополнительно до 30 000–40 000 МЕ под контролем АЧТВ, далее – Флюксум по 0,6 мл 2 раза в сутки с 06.03.2021 по 7.03.2021, с 08.03.2021 – Эниксум по 0,4 мг 3 раза в сутки, с 16.02.2021 по 31.03.2021 Эниксум по 0,8 мл 2 раза в сутки;

6) *антиагрегантная терапия:* Тромбо Асс по 100 мг 1 раз в сутки с 12.02.2021 по 31.03.2021;

7) *симптоматическая терапия:* Флуимицил, Коделак-нео, Верошпирон по 50 мг и др.

Как видно из приведенных данных, в течение пребывания в стационаре пациентка поочередно получила в качестве антибактериальной терапии Кларуктам, затем Максиктам параллельно с левофлоксацином, который сменили на линезолид, а затем на Меронем. Затем назначили Тациллин и далее Завицевту.

Иммуносупрессивная терапия включала Яквинус в течение 5 дней, затем Олумиант 4 дня и затем вводили Артлегию однократно.

В качестве гормональной терапии: дексаметазон, метилпреднизолон с дальнейшим снижением доз.

Антикоагулянтная терапия включала Фрагмин, затем Флюксум, Эниксум с корректировкой дозы. Антиагрегантная терапия: Тромбо Асс.

Симптоматическая терапия: Флуимуцилл, Коделак-нео, Верошпирон по 50 мг, омепразол по 40 мг в сутки, Атаракс по 1 таблетке на ночь, Эуфиллин и др.

В результате проведенных лечебных мероприятий состояние больной улучшилось, и она была выписана с рекомендациями.

Таким образом, лечение, которое получали тяжелые больные в госпитале подбиралось индивидуально в соответствии с их жалобами, объективным статусом, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний, было комплексным, со сменой препаратов. Все тяжелые больные (122 человека) получали респираторную поддержку: 50 больных (41%) были на кислородной маске, 20 (16%) – на ВПО, 27 (22%) на НИВЛ, и 26 (21%) больных находились на ИВЛ. Противовирусную терапию (фавипиравир 200,0 мг по схеме) получили 31 (25%) тяжелый больной. В качестве гормональной терапии тяжелым больным чаще назначали дексаметазон 4–16 мг в сутки и метилпреднзолон 8–12 мг в сутки. Назначался селективный иммунодепрессант тофацитиниб (Яквинус) по 20 мг/сут (11 человек – 9%) и цитостатик циклофосфан 200мг/сут был назначен 17 (14%) тяжелым больным. Таргетная терапия была назначена всем тяжелым больным (чаще олокизумаб, тоцилизумаб), иногда повторно. Кроме того, тяжелые больные получали ингибиторы янус-киназ, такие как Яквинус (тофацитиниб) по 10 мг 2 раза в сутки и Олумиант (барицити-

ниб) 4 мг 1 раз в сутки. В качестве противовоспалительной терапии 35 (7%) тяжелых больных получали левилимаб по 324 мг в/в капельно 1–2 раза и 82 (67%) пациента колхицин по 1 мг 1 раз в сутки. Антикоагулянты также были назначены всем тяжелым больным (чаще фраксипарин 9500 МЕ/мл 3 раза в сутки п/к и Клексан 0,4 мл п/к). Нередко начинали с одного препарата, затем по показаниям переходили на другой. Антибактериальную терапию получали все пациенты с тяжелым тече-нием COVID-19:(чаще Максиктам (26%), меропенем 6 г в сутки (22%), Кларуктам 4 г в сутки (21%), цефотаксим 1200 мг 2 раза в сутки (22%), цефтазидим 2 г в сутки (15%) и другие. Часто один больной получал широкий спектр антибиотиков, так как их сменяли или их сочетания. Симптоматическая терапия проводилась всем в соответствии с жалобами, объективным статусом и данными обследования пациента.

Лечение больных со среднетяжелой формой COVID-19. Среднетяжелая форма COVID-19 соответствовала следующим критериям: при наличии изменений в легких и/или факторов риска прогрессии заболевания в сочетании с двумя и более признаками:

– SpO_2 94–96% одышка при физической нагрузке;

– 6N ≤ уровень СРБ < 9N;

– температура тела 38 °С в течение 3–5 дней;

– число лейкоцитов – 3,0–3,5×10⁹/л;

– абсолютное число лимфоцитов – 1,0–1,5×10⁹/л.

В терапии среднетяжелых больных с COVID-19 придерживались тех же принципов индивидуального подбора терапии, что и при тяжелом.

Как следует из Рисунка 117 в респираторной поддержке нуждались 35% пациентов со среднетяжелой формой заболевания. Чаще это была кислородная маска (25%), несколько реже ВПО (10%).

Этиотропную терапию (фавипиравир по схеме) получали 77 среднетяжелых пациентов (20%).

Гормональная терапия (метилпреднизолон, дексаметазон и др.) были назначены 287 (75%) среднетяжелым пациентам. Дексаметазон при среднетяжелом течении назначался самостоятельно по 8–12 мг в/м 125 пациентам (33% общего количества среднетяжелых), а 60 больным (16%) с ДН – в сочетании с антагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 – дозе 8–20 мг в сутки внутривенно за 2 введения. Метилпреднизолон при среднетяжелом течении назначали без антагонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 – в дозе по 125 мг внутривенно каждые 12 часов или 250 мг внутривенно один раз в сутки 67 больным (17%). 35 пациентам со среднетяжелым течением с ДН в сочетании с блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-6 получали этот препарат в дозе по 60 мг внутривенно каждые 8 ч.

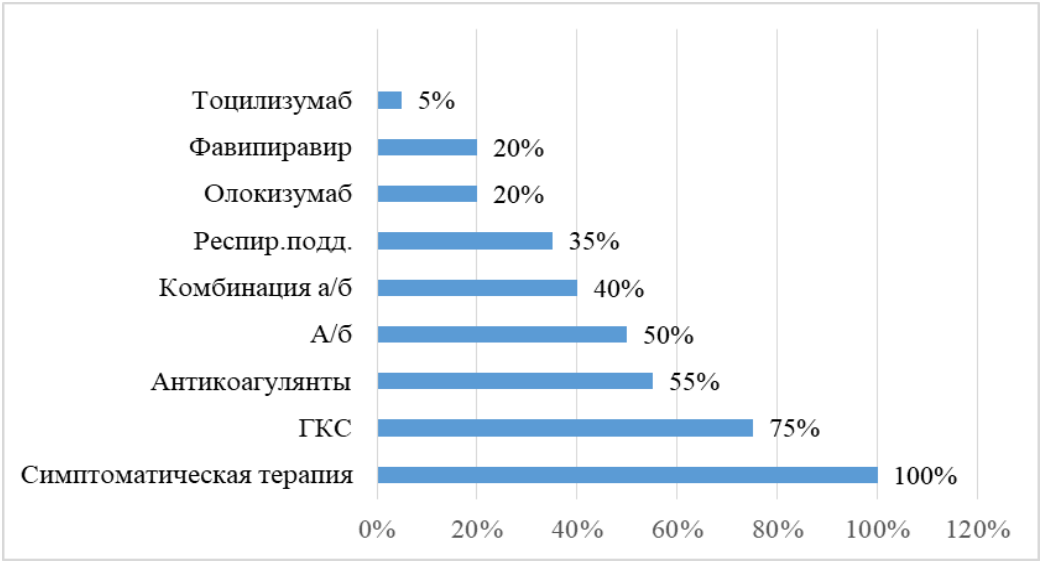


Рисунок 117 – Основные виды терапии, полученные больными со среднетяжелой формой COVID-19

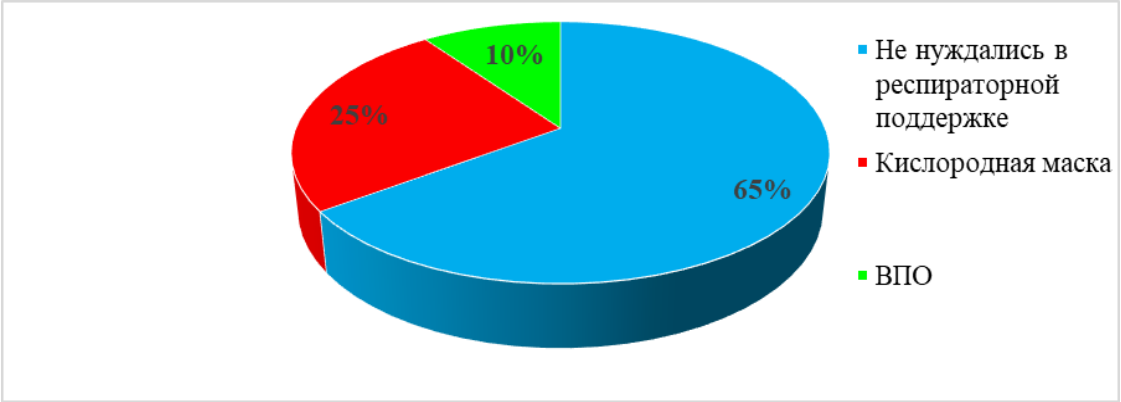


Рисунок 118 – Виды респираторной поддержки, полученные больными со среднетяжелым течением COVID-19

Таргетная терапия применялась довольно редко и однократно (25% больных из общего количества среднетяжелых). Чаще всего это был олокизумаб (20%), редко тоцилизумаб (5%).

Селективный иммунодепрессант Яквинус 20 мг/сут (тофацитиниб) получал 21 пациент (6%), ингибитор янус-киназы Олумиант (барицитиниб) 4 мг – 210 человек (55%). В качестве противовоспалительной терапии больные получали Илсиру (левилимаб), Колхикум дисперт, ингаляции с будесонидом.

Антикоагулянты, чаще таблетированные, получали 409 среднетяжелых больных (81%) (Эликвис 5мг, Эниксум, Флюксум, эноксапарин натрия, Тромбо АСС и др.) были назначены 209 (55%) пациентам. Также по результатам обследования больные получали клопидогрел 300 мг.

Антибактериальную терапию получали 190 среднетяжелых больных (50%). Чаще всего это были цефтриаксон 2,0 мг (84 человека – 22% всех среднетяжелых), левофлоксацин 100 мл 2 раза в сутки 34 человека (9%), цефтазидим 2,0 г в сутки (65 больных – 17%), меропенем по1,0 г 3 раза в сутки 50 больных (13%), Кларуктам 4,0 г в сутки получали 22 пациентов (6%) и другие. По показаниям антибиотики сменяли. При необходимости назначали одновременно 2 антибиотика. При среднетяжелом течении заболевания чаще назначали амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг внутрь 2 раза в сутки (14,7%).

Симптоматическая терапия включала: противокашлевые средства (Флуимуцил, бромгексин, Коделак нео); мочегонные средства (Верошпирон, фуросемид); для улучшения мозгового кровотока и уменьшения неврологической симптоматики назначали Цитофлавин, Нейрокс, ГОМК, Мексидол; по показаниям – транквилизатор Элзепам 1,0 мл; для лечения и профилактики кандидоза флуконазол 150 мг в сутки; гипотензивные средства (эналаприл, моксонидин, Изокет, нифедипин); антидепрессанты (Атаракс, Тералиджен); спазмолитические, жаропонижающие, обезболивающие средства и др.

Клинический пример 9

Приведем пример терапии пациента с заболеванием средней степени тяжести.

Ф. И. О.: Больная К., 1967 г. р. Лечилась в ИГООИ 9 койко-дней.

Основной диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован), средней степени тяжести. U07.1.

Осложнения: двухсторонняя полисегментарная пневмония. ПП 36%.

Сопутствующие заболевания: АГ 1-й степени, сердечно-сосудистый риск 2.

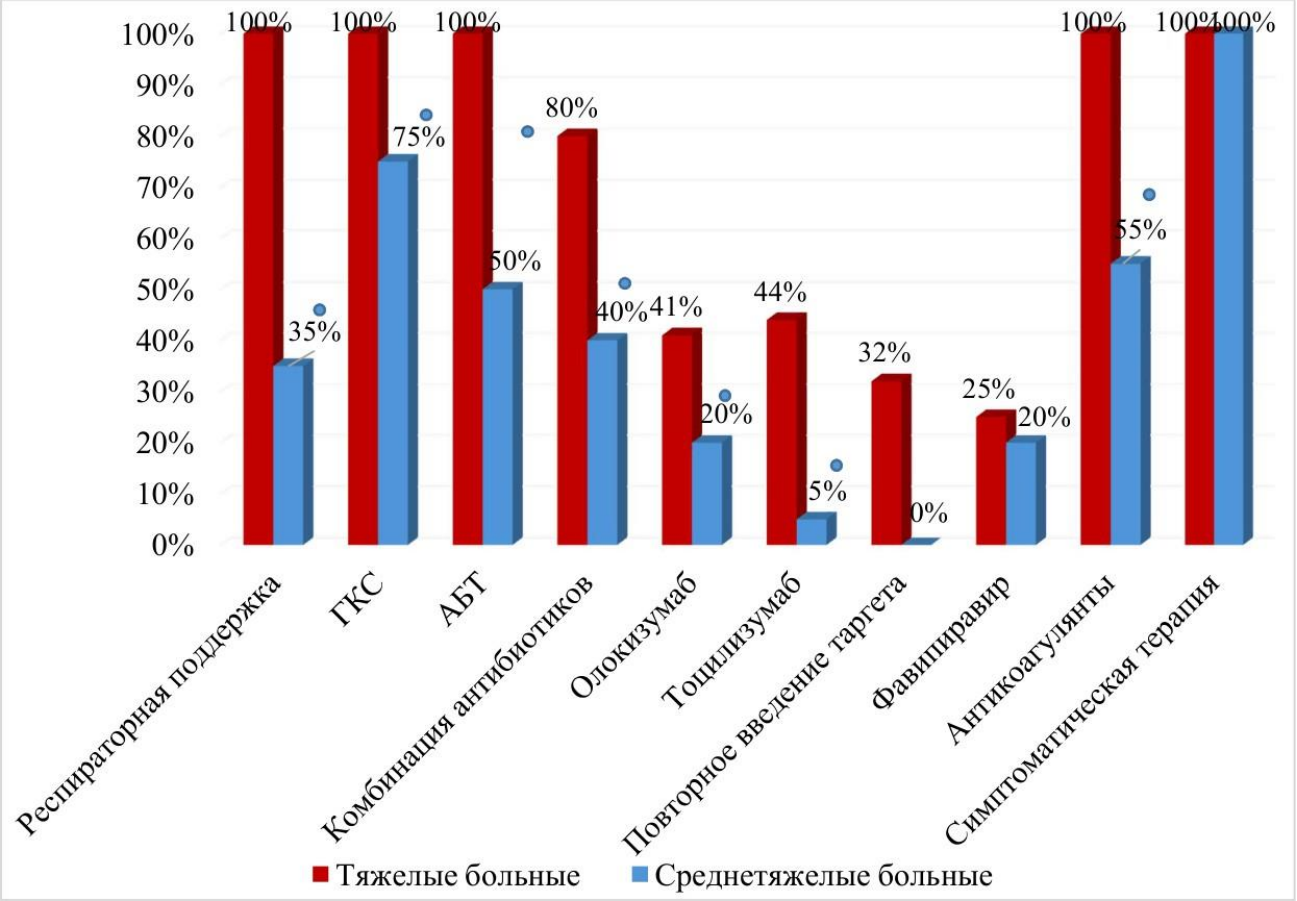
Пациентка получала следующую терапию: цефтриаксон 2,0 г на 100 мл физраствора в/в капельно; дексаметазон 8 мг на 50 мл физраствора 2 раза в сутки в/в капельно; тофацитиниб 5 мг по 2 таблетки 2 раза в сутки.; Клексан 0,4 мл п/к 2 раза в сутки; р-р Рингера 200 мл в/в капельно; спироналоктон 50 мг 1 таб. 1 раз утром; Бромгексин 8 мг по 1 таб. 4 р/д; бисопролол 2,5 мг утром. На фоне проведенного лечения, достигнута положительная динамика: интоксикационный синдром нивелирован, признаков респираторной недостаточности нет, SpO_2 – 97%. Выписывается согласно порядку выписки пациентов из медицинской организации (Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции, версия 14 от 28.12.2021) с рекомендациями: Эликивис 2,5 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки – 2 недели; витамин Д 5000 мг в сутки – 1 месяц; омепразол 20 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки – 2–3 недели; Гептрал 400 мг по 1 таблетке 2 раза утром и вечером – 14 дней. Дыхательная гимнастика. Наблюдение участкового терапевта по месту жительства.

Приведенный пример демонстрирует индивидуальный комплексный подход к лечению пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 с учетом жалоб, объективного статуса, сопутствующих заболеваний и осложнений.

Таким образом, в терапии среднетяжелых больных с COVID-19 придерживались тех же принципов индивидуального подбора терапии. В респираторной поддержке нуждались 35% пациентов со среднетяжелой формой заболевания. Чаще это была кислородная маска (25%), несколько реже ВПО (10%). Этиотропную терапию (фавипиравир по схеме) получали 77 среднетяжелых пациентов (20%). Гормональная терапия (метилпреднизолон, дексаметазон и др.) были назначены 287 (75%) среднетяжелым пациентам. Дексаметазон при среднетяжелом течении назначался самостоятельно (8–12 мг в/м) 125 пациентам (33% общего количества среднетяжелых), а 60 больным (16%) с ДН в сочетании с антагонистами рецептора ИЛ-6 или блокаторами ИЛ-6 – в дозе 8–20 мг в сутки внутривенно за 2 введения. Метилпреднизолон при среднетяжелом течении назначали без антогонистов рецептора ИЛ-6 или блокаторов ИЛ-6 – в дозе по 125 мг внутривенно каждые 12 ч или 250 мг внутривенно 1 раз в сутки 67 больным

(17%). 35 пациентам со среднетяжелым течением с ДН в сочетании с блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-6 получали этот препарат в дозе по 60 мг внутривенно каждые 8 ч. Таргетная терапия применялась довольно редко и однократно (25% больных из общего количества среднетяжелых). Чаще всего это был олокизумаб (20%), редко – тоцилизумаб (5%). Также назначали в качестве противовоспалительной терапии Яквинус 20 мг в сутки (5,5% пациентов) и Олумиант (55%), Илсиру, Колхикум. Антикоагулянты, чаще таблетированные, получали 409 среднетяжелых больных (81%) (Эликвис 5 мг, Эниксум, Флюксум, эноксапарин натрия, Тромбо АСС и др.) были назначены 287 (75%) пациентам. Антибактериальную терапию получали 268 среднетяжелых больных (70%) (чаще цефтриаксон, цефазолин и цефтазидим). Симптоматическую терапию получали все больные.

Сравнение проведенной терапии пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания. Подход к выбору методов терапии при тяжелой и среднетяжелой формах COVID-19 аналогичен. Терапия подбиралась индивидуально в зависимости от жалоб, объективного статуса пациентов, преморбидного фона и результатов лабораторного и инструментального обследования. Соблюдались основные принципы терапии COVID-19 независимо от степени тяжести заболевания. Это этиотропная, патогенетическая, симптоматическая терапия; лечение фоновых заболевания и осложнений (Рисунок 119).



Примечание – ● – статистически значимое различие показателей по отношению к больным, перенесшим COVID-19 в тяжелой форме ($p < 0,05$).

Рисунок 119 – Сравнение проведенной терапии пациентов с острым COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Итак, несмотря на аналогичные принципы терапии при заболевании различной степени тяжести, все же очевидны отличия. Так, у тяжелых больных чаще применялись следующие виды терапии: респираторная поддержка, гормонотерапия, антибиотикотерапия, назначение комбинированных схем антибиотикотерапии. 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.

5.2. Терапия пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

После окончания острой фазы пациенты нуждаются в проведении специальной реабилитации с целью улучшения дыхания, функционального и когнитивного восстановления нарушенных функций, уменьшения вероятности инвалидизации и улучшения КЖ.

Эти задачи усложняются у ряда пациентов вероятностью возникновения проявлений ПКС или длительным протеканием COVID-19, когда нарушения функционирования одновременно нескольких систем органов сохраняются в течение полугода и более.

Реабилитационные меры были направлены на:

1) оптимизацию состояния здоровья и улучшение результатов функционирования организма;

2) уменьшение количества осложнений, связанных с поступлением в отделение интенсивной терапии, таких как синдром постинтенсивной терапии, приобретенная слабость из-за попадания в отделения интенсивной терапии;

3) устранение таких последствий тяжелой формы COVID-19, как физические нарушения, когнитивные нарушения и др.;

4) оказание психосоциальной поддержки;

5) помощь пожилым людям и людям с сопутствующими заболеваниями в сохранении их прежнего уровня физической активности и самостоятельности.

При составлении реабилитационных программ для пациентов с ПКС в отделении реабилитации городской клинической больницы № 1 г. Нальчика проводили предварительное обследование, учитывали общее состояние пациентов, использовали щадящий характер лечебных воздействий.

Обследование пациентов включало: проведение ЭКГ, по показаниям суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, оценку функции внешнего дыхания методом спирографии, оценку уровня SpO_2 методом пульсоксиметрии, клинический анализ крови с оценкой числа тромбоцитов, коагулограммы, биохимический анализ крови с определением уровней билирубина, АСТ, АЛТ, калия и натрия в крови, по показаниям определялся уровень общего белка, альбумина, СРБ, креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации, мочевины, глюкозы, а также ОАМ и по показаниям оценка суточной потери белка.

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. Выбор той или иной процедуры физической реабилитации осуществлялся врачом в зависимости от состояния больного и поставленных задач лечения, реабилитации.

Итак, из методов физической реабилитации чаще использовали такие, как лечебная физкультура, ингаляции, электрофорез и дыхательную гимнастику (Рисунок 120).

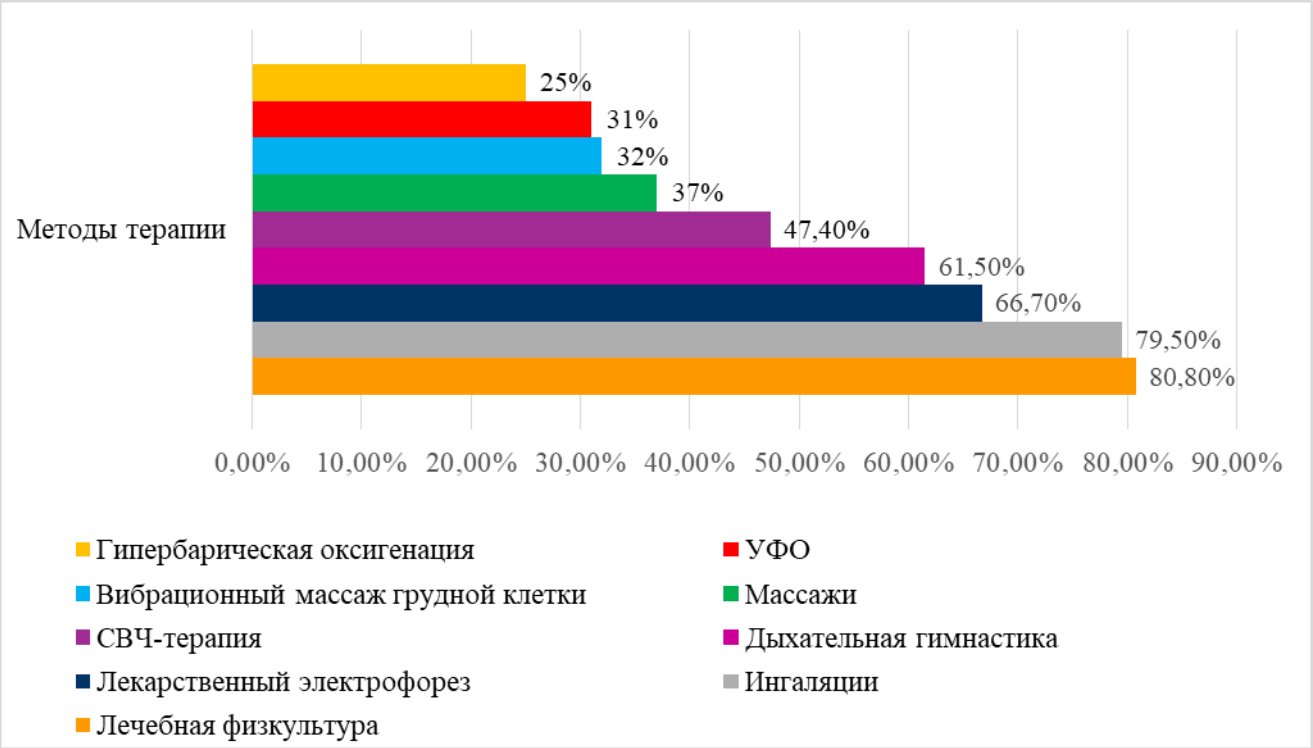


Рисунок 120 – Виды физической реабилитации, применявшиеся у реконвалесцентов отделения реабилитации

Кроме методов физической реабилитации пациентам назначались лекарственные препараты в соответствии с преимущественным поражением органов и систем.

Респираторный вариант. Реабилитация после тяжелых острых респираторных инфекций должна быть направлена на улучшение вентиляционной функции легких за счет увеличения подвижности грудной клетки, экскурсии диафрагмы, укрепления дыхательных мышц. Наиболее перспективными для респираторной реабилитации являются первые два месяца после острого периода коронавирусной инфекции – это период терапевтического окна. Пациентам с симптомами со стороны легких (сухой кашель [17,5%], одышка [42%], ощущение заложенности в грудной клетке [11,3%], жесткое дыхание в легких [6,6%], ДН 1-й степени [93,2%]) проводили терапию, направленную на уменьшение выраженности одышки после выполнения нагрузки (по шкале Борга), увеличение толерантности к физической нагрузке по ТШМ, улучшению КЖ.

Терапия, назначаемая таким больным включала: респираторную поддержку (при снижении SpO_2 менее 93% начинали оксигенотерапию при помощи маски или

назальных канюль с потоком кислорода 5–10 л/мин до достижения показателя SpO_2 > 95%); методы немедикаментозной терапии: инспираторный тренинг, дыхательные упражнения, ЛФК, массаж, дыхательную гимнастику, щелочные ингаляции для улучшения вентиляционной способности легких, улучшения механики дыхания, работы дыхательной мускулатуры; лечебное питание: витаминно-минеральные комплексы (витамины B_1, B_6, B_{12}, витамин $Д_3$, Центрум, магний), разработку индивидуальной диеты с учетом наличия сопутствующей патологии; симптоматическую терапию: противокашлевые препараты (АЦЦ, бромгексин, ренгалин и др.), антибиотики по показаниям (чаще ципрофлоксацин, цефтриаксон и др.) (Таблица 59).

Пациентам с **сердечно-сосудистым вариантом клинического течения** ПКС (резкие перепады АД отмечали 24% пациентов, приступы сердцебиения – 7,2%, глухость сердечных тонов – 10,2%, тахикардию – у 7,2% больных) назначали физические упражнения, антитромботическую и дезагрегантную терапию (гепарины, Эликвис, Клексан, Тромбо АСС), которые могут оказывают действие на ключевые воспалительные и ремоделирующие процессы у пациентов в постковидном периоде, статины (аторвастатин), Ацекардол для профилактики тромбоэмболических нарушений, мочегонные (фуросемид, Верошпирон) и гипотензивные (лозартан, бисопролол, индапамид, эналоприл, амлодипин) средства (Таблица 59).

Таблица 59 – Терапия реконвалесцентов COVID-19 с ПКС

Клинические варианты ПКС	*Симптомы, нарушения функции органов после перенесенного COVID-19*	*Проводившиеся лечебные мероприятия*
Астеновегетативный вариант	Общие симптомы, которые могут быть следствием нарушения функционирования различных органов и систем организма	– Физический метод реабилитации (прогулки на свежем воздухе, ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика; – диета, содержащая углеводы с низким гликемическим индексом, поскольку они постепенно высвобождают глюкозу в кровоток (например, макароны «аль денте», коричневый рис, каша); – адекватное потребление жидкости; – витаминно-минеральные комплексы; – назначение L-карнитина; – женьшень, лимонник китайский, элеутерококк, пантокрин; – мельдоний
Сердечно-сосудистый вариант	Гипертония, перепады АД, последствия перенесенного миокардита	– Методы немедикаментозной терапии: лечебная физкультура; – антитромботическая и дезагрегантная терапия (гепарины, Эликвис, Клексан, Тромбо АСС, Ацекардол, клопидогрел); – статины (аторвастатин, розувастатин), – мочегонные средства (фуросемид, верошпирон); – гипотензивные средства (лозартан, бисопролол, андапамид, эналаприл, амлодипин) и т.д.

Продолжение таблицы 59

Клинические варианты ПКС	*Симптомы, нарушения функции органов после перенесенного COVID-19*	*Проводившиеся лечебные мероприятия*
Респираторный вариант	Остаточные явления после перенесенной пневмонии	– Респираторная поддержка; – методы немедикаментозной терапии: инспираторный тренинг, дыхательные упражнения, ЛФК, массаж, дыхательная гимнастика; – щелочные ингаляции для улучшения вентиляционной способности легких; – лечебное питание: витаминно–минеральные комплексы (витамины B_1, B_6, B_{12}, витамин $Д_3$, Центрум, магний); – индивидуальная диета; – симптоматическая терапия: противокашлевые препараты (АЦЦ, Бромгексин, Ренгалин и др.); – антибиотики по показаниям (чаще ципрофлоксацин, цефтриаксон и др.); – гормональная терапия
Психоневрологический вариант	Астенический синдром, тревожно-депрессивные состояния, когнитивные нарушения, инсомния, остаточные нарушения опорно-двигательного аппарата	– Диета с повышенным содержанием продуктов, содержащих триптофан в достаточно большой концентрации, в частности, бананы, мясо индейка, сыр, хлеб грубого помола, а также продукты с повышенным содержанием витаминов группы В (печень, яйца) и витамина С (шиповник, черная смородина, облепиха, киви, клубника, цитрусовые, яблоки, салаты из сырых овощей и свежие фруктовые соки); – немедикаментозные методы воздействия: физическую активность, лечебную физкультуру, когнитивный тренинг, который представляет собой систематические упражнения по тренировке памяти, внимания и других высших мозговых функций, различные виды психотерапии; – медикаментозные средства растительного происхождения: женьшень, китайский лимонник, элеутерококк, пантокрин, а также препараты, содержащие комплексы витаминов (витамины группы В, С, РР) и микроэлементов (цинк, магний, кальций); – при астенизации рекомендовали Цитофлавин, Нанотропил, Милдронат; – при тревожных, депрессивных расстройствах и нарушении сна назначали такие препараты, как алимемазин (Терали-джен), Атаракс, Фенибут, глицин, амитриптилин – при когнитивных нарушениях назначали Проспекту; – для купирования различных болевых ощущений – Ксефокам
Эндокриногогический вариант	СД	– Лечебная физкультура; – соответствующая диета; – сахароснижающие препараты (метформин, глимеперид и др.); – по показаниям – инсулины в инъекциях
Вариант с поражением органов мочевыделения	Цистит, пиелонефрит	– Антибиотики; – спазмолитики
Гастроинтестинальный вариант	Колит, холецистит, панкреатит	– Индивидуально подобранная диета; – симптоматическая терапия (спазмолитики); – антибактериальные препараты; – желчегонные средства; – омепразол, Фестал, Мезим, Креон и др.)

Продолжение таблицы 59

Клинические варианты ПКС	*Симптомы, нарушения функции органов после перенесенного COVID-19*	*Проводившиеся лечебные мероприятия*
Вариант с поражением ЛОР-органов	Фарингит, синусит, гипосмия, дисгевзия	– Антибактериальные препараты; – ингаляции физраствора; – полоскание горла растворами антисептиков; – противоотечные спреи в нос (Отривин, Тизин и др.); – физиотерапевтические процедуры; – обонятельные тренинги
Вариант с поражением пародонта	Пародонтит	– Гигиена полости рта; – антибиотики, мази и гели для десен (Метрогил Дента); – полоскания и ротовые ванночки с антисептиками (хлоргексидин)

Пациентам с **психоневрологическим вариантом** ПКС (головная боль отмечалась у 39% больных, головокружение – у 35,5%, миалгия, ломота в костях – у 24% больных, артралгия – у 13, 2%, нарушение сна – у 79% пациентов, депрессия –у 82%, снижение памяти – у 67%, тревожность – у 17%, перемены настроения – у 45,8%) назначали следующие виды терапии:

– диету с повышенным содержанием в рационе продуктов, содержащих триптофан в достаточно большой концентрации, в частности, бананы, мясо индейки, а также продукты с повышенным содержанием витаминов группы В (печень, яйца) и витамина С (шиповник, черная смородина, облепиха);

– немедикаментозные методы воздействия: физическую активность, лечебную физкультуру, когнитивный тренинг под руководством специалиста (обученного врача, нейропсихолога), различные виды психотерапии;

– среди медикаментозных средств назначали адаптогены растительного происхождения: женьшень, китайский лимонник, элеутерококк, пантокрин, а также препараты, содержащие комплексы витаминов. При астенизации рекомендовали Цитофлавин, Нанотропил, Милдронат. При тревожных, депрессивных расстройствах и нарушении сна назначали такие препараты, как алимемазин (Тералиджен), Атаракс, Фенибут, глицин, амитриптилин. Проспекта назначалась при различных когнитивных нарушениях. Ксефокам для купирования различных болевых ощущений (Таблица 59).

Эндокринологический вариант. У 32 (19,2%) пациентов в периоде реконвалесценции после перенесенного COVID-19 был впервые выявлен СД 2-го типа.

Чаще всего таким пациентам назначали соответствующую диету, метформин, глимеперид, по показаниям – инсулины в инъекциях). Перевод на инсулинотерапию по показаниям. Дозы инсулина и схемы его введения подбирались индивидуально (Таблица 59).

При поражении **ЛОР-органов** (35 пациентов с фарингитом, синуситом, гипосмией) пациентам назначали антибактериальные препараты, ингаляции физраствора, полоскание горла растворами антисептиков, противоотечные спреи в нос (Отривин, Тизин и др.), физиотерапевтические процедуры. При сохраняющейся в периоде реконвалесценции аносмии проводили обонятельные тренинги (Таблица 59).

Пародонтит впервые был диагностирован у 35 (21%) реконвалесцентов с ПКС. Такие больные жаловались на зуд и жжение в деснах, отечность десен, кровоточивость десен, галитоз. Лечение таких пациентов проводилось при участии и под руководством врача-пародонтолога. Лечение представляло собой совокупность этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии. В реабилитационном отделении таким больным проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия. Все местные манипуляции проводил врач-пародонтолог из консультативного кабинета той же больницы (Таблица 59).

Итак, в реабилитационном отделении больным проводились стандартные реабилитационные мероприятия, которые были направлены на продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена, дренажной 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 в крови, витаминотерапии, сосудистой терапии. Всем больным назначали ЛФК, дыхательную гимнастику. 68 больных (17,4%) получали щелочные ингаляции. Антибактериальную терапию полу-

чали 47 пациентов (12%). Кроме того, по показаниям назначались мочегонные (фуросемид, Верошпирон), гипотензивные средства, Тромбо АСС, Эликвис, Атаракс, глицин, амитриптилин, витамины и др.

Для пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме назначались аэробные упражнения (подбирались индивидуально в соответствии с основным заболеванием пациента и остаточной дисфункцией), они включали ходьбу, быструю ходьбу; силовые тренировки – прогрессивные тренировки с отягощениями; тренировка равновесия (проводились у пациентов с коморбидными нарушениями равновесия, включая упражнения без помощи рук под руководством реабилитолога и с использованием тренажера равновесия; дыхательные упражнения: если у пациентов после выписки оставались одышка, хрипы и затруднения с отхождением мокроты.

Анализировали проведенное больным лечение в отделении реабилитации в зависимости от периода реконвалесценции.

Таким образом, как следует из Рисунка 121, в периоде ранней реконвалесценции чаще назначались немедикаментозные методы лечения, такие как ЛФК, физиотерапия, симптоматическая и общеукрепляющая терапия. Несколько реже назначались антикоагулянты, массаж, дезинтоксикационная терапия.

У больных с ПКС, в более поздний период от выписки из ИГООИ также наиболее часто назначались методы физической реабилитации и симптоматическая терапия. Реже дезинтоксикационная терапия, антибиотики, антикоагулянты, гормоны. Только 5% больных нуждались в респираторной поддержке (Рисунок 122).

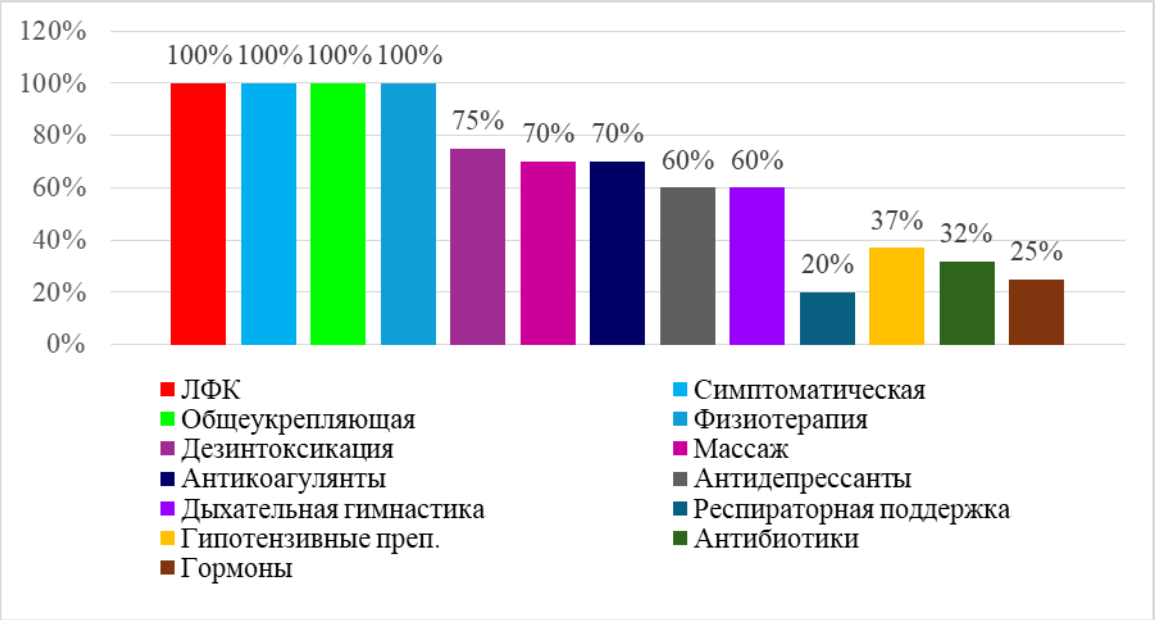


Рисунок 121 – Основные виды терапии и препараты, которые назначались в периоде ранней реконвалесценции (4–12 недель от начала COVID-19)

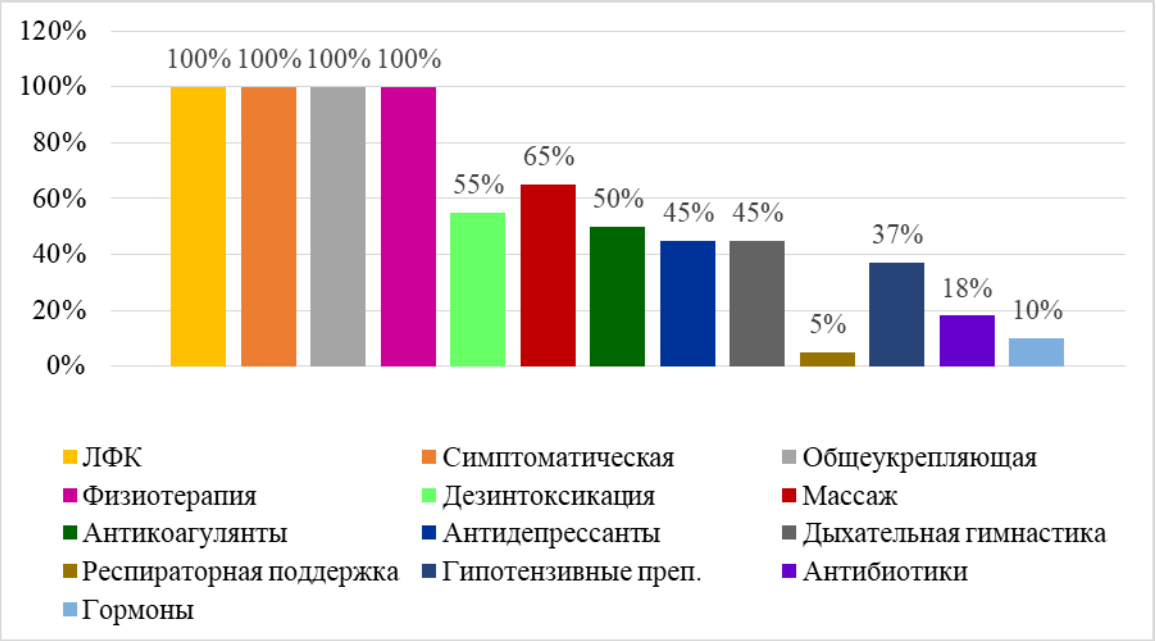


Рисунок 122 – Основные виды терапии и группы препаратов, которые назначались пациентам с ПКС (12–24 недели от начала COVID-19)

Итак, 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 и рекомендациями продолжать реабилитацию в домашних условиях.

Таким образом, после окончания острой фазы пациенты нуждаются в проведении специальной реабилитации с целью улучшения дыхания, функционального

и когнитивного восстановления нарушенных функций, уменьшения вероятности инвалидизации и улучшения КЖ. Эти задачи усложняются у ряда пациентов вероятностью возникновения проявлений ПКС или длительным протеканием COVID-19, когда нарушения функционирования одновременно нескольких систем органов сохраняются в течение полугода и более. 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, дренажной 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 в 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) и гипотензивные средства, Тромбо АСС, Эликвис, Атаракс, глицин, амитриптилин, витамины и др. 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.

5.3. Патогенетически обоснованные рекомендации по коррекции дисбаланса иммунологических показателей, клинической симптоматики и ведению пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 в периоде реконвалесценции

Известно, что основными клетками, участвующими в противовирусной защите на первых этапах, являются клетки, имеющие паттерн-распознающие рецепторы [208; 249]. Вклад моноцитов, нейтрофилов, дендритных клеток в патогенез заболевания варьирует в зависимости от стадии инфекции [230], и относительно мало известно об их роли на стадии выздоровления. Основные сывороточные показатели, в том числе провоспалительные цитокины являются показателями состояния пациентов и в основном продуцируются именно клетками врожденного иммунитета [283] и Th1 типа [256]. Этими авторами отдельное внимание было обращено на активность эффекторных функций фагоцитов у пациентов с COVID-19. Многочисленные исследования лабораторных показателей крови пациентов с COVID-19 свидетельствуют о большой вариации и сложном патогенезе ответных реакций на вирус, в которых центральную роль играют клетки врожденного иммунитета [203].

Оценив результаты проведенных исследований, мы задались вопросом: почему у одних пациентов при прочих равных условиях (пол, возраст, степень тяжести, проведенное лечение и т. д.) показатели врожденного иммунитета приходят в норму перед выпиской из госпиталя или в периоде ранней реконвалесценции до 12 недель от начала заболевания, а у других нет? У большинства пациентов с сохра-

няющимися в этот период изменениями формируется ПКС с выраженной симптоматикой и изменениями иммунологических показателей различной длительности, иногда более 24 недель.

В зависимости от времени нормализации изученных показателей мы разделили пациентов на 2 группы по иммунологическому реагированию (Таблица 60).

Таблица 60 – Изученные показатели в периоде ранней реконвалесценции у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19

Изученный показатель в периоде 4–12 недель	*Группа*	
	1-я (число больных, %)	2-я (число больных, %)
ЭВК (n = 108 чел.)	75% (p > 0,05)	25% (p < 0,05)
АТФ нейтрофилов (n = 108 человек)	72% (p > 0,05)	28% (p < 0,05)
ИЛ-6 (n = 108 человек)	80% (p < 0,05)	20% (p > 0,05)
ИЛ-8 (n = 108 человек)	73%(p < 0,05)	27% (p > 0,05)
ИЛ-23 (n = 108 человек)	77% (p < 0,05)	23% (p > 0,05)
ИЦМ (n = 108 человек)	70% (p < 0,05)	30% (p > 0,05)
Примечание – p – достоверность изменений относительно здоровых.		

Систематизируя полученные данные пациентов по уровню цитокинов, ИЦМ и по показателям фагоцитарной активности, мы обнаружили, что у большинства больных (от 70% до 80%) в периоде ранней реконвалесценции (4–12 недель от начала заболевания) сохраняются повышенные концентрации цитокинов в крови (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23), сниженный ИЦМ на фоне нормального уровня внутриклеточной АТФ и ЭВК (Рисунок 123; 124).

При коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2, под влиянием провоспалительных цитокинов клетки моноцитарно-макрофагального и гранулоцитарного ряда длительно продуцируют свободные радикалов, что сочетается с недостаточностью антиоксидантной защиты.

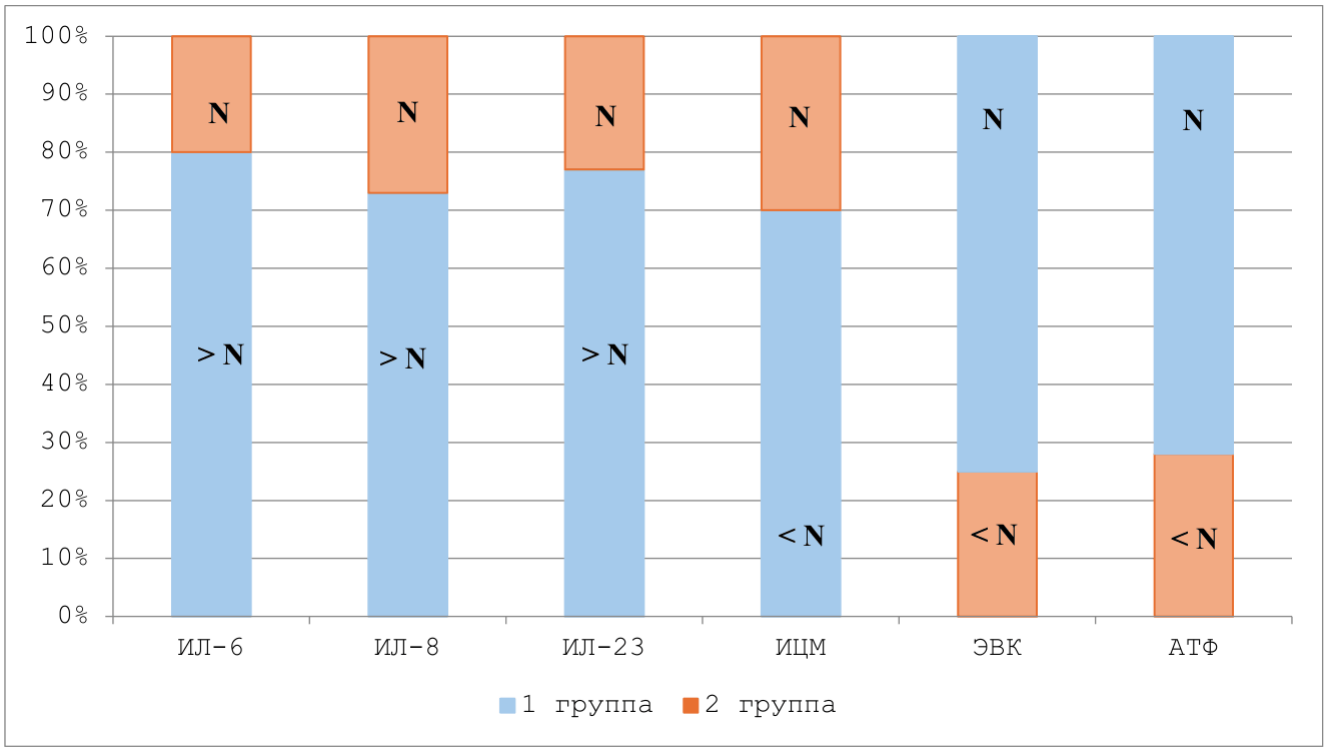


Рисунок 123 – Изученные показатели в периоде ранней реконвалесценции у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19



Рисунок 124 – Группа реконвалесцентов с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов и нормальными фагоцитарными показателями в периоде реконвалесценции

При этом стоит отметить, что нормализация концентрации провоспалительной группы цитокинов далеко не всегда коррелирует с нормализацией фагоцитар-

ных показателей, и у 25–30% больных выявлено следующее сочетание групп изученных параметров: на фоне нормальных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и показателей свободно-радикального статуса выявлено снижение внутриклеточной концентрации АТФ в нейтрофилах и достоверное снижение ЭВК (Рисунок 125), что свидетельствует об истощении энергетического потенциала клеток врожденного иммунитета и в дальнейшем может привести к иммунодефицитному состоянию. Соответственно, для коррекции патологического состояния пациентов данной группы, необходима поддерживающая иммуностимулирующая терапия, направленная прежде всего на моноцитарно-макрофагальный ряд клеточных элементов.

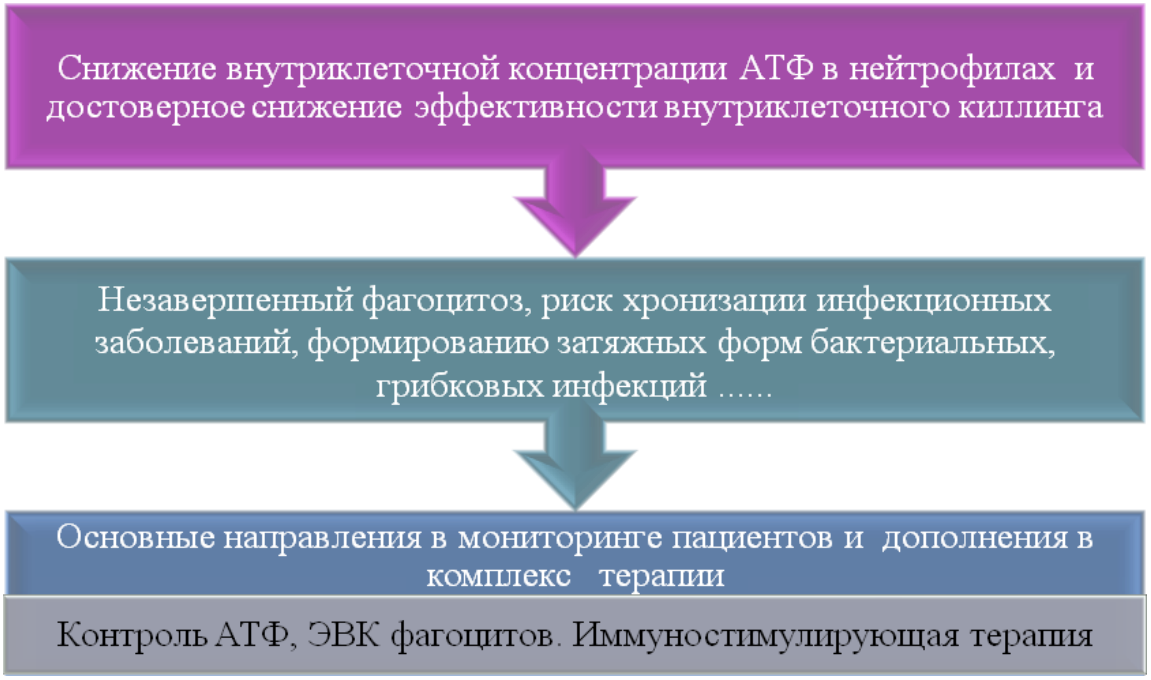


Рисунок 125 – Группа пациентов с пониженными фагоцитарными показателями и близкой к норме концентрацией провоспалительных цитокинов в периоде реконвалесценции

Разделение на группы по иммунологическому реагированию позволяет нам выбрать адекватную, эффективную терапию для каждой из них.

Таким образом, для мониторинга состояния пациентов в периоде реконвалесценции COVID-19 недостаточно опираться на показатели крови и цитокиновый статус. Для реальной оценки состояния необходимо проводить комплексное обследование с оценкой состояния клеток врожденного иммунитета по содержанию в них АТФ и фагоцитарной активности.

Схема терапии с учетом выявленных закономерностей должна быть индивидуально обоснованной. Иммуностимуляция пациентов с 1 типом реакции может привести к еще более значимому нарушению свободно-радикального статуса, в то время как назначение препаратов антиоксидантов группе пациентов со 2 типом необоснованно и неэффективно.

Больным 1-й группы иммунологического реагирования, у которых, несмотря на проводимое в госпитале и в отделении реабилитации лечение, сохранялись многие жалобы, общее состояние не нормализовалось, имело место повышение активности прооксидантной системы и недостаточность антиоксидантной, было рекомендовано назначение препаратов с антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Этим критериям отвечает аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®), механизм действия которого связан со способностью избирательно регулировать (повышая или понижая в зависимости от исходных значений) функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, повышать неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии. Препарат имеет большую доказательную базу применения в лечении различных инфекций вирусной этиологии – ОРВИ и гриппа, герпетической и папилломавирусной инфекций, способствует более быстрой элиминации возбудителя, уменьшает тяжесть и длительность заболеваний, сокращает частоту обострений [68] и как препарат патогенетического звена рекомендуется для применения в постковидном периоде для восстановления нарушений иммунной системы может действовать как антиоксидант [74].

Этот препарат в комплексной терапии получали 45 больных, перенесших острую фазу коронавирусной инфекции COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме (52 женщины и 38 мужчин в возрасте от 32 до 61 года – 52±1,1 года), лечившихся в отделении реабилитации городской клинической больницы № 1 МЗ КБР в январе–марте 2021 года в периоде 4–12 недель от начала острого COVID-19 с диагнозом «U09.9 – состояние после COVID-19». В качестве группы сравнения под

наблюдением также находились 45 пациентов отделения реабилитации, не получавших этот препарат, сопоставимых по полу, возрасту, диагнозу, сопутствующим заболеваниям и срокам обследования с группой, получавших аминодигидрофталазиндиона натрия. Наиболее частые сопутствующие заболевания: хронический холецистит (9%), гастрит (8,8%), пиелонефрит вне обострения (7,8%), гипертоническая болезнь (23%), СД компенсированный (12,2%). От всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в обследовании, публикацию результатов обследования и лечения.

В качестве контрольной группы были обследованы 25 условно здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группами исследования, не имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19.

Курс лечения аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) включал 10 инъекций препарата: 5 по 100 мг в/м ежедневно, затем по 100 мг через день. Всего курс лечения продолжался 2 недели.

Для оценки клинической эффективности иммуномодулирующего препарата Галавит® сравнивали симптомы пациентов двух групп сравнения: 1-я группа – пациенты, не получавшие в составе комплексной терапии препарат аминодигидрофталазиндион натрия и 2-я группа – получавшие в составе комплексной терапии препарат аминодигидрофталазиндион натрия (Таблица 61). Как показали опросы через 2 недели приема аминодигидрофталазиндиона натрия, пациенты, получавшие этот препарат, отмечали улучшение общего самочувствия, «прилив сил», улучшение аппетита и сна, статистически значимо уменьшились жалобы на усталость, слабость, одышку, головную боль, головокружение, уменьшилось количество жалоб на боль в груди, кашель, боль в суставах и мышцах (Таблица 61).

У пациентов, не получавших иммуномодулирующий препарат все клинические симптомы оставались на том же уровне (Таблица 61).

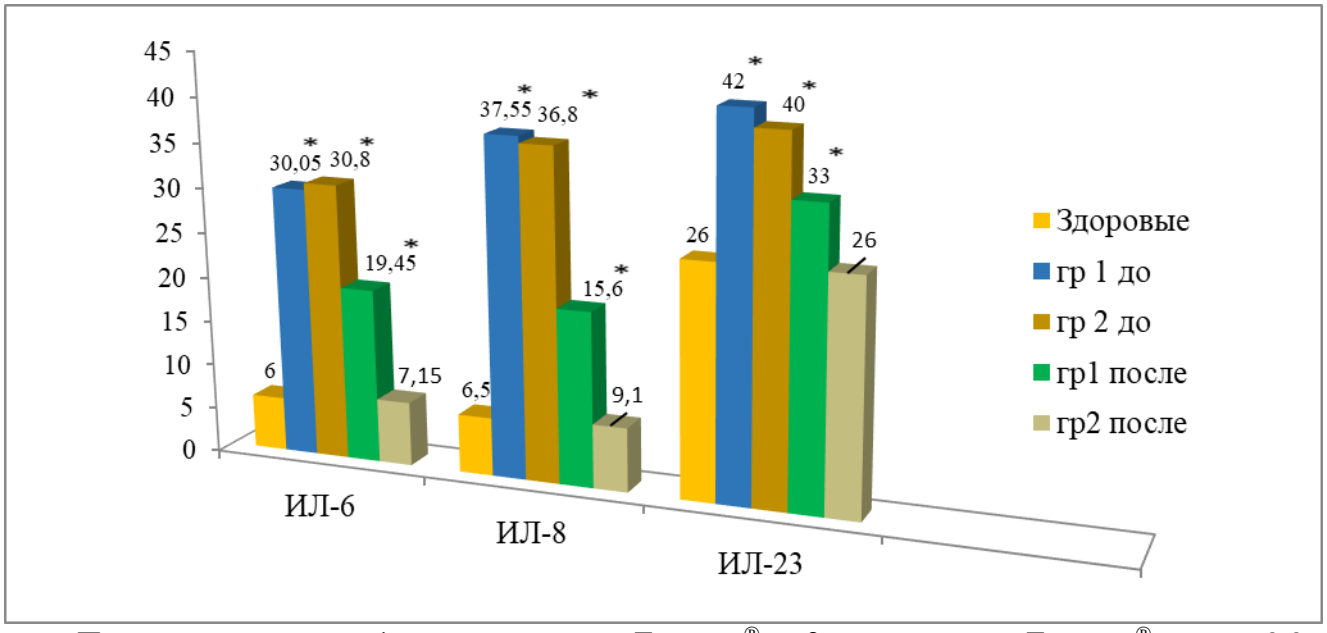
Таблица 61 – Сравнение симптомов у пациентов двух групп наблюдения

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*
Р 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*
Р 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*
Р 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*
Р 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*
Р 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
Р 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*
Р в одной группе между периодами наблюдения		0,67	0,02*	
Примечание – * – статистически значимые различия при p < 0,05.				

Для оценки влияния этого препарата на интерлейкиновый статус и состояние ПОЛ у пациентов, получавших и не получавших этот препарат, сравнивали показатели уровня цитокинов ИЛ-6, Ил-8, ИЛ-23 и ИЦМ в двух группах (Рисунок 126).

Оказалось, что при поступлении в отделение реабилитации у всех в среднем уровень ИЛ-6 был достоверно выше нормы: у пациентов 1-й группы 30,05 [25,45; 37,85] пг/мл, $p < 0,001$, а 2-й группы 30,8 [26,12; 38,31] пг/мл, $p < 0,001$, $p1 > 0,05$. Через 2 недели уровень ИЛ-6 у больных, получавших иммуномодулятор, быстрее приходил к нормальным показателям (7,6 [6,15; 8,6] пг/мл), $p > 0,05$, чем у пациентов, не получавших этот препарат (11,75 [7,65; 13,9] пг/мл), $p < 0,001$, где p – достоверность различий к показателю у здоровых, а p1 – к показателю у больных, не принимавших препарат (Рисунок 126).

Уровень ИЛ-8 у больных при поступлении в реабилитационное отделение был в среднем выше этого показателя у здоровых и не имел различий между группами сравнения: 37,55 [34,5; 39,125] пг/мл, p < 0,05 против 36,8 [33,9; 39,4] пг/мл, p < 0,05, p1 > 0,05. В группе пациентов, получавших в комплексной терапии препарат Галавит®, уровень ИЛ-8 в среднем быстрее возвращался к нормальным показателям, чем в группе сравнения 7,15 [5,65; 9,375] пг/мл, p > 0,05, p1 > 0,05, а у не получавших препарат Галавит®этот показатель оставался достоверно выше – 19,45 [17,06; 22,875] пг/мл, p < 0,001 (Рисунок 126).



Примечание – гр1 – не получавшие Галавит®; гр2 – получавшие Галавит®; * – p < 0,05 по сравнению с показателем у здоровых здесь и в последующих рисунках.

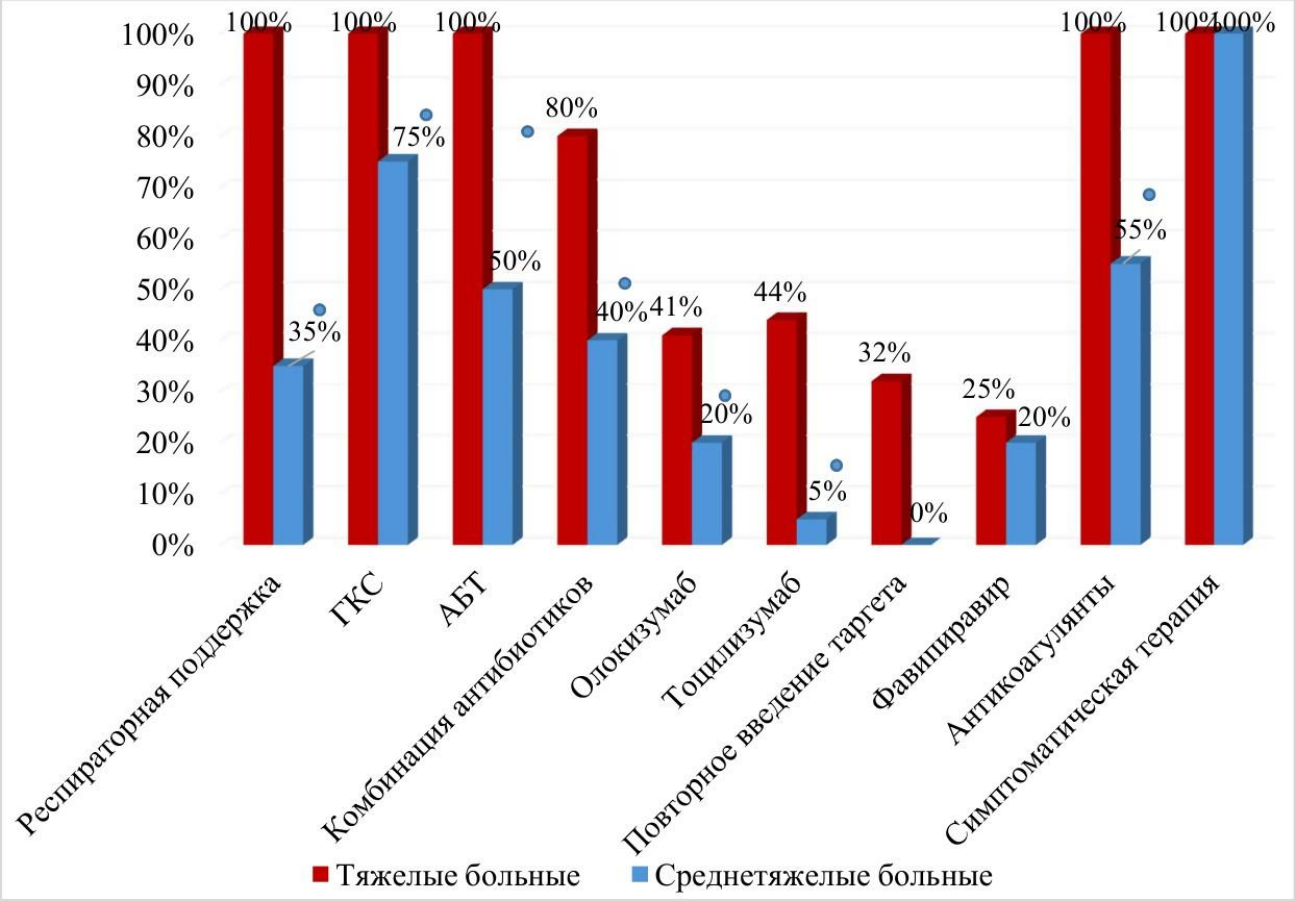
Рисунок 126– Уровень ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-23 в зависимости от терапии реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (пг/мл)

Уровень ИЛ-23 при поступлении у пациентов обеих групп сравнения был достоверно ниже, чем у здоровых и не отличался между группами: 42 [37;49] пг/мл, p < 0,001 против 40 [36; 48] пг/мл, p < 0,001, p1 > 0,05.

В группе больных, получавших в комплексной терапии препарат аминодигидрофталазиндион натрия, уровень ИЛ-23 быстрее приходил к нормальным показателям в периоде 4–12 недель от начала заболевания (Рисунок 126). У больных,

получавших Галавит®, уровень ИЛ-23 после курса лечения этим препаратом возвращался к нормальному показателю – 26,0 [19; 30] пг/мл, $p > 0,05$, $p1 < 0,001$, а в группе больных, не получавших этот препарат – 33 [24; 37] пг/мл, $p < 0,05$.

Для более полной оценки баланса про- и антиоксидантной систем организма изучали ИЦМ. У пациентов обеих групп этот показатель был достоверно ниже показателя у здоровых и не отличался между группами: 94,05 [65,7; 130,62] ед., $p < 0,001$ против 94,7 [67,5; 127] ед., $p < 0,001$, $p1 > 0,05$ (Рисунок 127).



Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем у здоровых.

Рисунок 127 – Уровень ИЦМ в зависимости от терапии реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия

У больных, получивших курс иммуномодулятора в комплексной терапии в периоде 4–12 недель от начала заболевания уровень ИЦМ быстрее приходил к норме (Рисунок 128). Так, после курса этого препарата в группе пациентов, получавших этот препарат, ИЦМ равнялся 311,2 [250,7; 335,0] ед., $p > 0,05$, $p1 < 0,001$,

тогда как в группе больных, не принимавших этот препарат, ИЦМ оставался достоверно ниже, чем у здоровых – 118,9 [91,87; 165,5] ед., $p < 0,001$ (Рисунок 127).

Таким образом, 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 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 дозе через день.

Иммуномодулирующий, антиоксидантный препарат аминодигидрофталазиндион 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 ПОЛ 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 128).

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.

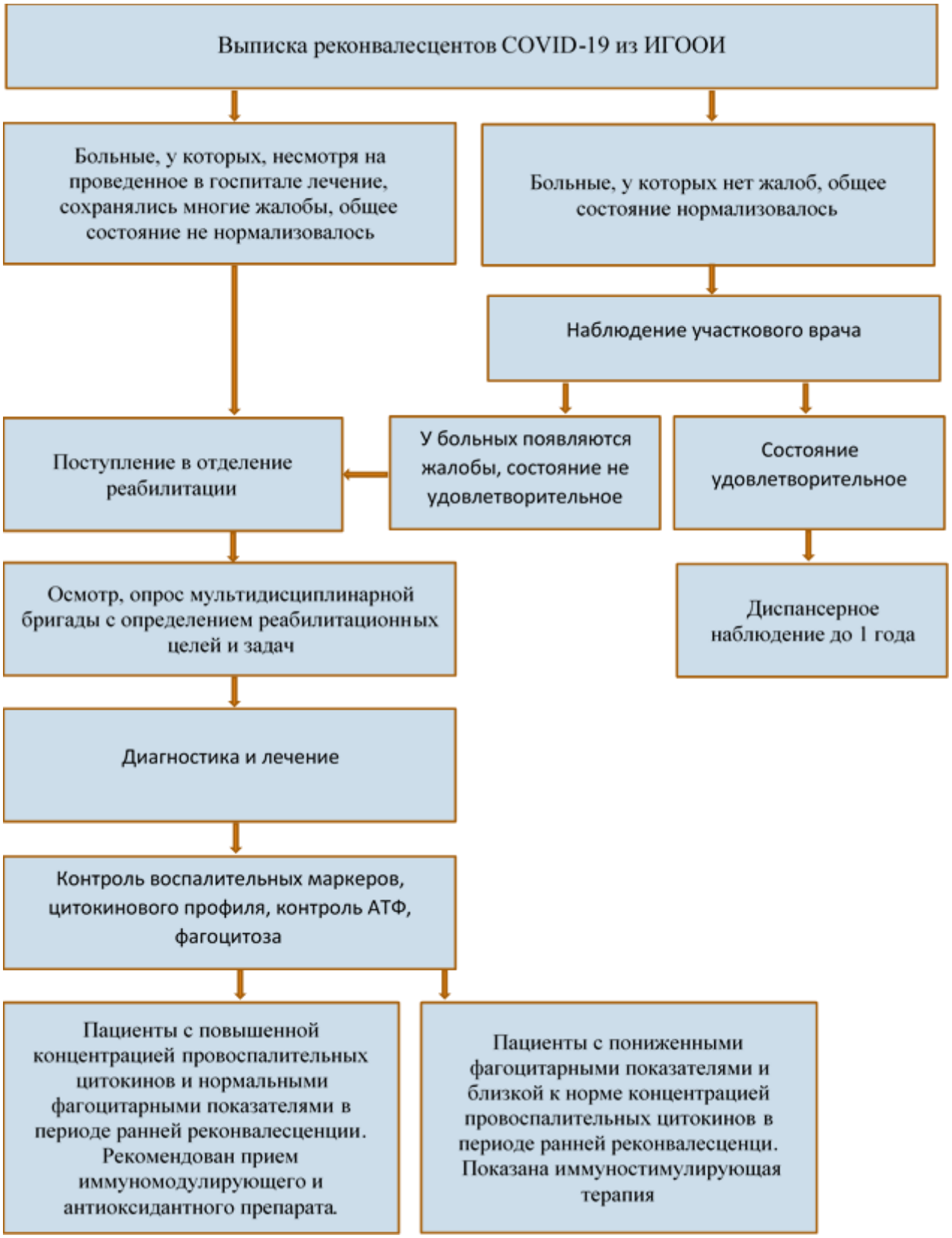


Рисунок 128 – Алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19

Для определения дальнейшей терапевтической тактики, кроме рутинных анализов, в план обследования таких пациентов необходимо включить обследование на определение воспалительных маркеров, контроль АТФ, показателей фагоцитоза (Рисунок 128). Исходя из полученных результатов обследования все пациенты в периоде ранней реконвалесценции делятся на две группы по иммунологическому реагированию: пациенты, без нормализации изученных показателей и с нормальными показателями. Пациентам с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов и нормальными фагоцитарными показателями в периоде ранней реконвалесценции в комплексной терапии рекомендован прием иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов (Рисунок 128).

Как мы выяснили, предикторами развития ПКС в том числе может являться отсутствие нормализации уровней ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЦМ при периоде ранней реконвалесценции до 12 недель от начала заболевания. Следовательно, применение антиоксидантного иммуномодулирующего препарата Галавит® может рассматриваться, как мера предупреждения развития ПКС.

Резюме. Итак, всем пациентам в остром периоде COVID-19 проводилась терапия в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», соответствующей версии (Версия 8 от 03.09.2020). Больные с COVID-19 в ИГООИ получали противовирусную, противовоспалительную, дезинтоксикационную, симптоматическую, общеукрепляющую терапию. 256 (50,7%) пациентов при поступлении в ИГООИ нуждались в респираторной поддержке. 25% были на кислородной маске, 10% на ВПО. Тяжелые больные все нуждались в респираторной поддержке: 41% были на кислородной маске, 16% – ВПО, 22% – НИВЛ, и 21% больных находились на ИВЛ. В качестве противовирусной терапии в этот период времени назначали фавипиравир, который получали 46% пациентов.

В качестве иммуносупрессивной терапии пациенты получали дексаметазон, метилпреднизолон, в качестве противовоспалительной терапии назначались: колхицин, Олумиант. При ухудшении самочувствия больных назначались ингибиторы

ИЛ-6: артлегиа (олокизумаб), актемра (тоцилизумаб), кевзара (сарилумаб). Тяжелым больным эти препараты вводили по 2 и более раз. Антибактериальная терапия назначалась по показаниям. Антитромботическая терапия назначалась всем пациентам: препараты гепарина, тромбоАсс, эликвис. После окончания острой фазы COVID-19 пациенты нуждаются в проведении реабилитации с целью улучшения дыхания, функционального и когнитивного восстановления нарушенных функций, уменьшения вероятности инвалидизации и улучшения КЖ. Эти задачи усложнялись тем, что у ряда пациентов с ПКС имелось нарушение функционирования одновременно нескольких систем органов, которые сохранялись в течение полугода и более. Пациентам планировались и проводились индивидуальные реабилитационные программы, которые включали физиотерапию, лечебный массаж, гимнастику и т. д. Назначаемая терапия зависела от периода реконвалесценции COVID-19 и степени поражения органов и систем. В позднем периоде реконвалесценции пациенты получали тот же набор методов терапии, что и в раннем. Однако одни методы применялись с той же частотой, другие реже.

В связи с тем, что у большинства больных (от 70% до 80%) в периоде ранней реконвалесценции (4–12 недель от начала заболевания) сохраняются повышенные концентрации цитокинов в крови (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23), сниженный ИЦМ на фоне нормального уровня внутриклеточной АТФ и ЭВК, этой группе пациентов рекомендован прием иммуномодулирующих и антиоксидантных препаратов. А у 25–30% реконвалесцентов было выявлено снижение внутриклеточной концентрации АТФ в нейтрофилах и достоверное снижение ЭВК на фоне нормальных концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23 и показателей свободно-радикального статуса, что свидетельствует об истощении энергетического потенциала клеток врожденного иммунитета и в дальнейшем может привести к иммунодефицитному состоянию. Соответственно, для коррекции патологического состояния пациентов данной группы необходима поддерживающая иммуностимулирующая терапия, направленная прежде всего на моноцитарно-макрофагальный ряд клеточных элементов.

Больным 1-й группы иммунологического реагирования, у которых, несмотря на проводимое в госпитале и в отделении реабилитации лечение, сохранялись многие жалобы, общее состояние не нормализовалось, имело место повышение активности прооксидантной системы и недостаточность антиоксидантной было рекомендовано назначение препарата Галавит с доказанной антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Курс лечения аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавитом) включал 10 инъекций препарата: 5 по 100 мг в/м ежедневно, затем по 100 мг через день. Всего курс лечения продолжался 2 недели.

Через две недели приема этого препарата пациенты, получавшие такую терапию отмечали улучшение общего самочувствия, «прилив сил», улучшение аппетита и сна, уменьшение головной боли и раздражительности. У этой группы больных быстрее нормализовались уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, ИЦМ.

С учетом выше изложенного был разработан алгоритм ведения реконвалесцентов после выписки из ИГООИ с рекомендацией исследовать у них, наряду с другими лабораторными показателями цитокиновый статус, баланс процессов ПОЛ и показатели фагоцитоза. Исходя из полученных данных принимать решение о тактике ведения и терапии реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 стала большой проблемой для всего человечества. Она 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.

Актуальность коронавирусной инфекции COVID-19 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 около 25 млн человек, из них 404 тыс. умерло. Несмотря на спад заболеваемости, еженедельно сообщается о новых заболевших и умерших [41; 58].

Большое количество работ посвящено различным аспектам патогенеза, диагностики и лечения острого периода коронавирусной инфекции COVID-19. Авторы отмечают, что факторами риска тяжелого течения заболевания являются пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, метаболический синдром, различные иммунодефицитные состояния [5; 34; 60; 3; 61; 159; 124; 157; 320; 140].

Тяжесть и осложнения коронавирусной инфекции COVID-19 могут быть связаны с развитием MIS-A. Его патогенетическим механизмом является патологический гипериммунный ответ на вирус. Активация нейтрофилов, макрофагов, провоспалительных ИЛ приводит к цитокиновому шторму – неконтролируемому высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.). Этот каскад реакций приводит к повреждению многих внутренних органов [303; 245]. Тяжелая форма болезни, по данным разных авторов, характеризуется высокими показателями ферритина и D-димера в плазме крови, повышенным тромбообразованием, ДВС и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом или САМ [153; 318]. После перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 у многих реконвалесцентов сохраняется большое число жалоб, они не чувствуют себя здоровыми. По данным некоторых авторов, менее 13% пациентов после выписки чувствуют себя здоровыми. Большинство продолжают испытывать до 3 и более симптомов заболевания, в число которых не входит, как правило, только лихорадка [15].

Для описания широкого спектра проявлений перенесенного острого COVID-19 ВОЗ предложен термин «постковидное состояние» или ПКС. При наличии более 700 млн подтвержденных случаев COVID-19 ПКС рискует стать проблемой на многие годы для миллионов людей, переживших COVID-19 во всем мире.

Одной из причин ПКС многие исследователи считают развитие MIS-A, продолжающегося уже после острого периода и элиминации вируса из крови, а также нарушениями в системе иммунных реакций, сохраняющимися после острого периода заболевания [227; 305; 54; 109]. По данным авторов, в целом, наиболее точными предикторами «длинного ковида» являются: интерферон-бета (ИФН-β), пентраксин 3 (PTX3), интерферон-гамма 2/3 (ИФ-λ2/3) и ИЛ-6 [125].

Не вызывает сомнений важность дальнейшего изучения всех аспектов распространения, проявления и последствий перенесенной короновирусной инфекции COVID-19 для выработки мер профилактики и эффективных терапевтических мероприятий. Выявление предикторов развития ПКС у больных, перенесших острый период заболевания, изменение симптоматики и иммунологических данных в периоде реконвалесценции по сравнению с острым периодом заболевания требуют дальнейшего изучения для выработки алгоритма и оптимизации ведения таких больных.

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось 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.

Работа выполнена в медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова на кафедре инфекционных болезней. Исследования были разрешены локальным этическим комитетом Кабардино-Балкарского госуниверситета (протокол от 20 октября 2020 г.) в соответствии с этическими принципами, провозглашенными Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и принятой Советом Европы Конвенцией о защите прав и достоинства человека в связи с применением

достижений биологии и медицины (1997). Исследования проводились в рамках мероприятий, запланированных 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». Изучение роли катехоламинов в патогенезе ПКС проводилось в ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора на базе клинического отдела инфекционной патологии.

Рассматривали острый период и периоды ранней и поздней реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 как этапы одного инфекционного процесса.

Дизайн исследования включал три этапа:

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 по степени тяжести и клиническим вариантам течения.

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. Выявление наиболее чувствительных показателей для оценки формирования ПКС.

II (Б) 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.

Для достижения поставленных цели и задач на **I этапе** нашего исследования проводилась оценка клинических и общих лабораторных данных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в разных периодах инфекционного процесса, а также сравнение острого периода COVID-19 и гриппа.

Под наблюдением было 505 пациентов (мужчин было 227 [45%] и 278 женщин [55%]) в возрасте от 18 до 90 лет (59±1,3 лет) с DS: коронавирусная инфекция с внегоспитальной двухсторонней полисегментарной пневмонией и ДН 0–3-й степени, лечившихся во время второй волны коронавирусной инфекции COVID-19 в ИГООИ № 1 г. Нальчика, в сентябре–декабре 2020 г.), 225 из них после выписки из ИГООИ, продолживших лечение в отделении реабилитации ГКБ № 1 г. Нальчика (2020–2021 гг.) в периоде до 12 недель от начала заболевания и 166 из них в периоде более 12 недель с ПКС. А также 60 пациентов с установленным диагнозом ПКС, обратившихся 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.

Из общего числа наблюдавшихся в остром периоде пациентов – 383 (75,8%) переносили заболевание в среднетяжелой форме, 122 в тяжелой (24,2%). 15 (3%) больных умерли. Работа с пациентами ИГООИ №1 с коронавирусной инфекцией COVID-19 в остром периоде (конец сентября–декабрь 2020 г. – вторая волна COVID-19) включала: опрос больных (жалобы и анамнез), оценку объективного статуса пациентов. Опрос больных и оценка их состояния проводились при помощи шкал и опросников (анкета психоэмоционального статуса пациентов и др.).

Лабораторные исследования у больных в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19, включавшие клинический и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин, тропонин, ферритин и др.), СРБ, ПКТ, коагулограмма, D-димер, ферритин, ИЛ-6, ПЦР-диагностика и др. проводились в клинической лаборатории ИГООИ № 1 г. Нальчика.

Инструментальная диагностика включала КТ ОГК, ЭКГ, пульсоксиметрию, рентгенографию ОГК, по показаниям ЭхоКГ, УЗИ различных органов. При

поступлении в ИГООИ всем больным проводили КТ органов дыхания. Для оценки результатов пользовались следующей классификацией поражения легких: КТ-1 (поражение легких до 25%), КТ-2 (поражение легких от 25% до 50%), КТ-3 (поражение легких от 50% до 75%) и КТ-4 (поражение легких более 75%).

Итак, в результате проведенных исследований выяснили, что лица от 41 до 70 лет преобладали больных со среднетяжелым течением COVID-19, а от 51 до 80 лет пациенты с тяжелым течением. Поступали среднетяжелые больные в ИГООИ в среднем на 3,1±0,1 день болезни, а тяжелые – на 5,3±0,06 (< 0,05) день. Сопутствующие заболевания, такие, как гипертоническая болезнь, СД 2-го типа, ИБС 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 ПКС: усталость (100%), утомляемость (97,4%), нарушение концентрации 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%) – КТ2, 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 больных со среднетяжелым течением чаще имелась ДН 1-й степени, а у больных с тяжелым – 2–3-й степень. У многих больных в ОАК отмечался лимфоцитоз при поступлении в стационар (44,2%) и лейкопения, которая сменялась лейкоцитозом при развитии бактериальных осложнений. У большинства больных имелось повышение таких показателей, как СРБ, итерлейкин-6 (ИЛ-6), аминтрансферазы, ферритин, удлинение протромбинового времени различной степени выраженности. Одновременно снижались: ПТИ, 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 ДН у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 существует сильная положительная корреляция (r = 0,6158, p = 0,0000), которая позволяет рассматривать ИЛ-6 как один из биомаркеров, отражающих тяжесть ДН при этом заболевании. Положительная корреляция подтверждает роль системного воспаления (отраженного уровнем ИЛ-6) в развитии ДН.

Чаще всего у больных с COVID-19 развивались следующие осложнения: пневмоторакс, ОРДС, ТЭЛА, миокардиты, сепсис. Наиболее частой причиной смерти больных явилась ОРДС (40%) и ТЭЛА (33%). Общая летальность в период наблюдения составила 3%. В этой группе больных старший возраст, наличие тяжелого неблагоприятного преморбидного фона оказало влияние на исход COVID-19.

У 33% из 505 пациентов, находившихся под наблюдением в остром периоде развился ПКС. ПКС чаще развивался у пациентов, перенесших острый период заболевания в тяжелой форме, с ДН более 2 ст. и поражением легких более 40% по данным КТ.

Несмотря на то, что коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS COV-2 и грипп H1N1 имели в продромальном периоде схожую клиническую картину и больные были сопоставимы по полу, возрасту и преморбидному фону, имелись существенные различия в симптоматике этих заболеваний, осложнений и исходов. В группе больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелое течение заболевания наблюдалось чаще, что вносило свои корректировки в тактику лечения таких больных. Мы наблюдали симптомы, наиболее характерные для каждого из этих заболеваний. Для COVID-19 – аносмия, потеря вкуса, тяжелое, непреходящее утомление, одышка, выраженная потливость. Для гриппа – боли при движении глазных яблок, боли в надбровных дугах, зернистость и петехии на твердом небе, для ОРВИ это чихание, кратковременная лихорадка, конъюнктивит. Коронавирусная инфекция COVID-19 чаще осложнялся ОРДС, миокардитами, ТЭЛА и сепсисом. Из 103 больных, несмотря на проводимую терапию, 3 пациента умерло, что составило 3% от всех больных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Причиной

смерти больных с COVID-19 оказались ОРДС и ТЭЛА. Наиболее частым осложнением гриппа оказались острый бронхит и острая пневмония. Умерших среди больных гриппом не было.

После перенесенной острой фазы коронавирусной инфекции на неопределенно длительное время сохраняется большое число симптомов, которые не позволяют реконвалесцентам чувствовать себя здоровыми. По данным литературы, разнообразные симптомы, сохраняющиеся или вновь появляющиеся после перенесенной острой фазы заболевания наблюдаются у большого количества (от 30 до 70%) реконвалесцентов COVID-19 [70; 71; 122; 210; 229].

ПКС представлен в МКБ-10 кодом U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное» [70].

В октябре 2020 года была предложена Классификация Национального Института Здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence – NICE, в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners 30 октября 2020) [166]:

– острый COVID-19 (до 4 недель от начала заболевания);

– продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 недель), «длинный ковид» (long COVID) [141];

– ПКС (свыше 12 недель, не объясним альтернативным диагнозом, меняется со временем, рецидивирует, затрагивает различные органы и системы).

European Respiratory Society (ERS) в своем заявлении (2022) поддержало определение NICE, уточнив терминологию, исходя из временных интервалов после постановки диагноза: для ПКС более 12 недель после постановки диагноза [112].

Такая классификация поддержана и в Методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов, национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022) [48].

В периоде реконвалесценции под наблюдением было 390 человек с диагнозом «Состояние после двухсторонней полисегментарной пневмонии, ассоцииро-

ванной с коронавирусной инфекцией COVID 19» из наблюдавшихся в остром периоде 505 пациентов. Из них 224 человека (44,3%) после выписки из ИГООИ в период до 12 недель от начала заболевания продолжили лечение в отделении реабилитации городской клинической больницы № 1 г. Нальчика (период ранней реконвалесценции – long COVID).

В периоде поздней реконвалесценции продолжили наблюдение за 166 реконвалесцентами с развившимся ПКС из 224. Они вызывались для обследования и наблюдения в кабинет инфекционных заболеваний Центра СПИД и ИЗ г. Нальчика).

Большинству реконвалесцентов в периоде 4–5 недель от начала заболевания по ШРМ было выставлено 3 балла, а по шкале одышки mMRC – 1 балл. Реконвалесценты получали лечение в отделении реабилитации в течение 13,5±0,4 койкодней и были выписаны с улучшением.

В анамнезе у реконвалесцентов была отмечена следующая коморбидная патология: АГ у 26 человек (15,6%), ИБС у 28 реконвалесцентов (16,8%), избыточная масса тела или ожирение у 35 (21%), СД у 14 человек (8,4%) и др.

Сравнивали основные жалобы, предъявляемые реконвалесцентами в зависимости от степени тяжести острого периода COVID-19 и ПКС, а также давности перенесенного заболевания. Симптомы чаще регистрировались в периоде 4–5 недель от начала заболевания у больных, перенесших заболевание 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 ТШМ 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%.

При поступлении пациентов в отделение реабилитации ГКБ № 1 г.Нальчика проводился опрос, анкетирование пациентов, их осмотр мультидисциплинарной бригадой, забор материала для исследований. Исследовали ОАК с определением

уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, маркеры воспаления – СРБ, ферритин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, D-димер и АЧТВ, фибриноген, а также уровень глюкозы в крови, С-пептид и др. Всем больным при поступлении выполнялась рентгенограмма легких и, при необходимости, КТ легких.

Для оценки состояния пациентов в реабилитационном отделении пользовались ШРМ и шкалой оценки одышки по MMRC, проводили ТШМ, оценивали одышку по шкале Борга.

Реконвалесценты COVID-19 находились в реабилитационном отделении в среднем 13,5±0,4 койко-дней, среди них преобладали женщины от 41 до 60 лет. Коморбидная патология была представлена АГ, ожирением, СД, хроническими заболеваниями органов пищеварения и т. д. Состояние большинства пациентов отделения реабилитации было оценено на 1 балл по ШРМ и 1 балл по шкале одышки mMRC. Симптомы в периоде реконвалесценции были разнообразны и затрагивали все органы и системы. Из общих проявлений наиболее часто встречались следующие симптомы: снижение работоспособности, утомляемость, усталость, слабость, более выраженные у больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме. Одышка чаще наблюдалась также у больных, перенесших острый период COVID-19 в тяжелой форме. Выраженные нарушения наблюдались в психоэмоциональной сфере: нарушение концентрации внимания, сна, депрессии, снижение памяти. Эти симптомы сохранялись независимо от степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции до 24 недель от начала заболевания. 86,5% реконвалесцентов имели сочетание нескольких симптомов, 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. ДН 1-й степени отмечалась у 125 (55,8%) пациентов в периоде ранней реконвалесценции и у 62 (37,3%) – поздней. У остальных отмечалась ДН 0.

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 со ШРМ, опираясь на степени функциональных нарушений жизнедеятельности.

Легкую степень тяжести ПКС 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 (выраженное ограничение жизнедеятельности), и 5 баллов по ШРМ как ПКС крайне тяжелой степени. В расчет брали заболевания ЦНС, 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 [19], а также ТШМ.

При оценке степени 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, респираторный вариант, сердечно-сосудистый, артралгический, 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.

На **II этапе** нашего исследования проводили изучение некоторых иммунологических показателей у пациентов в различные периоды инфекционного процесса.

Из 505 пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19, находившихся под наблюдением в остром периоде заболевания 110 человек, лечившихся в ИГООИ № 1 в декабре 2020 года были отобраны методом сплошной выборки для оценки иммунологических показателей. Обследование пациентов проводилось в остром периоде, перед выпиской из госпиталя, в периоде ранней и поздней реконвалесценции. Изучали динамику показателей иммунного статуса, баланса системы ПОЛ, показателей фагоцитоза.

Одним из основных механизмов развития тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19 является развитие мультисистемного воспаления, нарушение иммунной регуляции и развитие так называемого «цитокинового шторма» [185].

Инфекционный процесс при коронавирусной инфекции COVID-19 сопровождается повышением провоспалительного цитокина ИЛ-6. Тяжелым и крайне тяжелым пациентам проводилось введение антагонистов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба или сарилумаба, или левилимаба) или блокаторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры), или блокатора ИЛ-6 (олокизумаба) [107; 262], что неизбежно приводит к изменению иммунного статуса. Характер и тяжесть последствий моноклональной терапии во многом не до конца исследованы. Блокада рецепторов к ИЛ-6 и/или ИЛ-1 неизбежно приводит к изменению иммунного статуса. Предполагается, что одной из возможных причин развития ПКС, является развитие мультисистемного воспаления и нарушение регуляции иммунного статуса, в том числе и после таргетной терапии [279].

Для оценки цитокинового статуса сыворотки крови исследовали концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИФН-γ и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови в четырех периодах исследования. Группой сравнения были 35 условно здоровых лиц без коронавирусной инфекции в анамнезе, соответствующие опытным группам по полу и возрасту.

В остром периоде COVID-19 у пациентов наблюдалось повышение уровней цитокинов в плазме крови (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-10 и ИФН-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 ИФН-γ – ниже. Уровень ИЛ-6 оставался повышенным в периоде реконвалесценции 4-5 недель от начала заболевания и возвращался к норме у пациентов в периоде поздней реконвалесценции. 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 ранней реконвалесценции 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 уже в периоде ранней реконвалесценции. Уровень ИЛ-23 при выписке из госпиталя и в последующих периодах не отличался от показателя у здоровых. Значения ИЛ-10 возвращались к нормальным в периодепоздней реконвалесценции. Уровень ИФН-γ к выписке из госпиталя снижался ниже нормы и не восстанавливался и спу-стя более 12 недель от начала заболевания. Сниженная концентрация интерферо-нов приводит к ослаблению защиты против вирусов и других микроорганизмов.

Примечательна динамика изученных показателей в периоде ранней реконвалесценции, так как можно предположить, что отсутствие нормализации цитокинов в этом периоде 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%. У 27,1% реконвалесцентов уровень ИЛ-8 возвращался к норме или был ниже ее. А у большинства (72,9%) оставался выше показателя у здоровых. 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%). ИЛ-23 у 16 пациентов (22,8%) возвратился к норме, а у остальных оставался выше показателя у здоровых (77,2%). У 14,3% пациентов уровень ИЛ-10 возвратился к норме, а у 85,7% – оставался выше.

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 у ПКС. Статистически значимые различия определяли с использованием U-критерий 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.

Был проведен ROC-анализа с расчетом AUC для оценки чувствительности и специфичности изученных цитокинов у обследованных реконвалесцентов в зависимости от наличия ПКС (период более 12 недель от начала заболевания). Проведенный анализ также 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-1 β, ИЛ-10, ИЛ-17А – низкая AUC, низкая чувствительность или специфичность, разница показателей в сравниваемых группах статистически не значима.

Выявленные дисрегуляторные процессы в иммунной системе могли, в том числе, стать причиной развития ПКС с соответствующей симптоматикой с длительным сохранением развившихся нарушений. Все вышеизложенное демонстрирует необходимость поиска эффективных методов коррекции иммунного статуса, подбора методов восстановления с индивидуальным подходом к пациенту.

Зачастую количество и функциональная активность отдельных клеточных элементов крови определяют тяжесть вирусной инфекции. В литературе имеются данные о гематологических изменениях и состоянии фагоцитоза у пациентов в острой стадии коронавирусной инфекции [276]. В то же время не менее актуальным является исследование этих показателей и после перенесенного заболевания.

Низкий уровень лимфоцитов в крови приводит к сбою иммунитета. Согласно статистике, лимфопения при коронавирусной инфекции выявляется примерно у 83% пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. По данным C. Qin с соавт. [180], общее число Т-лимфоцитов у наблюдаемых ими больных коронавирусной инфекцией было значительно сниженным за счет как CD4+-, так и CD8+-клеток по сравнению с показателями здоровых доноров. Причем степень возникающего иммунодефицита зависела от степени тяжести и продолжительности заболевания. По мнению ученых, вирус SARS-CoV-2 имеет сильное влияние на лимфоциты и приводит к длительным потенциальным дисфункциям. Таким образом, этот вирус ослабляет иммунитет на длительный срок, и даже после полного выздоровления от COVID-19 организм человека будет более восприимчив к различного рода инфекциям. Но, как отмечают специалисты, вирус SARS-CoV-2 не способен размножаться в лимфоцитах, поэтому снижение иммунитета после коронавирусной инфекции COVID-19 носит хоть и длительный, но обратимый характер [180].

Нами были обнаружены изменения состава лейкоцитарной формулы в динамике инфекционного вирусного процесса в зависимости от периода и степени 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. Выраженная лимфопения на фоне повышения количества нейтрофилов характерна для пациентов с тяжелой формой заболевания. Подобное соотношение клеток сохраняется в течение довольно длительного периода и может быть рассмотрено как диагностически и прогностически неблагоприятный лабораторный параметр состояния организма.

Авторы публикаций отмечают, что при коронавирусной инфекции COVID-19 имеет место гипоксия, ацидоз с нарушением процессов образования и использования энергии. Это определяет митохондриальные дисфункции, проявляющиеся снижением образования АТФ у пациентов с COVID-19 [317].

У обследованных нами больных содержание АТФ в нейтрофилах в среднем снижалось в остром периоде у всех, независимо от степени 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 и достоверно сниженных фагоцитарных показателях в остром периоде и периоде реконвалесценции у пациентов независимо от степени тяжести перенесенного заболевания.

Анализ уровня АТФ в нейтрофилах в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС с использованием U-критерия Манна – Уитни выявил 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.

Причинами снижения синтеза АТФ является снижение биоэнергетической функции митохондрий прежде всего из-за пониженной концентрации кислорода в крови и тканях. Выходит из строя основная энергетическая система клетки, энергопродукция клетками резко снижается, и, как следствие, нарушается течение многочисленных энергозависимых процессов в организме [342]. На фоне дефицита АТФ при новой коронавирусной инфекции (на фоне поражения легких и гипоксии) нарушаются различные функции клеток, в том числе и функции фагоцитов, что ведет к развитию многочисленных патологических состояний.

Фагоцитоз является одной из важнейших реакций, обеспечивающих естественную резистентность организма. Нейтрофилы, макрофаги, моноциты, дендритные клетки, остеокласты и эозинофилы могут быть классифицированы как профессиональные фагоциты [253]. Имеются данные в литературе о гематологических изменениях, состоянии фагоцитоза при острой стадии заболеваний [191]. В настоящее время не менее актуальным является исследование этих показателей ив периоде реконвалесценции.

У обследованных нами больных наблюдалось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФЧ, ФИ, ЭВК), более выраженное у больных, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции COVID-19. Некоторые авторы отмечают, что фагоцитарная активность нейтрофилов обычно повышается в начале развития воспалительного процесса. Ее снижение ведет к хронизации воспалительного процесса и поддержанию аутоиммунного процесса, так как при этом наруша-

ется функция разрушения и выведения иммунных комплексов из организма. Однако наблюдавшиеся нами больные, как правило, поступали в ИГООИ чаще всего не в начальном периоде заболевания, а уже в периоде разгара (в среднем на 4–7-й день заболевания), в максимальном проявлении всех клинических симптомов, поэтому повышения фагоцитарной активности не было зафиксировано. В отдаленный период (до 24 недель от начала заболевания) в группе пациентов, перенесших тяжелую форму коронавирусной инфекции COVID-19 нормализация некоторых фагоцитарных показателей не выявлена, что может являться следствием незавершенности патологического процесса и быть причиной развития различной бактериальной патологии.

Для определения статистической значимости влияния таких показателей фагоцитоза, как ФИ и ФЧ на частоту случаев ПКС рассчитывали χ^2 Пирсона. В результате проведенных расчетов мы получили высокое значение χ^2 Пирсона для ФИ (34,3007) и для ФЧ (21,4596), что позволяет сделать вывод о достоверной связи снижения уровня ФИ и ФЧ, как показателей фагоцитоза, с развитием ПКС.

Был проведен анализ уровня ЭВК с использованием U-критерий Манна – Уитни в зависимости от наличия у реконвалесцентов ПКС, согласно которому уровень ЭВК был достоверно ниже в группе реконвалесцентов с ПКС по сравнению с группой без ПКС ($p < 0,001$).

Для подтверждения предположительного влияния уровня АТФ нейтрофилов и ЭВК на риск развития у реконвалесцентов ПКС был проведен многофакторный анализ и для лучшей визуализации построен 3D-график. 3D-график наглядно иллюстрирует сложную взаимосвязь между энергетическим потенциалом нейтрофилов, их бактерицидной активностью и риском развития ПКС и характеризует эти показатели как наиболее важные предикторы развития ПКС из изученных факторов полноценности фагоцитоза.

Одним из проявлений активности клеток врожденного иммунитета является радикалообразование. Установлено, что при респираторных инфекциях активированы различные источники продукции свободных радикалов [327]. Значительную роль играет повреждение биологических мембран за счет активации процессов

ПОЛ накопления токсических недоокисленных продуктов и несостоятельности процессов антиоксидантной защиты [15; 261; 160]. Таким образом, формируются негативные патогенетические звенья, усиливающие и поддерживающие длительное время воспалительную реакцию в организме.

При патологических состояниях дисбаланс в системе «прооксиданты − антиоксиданты» способствует развитию «окислительного стресса», что выражается в избыточной продукции АФК [29].

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. 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.

Для оценки антиоксидантной защиты у наблюдаемых больных определяли уровень ЦП, каталазы эритроцитов, нитрат/нитритов и АОА плазмы крови. У всех пациентов в остром периоде наблюдалось максимальное снижение уровня ЦП и АОА, 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.

Наблюдалось повышение уровня каталазы в гемолизатах эритроцитов в остром периоде, более выраженное 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.

Снижение уровня ЦП, видимо, объясняется его истощением в ходе окислительной инактивации. А вот каталаза эритроцитов оставалась на достаточно высоком уровне, что связано, по-видимому, с широкими компенсаторными возможностями этого внутриклеточного антиоксиданта.

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, что перекликается с выводами J. Wang с соавт. (2024) [119], которые отмечали, что у их у пациентов в периоде после перенесенной COVID-19 были выявлены повышенные концентрации нитрит/нитратов.

Для более полной оценки баланса про- и антиоксидантных ферментов в остром и постковидном периодах у обследованных больных, мы ввели интегральный показатель ИЦМ. Этот показатель характеризует нарушение баланса ферментов, участвующих в процессах ПОЛ биологических мембран. Изучаемый показатель в остром периоде был достоверно ниже показателя у здоровых и восстанавливался лишь в периоде более 12 недель от начала заболевания.

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

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

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ПКС в зависимости от уровней каталазы эритроцитов, МДА, нитрат-нитрита, АОА, ЦП, ИЦМ с использованием метода 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.

Проанализирована чувствительность и специфичность показателей ПОЛ у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия ПКС при помощи ROC-

анализа с расчетом AUC. 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. Проведенная оценка изученных показателей ПОЛ обосновывает необходимость использования интегрального показателя ИЦМ для характеристики вероятности развития ПКС.

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 степени тяжести патологического процесса.

Входными воротами для SARS-CoV-2 служит слизистая оболочка верхних дыхательных путей. По данным литературы [63], достаточно часто пациенты, перенесшие COVID-19 имеют различные гнойно-воспалительные заболевания ЛОР-органов рецидивирующего характера, в связи с чем актуальным являлось исследование причин несостоятельности защитного потенциала верхних дыхательных путей, слизистых оболочек ороназофарингеальной области [63].

Были обследованы реконвалесценты с ПКС с проявлениями ЛОР-патологии. Ни у кого из данной группы больных в анамнезе не было хронических заболеваний ЛОР-органов, жалобы появились после острого периода инфекции COVID-19. Для сравнения брали группу реконвалесцентов COVID-19 без патологии ЛОР-органов и группу с патологией ЛОР-органов без COVID-19 в анамнезе.

Микрофлора слизистых оболочек носа, зева, полости рта является потенциальным источником эндогенного инфицирования и показателем иммунологического состояния организма, в связи с чем актуально изучение качественного и количественного состава факультативно-анаэробной микрофлоры слизистых оболо-

чек зева и полости рта у пациентов исследованных групп. Полученные 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 оро-назофарингеальной области. Достаточно высокая частота выявления дрожжеподобных грибов в зеве и носовых ходах пациентов с ПКС подтверждает литературные данные о длительно сохраняющемся состоянии дисбиоза у пациентов с ПКС, что приводит к высокому риску развития ЛОР-патологии.

Основным иммуноглобулином в гуморальной защите слизистых оболочек является sIgA. Предположительно назальные антитела играют ключевую роль в нейтрализации вирусов и обеспечивают в целом противомикробный иммунитет, влияя на микробиом слизистых оболочек. 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.

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. 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. Возможно, причинами подобного иммунодефицитного состояния слизистых оболочек являются последствия применения иммуносупрессивной терапии в остром периоде COVID-19, что требует дальнейшего изучения.

Имеются довольно разноречивые данные о содержании лизоцима в слюне больных COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции у больных ЛОР-заболеваниями. Так, одни авторы не находят отличий содержания лизоцима в слюне больных и здоровых [294; 208], другие же авторы отмечают снижение содержания этого фермента у больных ковидом и при воспалительных заболеваниях ЛОР-органов [45, 67]. В нашем исследовании у пациентов первых двух групп; имевших в анамнезе коронавирусную инфекцию COVID-19 было обнаружено снижение уровня лизоцима в слюне.

Таким образом, полученные результаты обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-Cov-2 с формированием ПКС свидетельствуют о наличии локального иммунодефицитного состояния. Выявленные особенности микробиологического и локального иммунологического состояния слизистых оболочек ороназофарингеальной области актуализируют постановку задачи более тщательного мониторинга состояния больных с ПКС и подбора эффективных мер профилактики развития осложнений в данной группе пациентов.

Одним из проявлений ПКС может являться пародонтит тяжелой степени [99]. Было обнаружено, что пародонтопатогенная микрофлора может влиять на инфекционность SARS-CoV-2. Fusobacterium nucleatum повышает экспрессию АПФ-2 в эпителиальных клетках легких A549, тем самым ускоряя развитие COVID-19 [315]. С другой стороны, пациенты с заболеваниями пародонта более уязвимы к инвазии

SARS-CoV-2 [120]. Вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в жидкости десневой борозды примерно у 63,64% пациентов с COVID-19. Этот вирус может распространяться через капилляры тканей пародонта, способствуя системному инфицированию [298].

Все выше изложенное делает актуальным определение клинических и патогенетических особенностей пародонтита у пациентов в остром периоде COVID-19 и в периоде реконвалесценции. В связи с этим были изучены особенности цитокинового, свободно-радикального статуса пародонта и локального уровня ММП-8 у реконвалесцентов с ПКС со средней степенью тяжести пародонтита, возникшего после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Было обнаружено, что в периоде реконвалесценции у многих пациентов с ПКС сохранились жалобы на зуд, боли во время приема твердой пищи, галитоз, были выявлены объективные признаки воспаления пародонта, в первой группе достоверно повышены CPITN и PMA относительно здоровых и пациентов с пародонтитом без коронавирусной инфекции COVID-19 в анамнезе ($p < 0,05$). 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. Цитокиновый шторм при тяжелом течении COVID-19 имеет сходство с профилем экспрессии цитокинов при пародонтите, что также предполагает возможную связь между заболеваниями пародонта, инфекцией COVID-19 и ее осложнениями. Биологическим маркером, обусловливающим тяжесть воспаления пародонта и риски поражения сердечно-сосудистой системы, является 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 ($p < 0,05$). Установ-

лена 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 антиоксидантная активность пародонта была снижена у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями десен, что было более выражено в группе реконвалесцентов с COVID-19 в анамнезе.

Таким образом, пародонтит после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 имеет свои клинико-лабораторные особенности. Достоверно повышенные CPITN и PMA, а также значения ММР-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.

Найдена статистически значимая ($p < 0,001$) положительная корреляционная связь между уровнем ИЛ-6 и CPITN ($r = 0,9702$) и уровнем ИЛ-6 и PMA ($r = 0,7395$), что означает зависимость степени тяжести пародонтита с интенсивностью воспалительного ответа.

Строили модель логистической регрессии у реконвалесцентов COVID-19 с пародонтитом связи различных изученных факторов с наличием у реконвалесцентов ПКС. Метод логистической регрессии позволил сделать выводы о положительной связи таких показателей, как CPITN, ИЛ-6, ИЛ-10, АОА с наличием ПКС у реконвалесцентов с пародонтитом.

Функциональные изменения в контексте психосоматических нарушений у пациентов с ПКС встречаются в большей степени, чем серьезные (неврологические) нарушения. Характерны синдром хронической усталости, ментальная утомляемость, то есть определенные когнитивные нарушения, «мозговой туман», нарушение сосредоточенности, концентрации, нарушение памяти у некоторых пациен-

тов. Вышеперечисленные жалобы отмечаются как у пожилых людей, так и у молодых и трудоспособных. Ряд пациентов отмечают мышечную слабость, повышенную физическую утомляемость [122; 98]. Нарушение психоэмоционального состояния пациентов в остром периоде COVID-19 и периоде реконвалесценции являются результатом стресса, который испытывает организма и такие показатели как катехоламины, включая адреналин (E), норадреналин (NE) и дофамин (DA) могут реагировать на него [291].

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

По результатам лабораторных методов исследования 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, HADS), были значимо выше. При оценке по MoCA 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 по MoCA. 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.

Многие исследователи задаются вопросом: каковы же предикторы развития ПКС? Некоторые из них в качестве фактора риска отмечают низкий уровень защитных антител (SARS-CoV-2 IgG), аносмию, диарею в острый период заболевания [278], другие пожилой возраст, повышение индекса массы тела, женский пол [122]. А. В. Перетечикова с соавт. (2023) считают, что в качестве возможных предикторов формирования ПКС могут выступать: возраст старше 40 лет, среднетяжелое и тяжелое течение ковида, наличие рисков сердечно-сосудистой патологии, депрессия

и повышенная личностная тревожность, более высокие показатели центральной сенситизации [66].

Для выявления роли изученных нами иммунных показателей в развитии ПКС, применили метод расчета OR. Брали 2 группы реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 в периоде более 12 недель от начала заболевания: с развившимся ПКС (38 человек) и без ПКС (38 человек). Оценивали изучаемые показатели в обеих группах и отмечали у какого количества человек они оставались выше/ниже нормальных, а у какого возвратились к норме в этом периоде. В соответствии с этим строили таблицу расчета OR. В результате проведенных расчетов было доказано, что уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, а также такой показатель активности прооксидантной и недостаточности антиоксидантной систем, как ИЦМ можно использовать в качестве одного из лабораторных прогностических критериев развития ПКС.

Кроме того, такие факторы, как наличие тяжелого течения заболевания в остром периоде, аносмия, дисгевзия, депрессия и повышенная личностная тревожность, более высокие показатели центральной сенситизации, повышенные показатели адреналина в моче в периоде поздней реконвалесценции также указывают на наличие у реконвалесцентов ПКС.

Поскольку ПКС характеризуется разнообразными поражениями, затрагивающими самые различные органы и системы организма, очевидна потребность поиска диагностических маркеров для ПКС и внедрения их в систему практического здравоохранения.

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 [79] и модифицированная его версия ХАНАМИ 2. В основе создания предложенного теста лежат проведенные нами исследования, описанные выше.

Параметры, входящие в этот тест: тяжелое течение в остром периоде наличие поражения легких в остром периоде более 40%, ДН более 2-й степени в остром

периоде, сохранение одышки после COVID-19, сохранение утомляемости/слабости после COVID-19, сохранение нарушения вкуса или запаха после COVID-19, повышение уровня ИЛ-6, снижение уровня ИЦМ, адреналин 9,5 и выше, ситуативная тревожность 45 и выше, личностная тревожность 45 и выше, шкала Бека 10 баллов и выше, HADS 11 баллов и выше. Каждому параметру присуждался 1 балл.

Медиана суммы баллов в основной группе составила 6,00 [5,00; 8,00], в группе контроля 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 AUC 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%). Таким образом, тест ХАНАМИ-2 демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении ПКС, а диагностически значимым критерием для ПКС установлен уровень по шкале ХАНАМИ-2 равный или выше 5 баллов.

Проведенный ROC-анализ подтвердил, что тест ХАНАМИ-2 демонстрирует высокую диагностическую точность в выявлении ПКС. Так называемый тест ХАНАМИ-2, который учитывает факторы риска развития ПКС и симптомы, характерные для него оказался довольно удобным инструментом для подтверждения или отрицания вероятного наличия у пациентов ПКС, для демонстрации чего были приведены клинические примеры.

III этап нашей работы был посвящен анализу лечения, проводившегося пациентам с коронавирусной инфекцией COVID-19 в различные периоды инфекционного процесса, рекомендациям по патогенетически обоснованным методам коррекции иммунологических нарушений и выработке алгоритма ведения пациентов в периоде реконвалесценции.

Всем пациентам в остром периоде COVID-19 проводилась терапия в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции», соответствующей версии (Версия 8 от 03.09.2020). Больные с COVID-19 в ИГООИ получали противовирусную, противовоспалительную, дезинтоксикационную, симптоматическую, общеукрепляющую терапию. 256 (50,7%) пациентов при поступлении в ИГООИ нуждались в респираторной поддержке. 25% были на кислородной маске, 10% – на ВПО. Тяжелые больные все нуждались в респираторной поддержке: 41% были на кислородной маске, 16% – ВПО, 22% – НИВЛ и 21% больных находились на ИВЛ. В качестве противовирусной терапии в этот период времени назначали фавипиравир, который получали 46% пациентов.

В качестве иммуносупрессивной терапии пациенты получали дексаметазон, метилпреднизолон, в качестве противовоспалительной терапии назначались: колхицин, Олумиант. При ухудшении самочувствия больных назначались ингибиторы ИЛ-6: Артлегиа (олокизумаб), Актемра (тоцилизумаб), Кевзара (сарилумаб). Тяжелым больным эти препараты вводили по 2 и более раз. Антибактериальная терапия назначалась по показаниям. Антитромботическая терапия назначалась всем пациентам: препараты гепарина, Тромбо АСС, Эликвис. После окончания острой фазы COVID-19 пациенты нуждаются в проведении реабилитации с целью улучшения дыхания, функционального и когнитивного восстановления нарушенных функций, уменьшения вероятности инвалидизации и улучшения КЖ.

Терапия пациентов с COVID-19 зависела от степени тяжести инфекционного процесса. Так, у тяжелых больных чаще применялись следующие виды терапии: респираторная поддержка, гормонотерапия, антибиотикотерапия, назначение комбинированных схем антибиотикотерапии. 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 ин-

фекции COVID-19 (таргетная, противовоспалительная терапия, антибиотикотерапия, 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 пациенты нуждаются в проведении специальной реабилитации с целью улучшения дыхания, функционального и когнитивного восстановления нарушенных функций, уменьшения вероятности инвалидизации и улучшения КЖ. Эти задачи усложняются у ряда пациентов вероятностью возникновения проявлений ПКС или длительным протеканием COVID-19, когда нарушения функционирования одновременно нескольких систем органов сохраняются в течение полугода и более. 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 астено-вегетативной 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, дренажной функции бронхов, улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспали-

тельных 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 в 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 средства (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. Все больные были выписаны с улучшением состояния, с рекомендациями продолжать реабилитацию в домашних условиях. 45 больных с ПКС в качестве антиоксидантной иммуномодулирующей терапии получали препарат Галавит®, который назначался в комплексной терапии.

Оценив результаты проведенных исследований, мы задались вопросом: почему у одних пациентов при прочих равных условиях (пол, возраст, степень тяжести, проведенное лечение и т. д.) показатели врожденного иммунитета приходят в норму перед выпиской из госпиталя или в периоде ранней реконвалесценции до 12 недель от начала заболевания, а у других нет? У большинства пациентов с сохраняющимися в этот период изменениями формируется ПКС с выраженной симптоматикой и изменениями иммунологических показателей различной длительности, иногда более 24 недель.

Систематизируя полученные данные пациентов по уровню цитокинов, ИЦМ и по показателям фагоцитарной активности, мы обнаружили, что у большинства больных (от 70% до 80%) в периоде ранней реконвалесценции (4–12 недель от начала заболевания) сохраняются повышенные концентрации цитокинов в крови (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23), сниженный индекс ИЦМ на фоне нормального уровня внутриклеточной АТФ и ЭВК. В зависимости от времени нормализации изученных по-

казателей мы разделили пациентов на две группы по иммунологическому реагированию, что позволило нам выбрать адекватную, эффективную терапию для каждой из них (см. Рисунок 124 и 125).

Разделение на группы по иммунологическому реагированию позволяет нам выбрать адекватную, эффективную терапию для каждой из них.

Таким образом, для мониторинга состояния пациентов в периоде реконвалесценции COVID-19 недостаточно опираться на показатели крови и цитокиновый статус. Для реальной оценки состояния необходимо проводить комплексное обследование с оценкой состояния клеток врожденного иммунитета по содержанию в них АТФ и фагоцитарной активности.

Реконвалесцентам 1-й группы иммунологического реагирования было рекомендовано назначение препаратов с антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Этим критериям отвечает аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит®). Препарат имеет большую доказательную базу применения в лечении различных инфекций вирусной этиологии – ОРВИ и гриппа, герпетической и папилломавирусной инфекций, способствует более быстрой элиминации возбудителя, уменьшает тяжесть и длительность заболеваний, сокращает частоту обострений и как препарат патогенетического звена рекомендуется для применения в постковидном периоде для восстановления нарушений иммунной системы может действовать как антиоксидант [84].

Этот препарат в комплексной терапии получали 45 реконвалесцентов COVID-19, лечившихся в отделении реабилитации городской клинической больницы № 1 с диагнозом «U09.9 – состояние после COVID-19». В качестве группы сравнения под наблюдением также находились 45 пациентов, получавших только базисную терапию. Курс лечения аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) включал 10 инъекций препарата: 5 по 100 мг в/м ежедневно, затем по 100 мг через день. Всего курс лечения продолжался 2 недели.

Через две недели приема этого препарата реконвалесценты, получавшие такую терапию, отмечали улучшение общего самочувствия, «прилив сил», улучшение аппетита и сна, уменьшение головной боли и раздражительности и др. У этой группы больных быстрее нормализовались уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-23, ИЦМ по сравнению с группой реконвалесцентов, не получавших этот препарат, что может являться коронавирусную инфекцию COVID 19 в периоде реконвалесценции профилактикой развития ПКС у этой категории пациентов. Таким образом препарат Галавит® может быть рекомендован для терапии большинства реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID 19 в периоде 4–12 недель от начала заболевания с целью более быстрой нормализации их клинического состояния.

Нами был разработан алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19 после выписки из ИГООИ, представленный в схеме (Рисунок 129). После выписки реконвалесцентов COVID-19 из ИГООИ больные, у которых нет жалоб, общее состояние нормализовалось отправляются под диспансерное наблюдение участкового терапевта на один год.

Реконвалесценты, нуждавшиеся в реабилитационных мероприятиях направляются в отделение реабилитации на долечивание. При поступлении в отделение реабилитации пациентов осматривает и опрашивает мультидисциплинарная бригада с определением реабилитационных целей и задач. Назначается обследование и план лечения.

На этом этапе кроме рутинных анализов необходим контроль воспалительных маркеров, АТФ, ЭВК и других показателей фагоцитоза. Пациентам с отсутствием нормализации уровня провоспалительных цитокинов в периоде ранней реконвалесценции рекомендован прием иммуномодулирующего и антиоксидантного препарата аминодигидрофталазиндиона натрия.

Наоборот, иммуностимулирующая терапия в этом периоде показана пациентам (их меньшинство) с пониженными фагоцитарными показателями и близкой к норме концентрацией провоспалительных цитокинов.

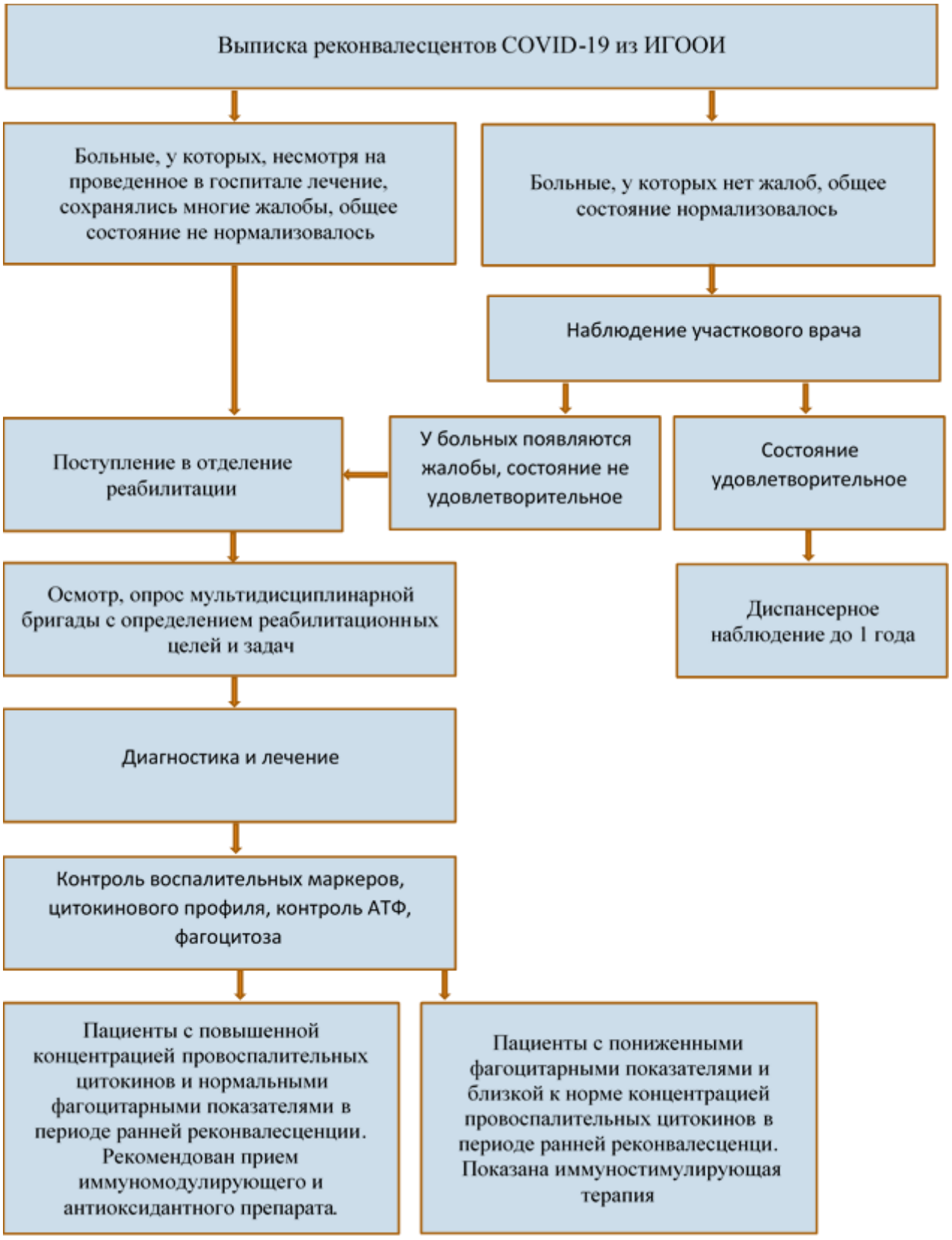


Рисунок 129 – Алгоритм ведения реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19

В результате проведенных исследований были сделаны следующие выводы.

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, миокардитом, 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 ($1,7\times10^9$/л) на фоне нейтрофилеза ($4,6\times10^9$/л) и снижение АТФ в нейтрофилах (0,8 мМ/10^9) с угнетением фагоцитарного индекса, 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 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 иммуностимулирую-

щей 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 СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОА – антиоксидантная активность

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная оксигенация

ГКБ – городская клиническая больница

ГКС – глюкокортикостероиды

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ДН – дыхательная недостаточность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГООИ – инфекционный госпиталь особо опасных инфекций

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФН – интерферон

ИЦМ – индекс церулоплазмин / малоновый диальдегид

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДА – малоновый диальдегид

МЕ – международные единицы

МЗ – Министерство здравоохранения

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МНО – международное нормализованное отношение

НГ – нейтрофильные гранулоциты

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОГК – органы грудной клетки

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКС – постковидный синдром

ПКТ – прокальцитонин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

САМ – синдром активации макрофагов

СД – сахарный диабет

СОД – супероксиддисмутаза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТШМ – тест шестиминутной ходьбы

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФИ – фагоцитарный индекс

ФЧ – фагоцитарное число

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

ЦП – церулоплазмин

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации

ЭВК – эффективность внутриклеточного киллинга

ЭКГ – электрокардиография

AUC – площадь под ROC-кривой

CPITN – индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

ISG – интерферон-стимулированные гены

MIS-A – мультисистемный воспалительный синдром

MMP-8 – матриксная металлопротеиназа-8

MoCA – Монреальская шкала когнитивных нарушений

OR – отношение шансов

PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

pH – водородный показатель

PMA – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс

RW – реакция Вассермана

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

SpO_2 – сатурация крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 – индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов / Е. И. Алексеева, Р. Ф. Тепаев, И. Ю. Шилькрот [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 51–66.

2. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / А. В. Горелов, А. А. Плоскирева, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова [и др.] – DOI 10.20953/1729-9225-2021-4-103-111 // Инфекционные болезни. – 2021. – № 4 (19). – С. 103–111.

3. COVID-19 и ожирение в детском возрасте: анализ 17 случаев новой коронавирусной инфекции у детей с ожирением и клиническое наблюдение / Э. Р. Самитова, Т. А. Гутырчик, А. Б. Малахов [и др.] // Практика педиатра. – 2024. – № 1. – С. 53–59.

4. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром / А. А. Иванников, А. Н. Эсауленко, М. К Васильченко [и др.]. – DOI 10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258 // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2021. – № 2 (10). – С. 248–258.

5. COVID-19: клиническая характеристика и исходы в зависимости от коморбидной патологии / Л. В. Генералова, О. А. Бургасова, Л. В. Колобухина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17, № 3. – С. 15–18.

6. COVID-19: место корректоров метаболизма в терапии больных с постковидным синдромом / Г. А. Барышникова, С. А. Чорбинская, Т. А. Зимина [и др.]. – DOI 10.51793/OS.2022. 25.3.013 // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 3, № 25. – С. 80–86.

7. Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19 / П. О. Шатунова, А. С. Быков, О. А. Свитич, В. В. Зверев. – DOI 10.36233/0372-9311-2020-97-4-6 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – Т. 97, № 4. – С. 339–345.

8. Асфандиярова, Н. С. Постковидный синдром / Н. С. Асфандиярова. – DOI 10.30629/0023–2149 // Клиническая медицина. –2021. – Т. 99, № 7/8. – С. 429–435.

9. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции / А. Л. Верткин, В. Н. Шишкова, А. С. Сычева [и др.] // Терапия – 2020. – № 7 (41). – С. 146–155.

10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020).

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020).

12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021).

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021).

14. Габитова, Д. М. Антиоксидантная защитная система организма / Д. М. Габитова, В. О. Рыжикова, М. А. Рыжикова // Башкирский химический журнал. – 2006. – Т. 13, № 2. – С. 94–96. – URL: https //studylib.ru/doc/2339613/antioksidantnaya-zashhitnaya-sistema-organizma.

15. Галимзянов, Х. М. Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях / Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 27–31.

16. Григорьева, А. А. Перекисное окисление липидов в развитии некоторых симптомов постковидного синдрома / А. А. Григорьева, Е. К. Румянцев В. М. Николаев [и др.]. – DOI 10.1234/YMJ.2022.77.21 // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № (1). – С. 8386.

17. Дмитриева, Л. А. Пародонтология / Л. А. Дмитриева. – М. : ГЕОТАР, 2013. – 712 с.

18. Долгий COVID-19 / Ю. Г. Белоцерковская, А. Г. Романовских, И. П. Смирнов, А. И. Синопальников – DOI 10.26442/20751753.2021.3.200805 // Consilium Medicum. – 2021. – № 3 (23). – С. 261–268.

19. Душкин, М. И. Макрофаг/пенистая клетка как атрибут воспаления: механизмы образования и функциональная роль / М. И. Данилкин // Биохимия. – 2012. – Т. 77. – С. 419–432.

20. Жданова, Е. В. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома / Е. В. Жданова, Е. В. Рубцова, Е. Г. Костоломова. Бюллетень сибирской медицины. – 2024. – № 2 (23). – С. 46–54.

21. Жулев, Е. Н. Диагностические критерии при планировании ортопедического лечения пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта/ Е. Н.Жулев, А. В.Кочубейник, Н. В. Круглова // Проблемы стоматологии. – 2019. – № 2 (15). – С. 102–105.

22. Зайратьянц, О. В. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели / О. В. Зайратьянц, А. Г. Малявин, М. В. Самсонова [и др.] // Терапия. – 2020. – № 5. – С. 35–46.

23. Зайцев, А. А. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) / А. А. Зайцев, С. А. Чернов, Е. В. Крюков [и др.] // Лечащий Врач. – 2020. – № 6. – С. 74–79.

24. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология с основами иммунопатологии: учебник для студентов медвузов / А. Ш.Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 656 с.

25. Зенков, Н. К. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства новых водорастворимых серосодержащих фенольных соединений / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова, Н. В. Кандалинцева [и др.] // Биохимия. Вып. 6. – 2007. – Т. 72. – С. 790–798.

26. Зимина, Т. А. Астенический постковидный син дром: клиническая эффективность цитопротекторов / Т. А. Зимина, Г. А. Барышникова, Н. А. Кудрявцева. – DOI 10.35266/2949-3447-2024-2-8 // Вестник СурГУ. Медицина. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 60–67.

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

28. Изменение активности супероксиддисмутазы в процессе стимуляции полиморфноядерных лейкоцитов периферической крови / Г. И. Клебанов, М. В. Крейнина, О. Л. Барбараш [и др.] // Бюлл. экспер. биол. мед. – 1990. – Т. 109, № 4. – С. 33–336

29. Интегральная антиоксидантная емкость плазмы крови и взаимосвязь с содержанием микроэлементов / Г. К. Зиятдинова, А. А. Лапин, В. И. Погорельцев [и др.] // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 2006. – № 1. – С. 15–17.

30. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник для студентов лечебных факультетов медицинских вузов / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 809 с.

31. Ишутина, Н. А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности / Н. А. Ишутина, Н. Н. Дорофиенко, И. А. Андриевская// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 55. – С. 78–81. – ISSN 1998-5029. – URL: https://cfpd.elpub.ru/jour/article/view/679.

32. Калинина, Е. П. Нарушения межсистемных взаимодействий при хроническом воспалительном ответе/ Е. П. Калинина, Е. М. Иванов, Е. Г. Лобанова // Мед. иммунология. – 2007. – № 6 (96). – С. 581–588.

33. Карбышев, М. С. Биохимия оксидативного стресса: учебно-методическое пособие / М. С. Карбышев, Ш. П. Абдуллаев; ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова Минздрава России. – М.: Издательство XX. – 2018. – 60 с. – URL: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/ Faculties/LF/bmb/mp_karbishev.pdf.

34. Кароли, Н. А. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19 / Н. А. Кароли, А. П. Ребров – DOI 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39 // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т. 4, № 1 – С. 28–39.

35. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза/ Н. В. Безручко, Г. К. Рубцов, Н. Б. Ганяева [и др.] // Вестник ТГПУ (TSPU Bulletin). – 2012. – № 7 (122). – С. 94–99.

36. Кириченко, И. М. Синдром назальной обструкции после перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной штаммом «омикрон» (клиническое наблюдение) / И. М. Кириченко, В. И. Попадюк, Н. С.Козлова // Русский медицинский журнал. – 2022. – №2. – С. 46–49. – URL: https://repository.rudn.ru/ru/records/article/record/86482/.

37. Кнорринг, Г. Ю. Возможности антиоксидантной терапии постковидного синдрома / Г. Ю. Кнорринг. – DOI 10.46393/27132129_2025_3 // Фармакология & Фармакотерапия. – 2025. – № 3.

38. Колесов, С. В. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны» / С. В. Колесов, Д. С. Горбатюк, А. А. Пантелеев [и др.]. – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539 20 // Иммунология. – 2020. – № 6 (41). – С. 527–539.

39. Колесникова, Л. И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л. И. Колесникова, Даренская М. А., Колесников С. И. // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 4 (16). – С. 16–29.

40. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А. Л. Верткин, А. Р. Аскаров, О. В. Зайратьянц, М. А. Рудницкая – DOI 10.51793/ OS.2022.25.8.001 // Лечащий врач. – 2022. – № 7–8 (25). – С. 10–13.

41. Коронавирус в России. Статистика заражений в России на сегодня. – URL: https://coronavirus-monitor.info/country/russia// (дата обращения: 21.03.2026).

42. Кржечковская, В. В. Мембраносвязанный цитохром b5 и метаболизм липидов (реакции, не связанные с участием системы цитохрома р-450) / В. В. Кржечковская, А. А. Кубатиев, Ю. И. Наумов // Серия. Критические технологии. Мембраны. – 2004. – № 2 (22).

43. Крюков, А. И. Эффективность специфической противовирусной и иммуномодулирующей терапии в лечении хронической воспалительной патологии ро-

тоглотки, осложненной вирусными инфекциями семейств / А. И. Крюков, А. Б. Туровский, И. А. Попова, М. В. Савостикова // Herpesviridae и Papillomaviridae. РМЖ. – 2016. – № 21. – С. 1435–1440.

44. Кузьмина, А. Е. Постковидный синдром, или «хвост ковида» / А. Е. Кузьмина, Ю. В. Полина. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2021. – № 22 (364). – С. 57–59. – URL: https://moluch.ru/archive/364/81762/ (дата обращения: 03.12.2023).

45. Лизоцим слюны и антилизоцимная активность микроорганизмов – представителей биотопа миндалин больных хроническим тонзиллитом/ Л. М. Азнабаева, Т. О. Федорова, Д. Г. Укубаева [и др.] // Российский иммунологический журнал.– 2017. – Т. 11 (20), № 2, тематический выпуск «XIV конференция иммунологов Урала». – С. 238–240.

46. Лысенко, В. И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований). – DOI 10.22141/22240586.16.1. 2020.196926 / В. И. Лысенко // Мед. неотлож. состояний. – 2020. – № 1 (16). – С. 24–35.

47. Малявин, А. Г. Резолюция Экспертного совета Российского научного медицинского общества терапевтов и Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика В. И.Покровского. Постинфекционная астения. – DOI 10.20953/1729-9225 2024-1-124-136 / А.Г. Малявин, А.В. Горелов, Е. Е. Васенина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2024. – № 1 (22). – С. 124–136.

48. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия»: утверждены на XI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021 // Терапия. – 2022. – № 1 (Приложение). – С. 1–147.

49. Микашинович, З. И. Диагностическая значимость показателей антиоксидантной защиты для оценки течения постковидного синдрома. – DOI 10.29296/24999490-2023-06-07 / З. И. Микашинович, Н. Р. Телесманич, О. Б. Смирнова, А. С. Киракосян // Молекулярная медицина. – 2023. – № 6. – С. 48–53.

50. Мисирова, И. А. Патогенетические аспекты развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И. А. Мисирова, И. Х. Борукаева, Л. Д. Карданова – DOI 10.17513/spno.32637 // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 3. – С. 107.

51. Мухортых, В. А. Рациональный подход к терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей в детском возрасте / В. А. Мухортых – DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-11-755-761 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 5 (11). – С. 755.

52. Нагорная, Н. В. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2(23).

53. Неврологические проявления постковидного синдрома / П. Р. Камчатнов, Р. А. Черемин, Л. А. Скипетрова, А. В. Чугунов. – DOI 10.17116/jnevro20221220317 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 7–15.

54. Никитина, А. Ю. Синдром хронической усталости на фоне пандемии COVID-19 / А. Ю. Никитина, О. С.Левин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121, № 10. – С. 92.

55. Никитина, О. А. Активность реакций липопероксидации–антиоксидантной защиты у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор). – DOI 10.29413/ABS.2020–5.6.14 / О. А. Никитина // Acta biomedica scientifica. – 2020. – № 5 (6). – С. 124–132.

56. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): Клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.]. –DOI 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93 // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – № 2. – С. 87–93.

57. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: учебно-методическое пособие / В. В. Никифоров, Л. В. Колобухина, С. В. Сметанина [и др.]. – М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. – 71 с.

58. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2025 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная

служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2026. – 368 с.

59. Оксидативный стресс и антиоксидантный статус у пациентов с осложнённым уролитиазом / А. В. Дерибо, А. Ю. Баюров, О. С. Марзан, М. А. Корсак. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2018. – № 14 (200). – С. 112–114. – URL: https://moluch.ru/archive/200/49191.

60. Особенности клинического течения COVID-19 у лиц старших возрастных групп / Н. А. Кудрявцева, С. А. Чорбинская, А. В. Девяткин [и др.] – DOI 10.48612/cgma/r69d-vd7v-mura // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 4. – С. 28–36.

61. Особенности течения COVID-19 у коморбидных пациентов с ожирением и дисгликемиями / Л. Г. Стронгин, К. Г. Корнева, А. В. Петров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 3 (27). – С. 32–38.

62. Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия: методические рекомендации: утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021 // Терапия. – 2022. – 217 с.

63. Оценка клинической эффективности препарата Реглисам у пациентов с затяжным риносинуситом после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции / А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко, А. В. Бакотина, М. А. Эдже – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-28-10-14 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 28. – С. 10–14.

64. Пащенков, М. В. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов / М. В. Пащенков, М. Р. Хаитов – DOI 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18 // Иммунология. – 2020. – Т. 41, № 1. – С. 5–18.

65. Перекисное окисление липидов в развитии некоторых симптомов постковидного синдрома / А. А. Григорьева, Е. К. Румянцев, В. М. Николаев [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (77). – С. 83–86.

66. Перетечикова, А. В. Клинические проявления и вероятные предикторы формирования постковидного синдрома в неврологической практике / А. В. Перетечикова, О. Н. Воскресенская. – DOI 10.21518 /ms2023-427 // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 21. – С. 168–173.

67. Показатели врождённого (лизоцим) и адаптивного (sIgA) иммунитета в слюне больных COVID-19 / М. В. Залялиева, Ф. М. Рашидова, З. А. Нурузова [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2022. – № 2. – С. 90–93.

68. Попова, И. А. Галавит: современный взгляд на терапию инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей / И. А. Попова // Фармакология & Фармакотерапия. – 2020. – № 1. – С. 26–33.

69. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь covid-19 с ревматоидным артритом / Л. А. Камышникова, Д. С. Писанкина, А. Н. Паюдис [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 104–110.

70. Постковидный синдром в практике терапевта / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, Е. М. Скворцова [и др.]. – DOI 10.29296/25877305–2022-04-03 // Врач. – 2022. – № 4. – С. 19–28.

71. Постковидный синдром: частота, клинический спектр и проблемы для амбулаторной службы / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, Ж. А. Муркамилова, В. В. Фомин // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 5 – С. 15–20.

72. Рафальский, В. В. Опыт использования комплекса «антиоксидант – витамин» при постковидной астении / В. В. Рафальский, Л. В. Михайлова, Я. Д. Белоусова [и др.]. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-26-6-12 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 18 (26). – С. 6–12.

73. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – С. 3–96.

74. Росаткевич, А. Г. Опыт применения иммуномодулятора Галавит в профилактике частых эпизодов острой респираторной вирусной инфекции после перенесенного COVID-19 / А. Г. Росаткевич. – DOI 10.26442/20751753.2023.3.202173 // Consilium Medicum. – 2023. – № 3 (25). – С. 173–178.

75. Самитова, Э. Р. Сочетание COVID-19 и гриппа: клинико-иммунологические особенности у детей / Э. Р. Самитова, Л. Н. Мазанкова, О. В. Калюжин. – DOI 10.21508/1027-4065-2024-69-2-92-100 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 2. – С. 92–100.

76. Свистунов, А. А. Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19 / А. А. Свистунов, Г. К. Махнач, Д. В. Бунина [и др.]. – DOI 10.26442/00403660.2020.11.000820 // Терапевтический архив. – 2020. – № 11 (92). – С. 65–70.

77. Свистунов, А. А. Опыт применения иммуномодуляторов для профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинского персонала и осложнений пневмонии у больных COVID-19 / А. А. Свистунов, Т. В. Хоробрых, Г. К. Махнач [и др.]. – DOI 10.18565/therapy.2020.7. 156-164 // Терапия. – 2020. – № 7. – С. 156–164.

78. Свистушкин, В. М. Возможности применения иммуномодулятора Галавит у больных хроническим тонзиллитом / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, М. В. Леонова, И. Ю. Покозий // Врач. – 2016. – № 8. – С. 20–25.

79. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024626234 Российская Федерация. Клинико-лабораторные маркеры и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 № 2024626183: заявл. 09.12.2024: опубл. 20.12.2024 / Х. Г. Омарова, А. Р. Маржохова, А. Д. Музыка [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

80. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22.

81. Слепнева, Л. В. Механизм повреждения энергетического обмена при гипоксии и возможные пути его коррекции фумаратсодержащими растворами/ Л. В. Слепнева, Г. А. Хмылова // Трансфузиология. – 2013. – № 2. – С.21–36.

82. Смирнова, О. В. Особенности характера корреляционных взаимосвязей показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и иммунной регуляции у больных хроническим атрофическим гастритом и раком желудка / О. В. Смирнова, В. В. Цуканов, А. А. Синяков [и др.]. – DOI 10.15789/1563-0625-TRB-2032 // Медицинская иммунология. – 2020. – № 5 (22). – С. 897–906.

83. Содержание матриксных металлопротеиназ 8-го и 9-го типа в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом / Н. Е. Кушлинский, Е. А. Соловых, Т. Б. Караогланова [и др.] // Бюлл. экспер. биол. мед. – 2011. – Т. 152, № 2. – С. 240–244.

84. Сологуб, Т. В. Иммуномодуляторы в в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит / Т. В. Сологуб, О. Ю. Осиновец // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 144–146.

85. Соодаева, С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122–126.

86. Состояние иммунитета и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких/ Т. А.Гвозденко, П. В. Борщев, Е. М. Иванов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2012. –Т. 32, № 3. – С. 68–76.

87. Структура постковидного синдрома / П. И. Кузнецова, М. М. Танашян, А. А. Раскуражев, К. Я. Заславская. – DOI 10.26442/00403660.2023.05.202224 // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 5. – С. 418–424.

88. Ускова, Ю. Г. Оксидативный стресс и его коррекция при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ю. Г. Ускова, В. Ф. Павелкина. – DOI 10.24411/0235W2990W2019W10005 // Антибиотики и Химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 1–2. – С. 26–33.

89. Хайтович, А. Б. Патогенез COVID-19 / А. Б. Хайтович, П. А. Ермачкова // Таврический медико-биологический вестник. – 2020. – Т. 23, № 4. – С. 113–131.

90. Хирманов, В. Н. COVID-19 как системное заболевание/ В. Н. Хирманов – DOI 10.32756/ 0869-5490-2021-1-5-15 // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. –Т. 30, №1. – С. 5–15.

91. Цветов, В. М. Возможность применения препарата, содержащего амино-дигидрофталазиндион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии цитокино вого шторма / В. М. Цветов, Ю. Ю. Киселев, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев. – DOI 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7 // Качественная клиническая практика. – 2020. – № S4. – С. 4–7.

92. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления / Н. А. Арсентьева, Н. Е. Любимова, О. К. Бацунов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2021. – № 2 (23). – С. 311–326.

93. Шевченко, Е. А. Изменение уровня лизоцима, iga и siga в ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у разных возрастных групп женского пола / Е. А. Шевченко, Н. Б. Куприянова, Е. В. Телеганова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=24718.

94. Шугушев, З. Х. Новый взгляд на применение препарата эсцината натрия у пациентов с постковидным синдромом / З. Х. Шугушев, А. А. Акулова. – DOI 10.32364/2587-6821-2022-6-1-33-38 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – № 1 (6). – С. 33–38.

95. Щелканов, М. Ю. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М. Ю. Щелканов, Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова. – DOI 10.15789/222 0-7619-CEC-1473 // Инфекция и иммунитет. – 2020. –Т. 10, № 3. – С. 421–445.

96. Якубова, Е. Г. Роль антиоксидантной терапии в профилактике липопероксидации и прокоагулянтной активности тромбоцитов при вирусных инфекциях SARS-COV-2 / Е. Г. Якубова, Р. Г. Алборов // Евразийский союз ученых. – 2021. – № 3–2 (84). – С. 63–68.

97. Яшкина, О. Н. Корреляции уровней интерлейкинов с тяжестью течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV-2 / О. Н. Яшкина, Н. Г. Царева,

О. В. Борисова. – DOI 1 0.22627/ 2072-8107-2023-22-1-11-13 // Детские инфекции. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 11–13.

98. «LONG COVID» – A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy / B. Jarrott, R. Head, K. G. Pringle [et al.] – DOI 10.1002/prp2.911 // Pharmacol. Res. Perspect. – 2022. – № 1 (10). – P. e00911.

99. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19) / P. S. Anand, P. Jadhav, K. P. Kamath [et al.]. – DOI 10.1002/JPER.21-0272 // Journal of Periodontology. – 2022. – Vol. 93, № 4.

100. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract / F. Hu, F. Chen, Z. Ou [et al.] // Cellular & Molecular Immunology. – 2020. – Vol. 17. – P. 1119–1125.

101. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract / F. Hu, F. Chen, Z. Ou [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2020. – № 11 (17). – P. 1119–1125.

102. A family cluster of COVID-19 involving an asymptomatic case with persistently positive SARS-CoV-2 in anal swabs / R. Huang, H. Zhao, J. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.tmaid.2020.101745 // Travel Med. Infect. Dis. – 2020. – № 38. – P. 101745.

103. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2008-3 // Nature. – 2020. – № 579 (7798). – P. 265–269.

104. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – № 579 (7798). – P. 270–273.

105. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression / S. B Polak, D. Cohen, I. C. Van Gool [et al.] // Mod. Pathol. – 2020. – № 11 (33). – P. 2128–2138.

106. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 / J. S. Hirsch, J. H. Ng, D. W. Ross [et al.] // Kidney Int. – 2020. – № 1 (98). – P. 209–218.

107. Afrin, L. B. COVID-19hyperinflammation and post- COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome / L. B. Afrin, L. B. Weinstock, G. J. Molderings. – DOI 10.1016/j.ijid.2020. 09.016 // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – № 100. – P. 327–332.

108. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study / M. Fisher, J. Neugarten, E. Bellin [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – № 9 (31). – P. 2145–2157.

109. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequalae of COVID-19/ Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe. – DOI 10.1038/s41586-021-03553-9 // Nature. – 2021. – № 594. – C. 259–264.

110. Al-Kuraishy, H. Arginine Vasopressin and Pathophysiology of COVID-19: An Innovative Perspective / H. Al-Kuraishy, A. Al-Gareeb, S. Qusti. – DOI 10.1016/j.biopha.2021.112193 // BioMed Pharmacother. – 2021. – Vol. 143, № 6. – P. 112193.

111. Al-Qadi, M. A42 ARDS: Risk, Treatment, and Outcomes: Effect of Chronic Beta Blockers Use on Sepsis-Related Acute Respiratory Distress Syndrome / M. Al-Qadi, R. Kashyap // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191. – P. 1.

112. Antoniou, K. M. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up / K. M. Antoniou, E. Vasarmidi, A. M. Russell [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02174-2021. – PMID: 35144991 // Eur. Respir. J. – 2022 Feb 10. – P. 2102174.

113. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY / S. Ferm, C. Fisher, T. Pakala [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – № 10 (18). – P. 2378–2379.

114. Andreakos, E. COVID Human Genetic Effort. Type I and type III interferons: From basic biology and genetics to clinical development for COVID-19 and beyond / E. Andreakos. – DOI 10.1016/j.smim.2024.101863 // Semin. Immunol. – 2024. – № 72. – P. 101863.

115. Anti-SARSCoV-2 Virus Antibody Levels in Convalescent Plasma of Six Donors Who Have Recovered From COVID-19 / L. Zhang, R. Pang, X. Xue [et al.]. – DOI 10.18632/aging.103102 // Aging (Albany NY). – 2020. – № 8 (12). – P. 6536–6542.

116. Arterial thrombosis in Coronavirus Disease 2019 patients: A rapid systematic review / I. Cheruiyot, V. Kipkorir, B. Ngure [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2020. – № 70. – P. 273–81.

117. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19 / Y. Takahashi, N. Watanabe, N. Kamio [et al.]. – DOI 10.2334/josnusd. 20-0388 // Journal of Oral Science. – 2021. – Vol. 63, iss. 1. – P. 1–3.

118. Association between inflammatory markers and frailty in institutionalized older men / H.-Y. Lai, H. Chang, Y. L. Lee, S.-J. Hwang. – DOI 10.1016/j.maturitas.2014.07.014 // Maturitas. – 2014. – № 3 (79). – P. 329–333.

119. Association Between Interleukin-6 Gene Polymorphism and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Diabetes / J. Wang, Y. Fang, Q. Zhang, H. Yang. – DOI 10.2147/DMSO. S457900 // Diabetes Metab. Syndr. Obes. – 2024. – № 17. – P. 465–466.

120. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case–control study / N. Marouf, W. Cai, K. N. Said [et al.]. – DOI 10.1111/jcpe.13435 // Journal of Clinical Periodontology. – 2021. – Vol. 48, iss. 4. – P. 483-491.

121. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study / C. Fallerini, S. Daga, S. Mantovani [et al.]. – DOI 10.7554/ eLife.67569 // Elife. – 2021. – № 10. – P. e67569.

122. Attributes and predictors of long COVID / C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] – DOI 10.1038/s41591-021-01292-y // Nat. Med. – 2021. – № 27. – P. 626–631.

123. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study / D. Wichmann, J. P. Sperhake, M. Lütgehetmann [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2020. – № 4 (173). – P. 268–277.

124. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients Iinfected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy / G. Grasselli, A Zangrillo, A. Zanella [et al.] // JAMA. – 2020. – № 323. – P. 32250385.

125. Batiha, G. E. S. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective / G. E. S. Batiha, H. M. Al-kuraishy, A. I. Al-Gareeb [et al.]. – DOI 10.1186/s12985-022-01891-2 // Virol. J. – 2022. – Vol. 19. – P. 158.

126. Behzadi, F. Multisystem inflammatory syndrome in adults: a case report and review of the literature / F. Behzadi, N. A. Ulloa, M. Danckers. – DOI 10.1186/s13256-022-03295-w // J. Med. Case Reports. – 2022. – Vol. 16. – P. 102.

127. Beringer, A. IL-17 in Chronic Inflammation: From Discovery to Targeting / A. Beringer, M. Noack, P. Miossec // Trends Mol. Med. – 2016. – № 22. – P. 230–241.

128. Biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with COVID-19: Characterization and prognosis of the disease / P. M. V. Coronel, I. C. Pereira, D. C. L. S. Basilio [et al.]. – DOI 10.1016/j.micpath.2023.106339 // Microb. Pathog. – 2023. – № 184. – P. 106339.

129. Blood Biomarkers for Detection of Brain Injury in COVID-19 Patients / S. DeKosky, P. Kochanek, A. Valadka [et al.]. – DOI 10.1089/neu.2020.7332 // J. Neurotrauma. – 2021. – № 1 (38). – P. 1–43.

130. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion / G. Borg // Medicine and Science in Sports and Exercise. – 1982. – Vol. 14, №5. – P. 377–81.

131. Bridging nanoplatform and vaccine delivery, a landscape of strategy to enhance nasal immunity / Z. Teng, L. Y. Meng, J. K. Yang [et al.] // J. Control Release. – 2022. – № 351. – P. 456–475.

132. Callard, F. How and Why Patients Made Long COVID / F. Callard, E. Perego. – DOI 10.1016/ j. socscimed.2020.113426 // Social. Sci. Med. – 2021. – № 268. – P. 113426.

133. Carfl, A. Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfl, R. Bernabei, F. Landi. – DOI 10.1001/jama.2020.12603 // JAMA. –2020. – Vol. 324, № 6. – P. 603–608.

134. Catecholamine stress alters neutrophil trafficking and impairs wound healing by β_2-adrenergic receptor-mediated upregulation of IL-6 / M. H. Kim, F. Gorouhi, S. Ramirez [et al.]. – DOI 10.1038/jid.2013.415 // J. Invest. Dermatol. – 2014. – № 3 (134). – P. 809–817.

135. CCL18, CHI3L1, ANG2, IL-6 systemic levels are associated with the extent of lung damage and radiomic features in SARS-CoV-2 infection / I. Ferrigno, L. Verzellesi, M. Ottone [et al.]. – DOI 10.1007/s00011-024-01852-1 // Inflamm. Res. – 2024. – № 4 (73). – –P. 515–530.

136. Central and Peripheral Nervous System Complications of COVID-19: A Prospective Tertiary Center Cohort With 3-Month Follow-Up / V. Nersesjan, M. Amiri, A. Lebech [et al.]. – DOI 10.1007/ s00415-020-10380-x // J. Neurol. – 2021. – № 13. – P. 1–9.

137. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports / S. Najjar, A. Najjar, D. J. Chong [et al.]. – DOI 10.1186/ s12974-020-01896-0 // J. Neuroinflammation. – 2020. – № 1 (17). – P. 231.

138. Changes in Brainstem Pain Modulation Circuitry Function over the Migraine Cycle / K. K. Marciszewski, N. Meylakh, F. Di Pietro [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.1088-18.2018 // J. Neurosci. – 2018. – № 38 (49). – P. 10479–10488.

139. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immu-nopathology / R. Channappanavar, S. Perlman // Semin. Immunopathol. – 2017. – № 5 (39). – P. 529–539.

140. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective / S. K. Saxena, S. Kumar, S. Ansari [et al.] // J. Med. Virol. – 2022. – Vol. 4 (94). – P. 1738–1744.

141. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assafa, L. McCorkella [et al.] // Eclinical Medicine. – 2021. – № 38. – P. 101019.

142. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2021.101019 // EClinicalMedicine. – 2021. – № 38. – P. 101019.

143. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395. – P. 507–513.

144. Chou, S. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium / S. Chou, E. Beghi, R. Helbok. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131 // JAMA Netw Open. – 2021. – № 4 (5). – P. e2112131.

145. Chu, H. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19 / H. Chu, J. F. Chan, Y. Wang. – DOI 10.1093/cid/ciaa410 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – № 6 (71). – P. 1400–1409.

146. Clinical and immunologic features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] – DOI 10.1172/jci137244 // J. Clin. Invest. – 2020. – № 5 (130). – P. 2620–2629.

147. Clinical and Laboratory Characteristics of Fatigue-dominant Long-COVID subjects: A Cross-Sectional Study / J. S. Lee, Y. Choi, J. Y. Joung, C. G. Son. – DOI 10.1016/j.amjmed.2024.01.025 // Am. J. Med. – 2025. – № 2 (138). – P. 346–353.e1.

148. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – № 323. – P. 1061–1069.

149. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19 (preprint) / B. Zhang, X. Zhou, Y. Qiu [et al.]. – DOI 10.1101/2020.02.26.20028191 // medRxiv. – 2020.

150. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis / L. Fu, B. Wang, T. Yuan [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.03.041 // J. Infect. – 2020. – № 80. – P. 656–665.

151. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2002032 // N. Engl. J. Med. – 2020. – № 18 (382). – P. 1708–1720.

152. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.]. – DOI 10.1016/s0140-6736(20)30566-3 // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. 1054–1062.

153. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 // The Lancet. – 2020. – № 395. – P. 497–506.

154. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s00134-020-05991-x // Intensive Care Med. – 2020. – № 5 (46). – P. 846–848.

155. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue / M. Kiili, S.W. Cox, H. Y. Chen [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2002. – Vol. 29. – P. 224–232.

156. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines / T. Sorsa, T. Tervahartiala, J. Leppilahti [et al.] // Pharmacol. Res. – 2011. – № 2 (63). – P. 108–113.

157. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / C. R. Jutzeler, L. Bourguignon, C. V. Weis [et al.] // Travel Med. Infect. Dis. – 2020. – № 37. – P. 101825.

158. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. Van den Borst, J. B. Peters, M. Brink, [et al.] – DOI 10.1093/cid/ ciaa1750 // Clin. Infect. Dis. – 2021. – № 73(5). – P. e1089–e1098.

159. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? / D. Gemmati, B. Bramanti, M. L. Serino [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – № 10 (21). – P. 3474.

160. COVID-19 and L-arginine Supplementations: Yet to Find the Missed Key / H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, A. Alexiou, G. E. Batiha. – DOI 10.2174/1389203723666220512104039 // Curr. Protein Pept. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 166–169.

161. COVID-19 and olfactory dysfunction – an ENT perspective to the current COVID-19 pandemic / A. V. Vroegop, A. S. Eeckels, V. Van Rompaey, D. V. Abeele // B-ENT. – 2020. – № 16. – P. 81–85.

162. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies / A. Di Minno, P. Ambrosino, I. Calcaterra [et al.] // Semin Thromb Hemost. – 2020. – № 7 (46). – P. 763–771.

163. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). – URL: https://corona-virus.jhu.edu/map.html (дата обращения 1.04.2025).

164. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome / L. B. Afrin, L. B. Weinstock, G. J. Molderings [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijid.2020.09.016 // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – № 100. – P. 327–332.

165. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin [et al.] // Infez. Med. – 2021. – № 1 (29). – P. 20–36.

166. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]. – URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng188. – Published date: 18.12.2020.

167. COVID-19-long-term-health-effects. – URL: https://www. gov.uk/govern-ment/publications/ covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects (дата обращения 1.04.2025).

168. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2 / W. Song, M. Gui, X. Wang, Y. Xiang. – DOI 10.1371/journal.ppat.1007236 // PLoSPathog. – 2018. – № 8 (14). – P. e1007236.

169. Cui, S.N. Immunopathological Roles of Neutrophils in Virus Infection and COVID-19 / S. N. Cui, H. Y. Tan, G. C. Fan – DOI 10.1097/SHK.0000000000001740 // Shock. – 2021. – Vol. 3 (56). – P. 345–351.

170. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue / A. V. Marzano, N. Cassano, G. Genovese [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2020. – № 3 (183). – P. 431–442.

171. Cytokine profile of NALT during acute stress and its possible effect on IgA secretion / J. M. Gutiérrez-Meza, R. A. Jarillo-Luna, V. Rivera-Aguilar [et al.] // Immunol. Lett. – 2017. – Vol. 188. – P. 68–78.

172. Cytotoxic lymphocyte-monocyte complex reflects the dynamics of COVID-19 systemic immune response / J. Lin, S. Bai, L. He [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jiae048 // J. Infect. Dis. – 2024. – № 1 (230). – P. 5–14.

173. Daly, J. The impact of COVID-19 on population oral health / J. Daly, E. A. M. Black. – DOI 10.1922/cdh_dec20editorialdalyblack03 // Community Dent Health. – 2020. – № 4 (37). – P. 236–238.

174. Del Rio, C. Long-term health consequences of COVID / C. Del Rio, L. F. Collins, P. Malani // JAMA. – 2020. – № 17 (324). – P. 1723.

175. Del Rio, R. Potential Role of Autonomic Dysfunction in COVID-19 Morbidity and Mortality / R. Del Rio, N. Marcus, N. Inestrosa // Front Physiol. – 2020. – № 11. –P. 56174.

176. Description of the 201 symptoms of the multiorgan involvement produced in patients affected by long COVID / P. Rodríguez, L. Armenteros, E. Rodríguez, F. Gómez-Acebo // Medicina general y de familia. – 2021. – № 2 (10). – P. 60–68.

177. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients / J. Wu, J. Liu, S. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.tmaid.2020.101673 // Travel Med. Infect. Dis. – 2020. – № 37. – P. 101673.

178. Detection of cross-reactive immunoglobulin a against the severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike 1 subunit in saliva / K. Tsukinoki, T. Yamamoto, K. Handa [et al.]. – DOI 10.1371/ journal. pone.0249979 // PLoS ONE. – 2021. – Vol. 16, iss.11.

179. Drozdzik, A. Oral pathology in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection-molecular aspects / A. Drozdzik, M. Drozdzik. – DOI 10.3390/ijms23031431 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, iss. 3. – P. 1431.

180. Dysregulation of Immune Response in Patients With COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa248 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – P. ciaa248.

181. Early detection of antibodies against various structural proteins of the SARS-associated coronavirus in SARS patients / H. S. Wu, Y. C. Hsieh, I. J. Su [et al.] // J. Biomed. Sci. – 2024. – № 11. – P. 117–126.

182. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001316 // N. Engl. J. Med. – 2020. – № 13 (382). – P. 1199–1207.

183. Effect of β-blockers on triggering of symptomatic atrial fibrillation by anger or stress / R. Lampert, M. Burg, L. Jamner [et al.]. – DOI 10.1016/j.hrthm.2019.03.004 // Heart Rhythm. – 2019. – № 8 (16). – P. 1167–1173.

184. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients / H. Y. Zheng, M. Zhang, C. X. Yang [et al.]. – DOI 10.1038/s41423-020-0401-3 // Cell. Mol. Immunol. – 2020. – № 5 (17). – P. 541–543.

185. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty / M. T. Puts, M. Visser, J. W. Twisk [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2005.02355.x // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2005. – № 4 (63). – P. 403–411.

186. Endogenous Catecholamine Release in COVID-19 Related Acute Respiratory Distress Syndrome: Link between Enhanced Sympathetic Stimulation, Cardiac Dysfunction and Outcome / V. Dammassa, M. Voltini, C. N. J. Colombo [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12041557 // J. Clin. Med. – 2023. – № 4 (12). – P. 1557.

187. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / M. Haffke, H. Freitag, G. Rudolf [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-022-03346-2 // J. Transl. Med. – 2022. – № 1 (20). – P. 138.

188. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study / G. Goshua, A. B. Pine, M. L. Meizlish [et al.] // Lancet Haematol. – 2020. – № 7 (8). – P. e575–82.

189. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D. Q. Huang, B. Zou [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26424 // J. Med. Virol. – 2021 Mar. – Vol. 93, № 3. – P.1449–1458.

190. Escher, R. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation / R. Escher, N. Breakey, B. Lämmle // Thromb. Res. – 2020. – № 190. – P. 62.

191. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of Staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes / S. L. Nielsen, F. T. Black, M. Storgaard, N. Obel // APMIS. – 1995. – № 6 (103). – P. 460–468.

192. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission / X. Xu, P. Chen, J. Wang [et al.] // Sci. China Life Sci. – 2020. – № 3 (63). – P. 457–460.

193. Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19 / M. Etemadifar, M. Salari, A. A. Murgai [et al.] // Neurol. Sci. – 2020. – № 11 (41). – P. 3027–3029.

194. Gaber, T. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers / T. Gaber, A. Ashish // Unsworth. Occup. Med. (Lond.). – 2021. – Vol. 3 (71). – P. 144–146.

195. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of COVID-19/ Z. Yildirim, O. S. Sahin, S. Yazar, V. Bozok Cetintas. – DOI 10.1002/cbin.11572 // Cell Biol. Int. – 2021. – № 6 (45). – P. 1158–1174.

196. Genetic Regulation of Interleukin-6 and Interleukin-10 in COVID-19 Infection / Z. Rostami-Far, K. Rahmani, K. Mansouri [et al.]. – DOI 10.61186/rbmb.12.2.284 // Rep. Biochem. Mol. Biol. – 2023. – № 2 (12). – P. 284–293.

197. Gracia-Ramos, A. E. New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis / A. E. Gracia-Ramos, E. Martin-Nares, G. Hernández-Molina. – DOI 10.3390/cells10123592 // Cells. – 2021. – № 10 (12). – P. 3592.

198. Greenhalgh, T. Management of post-acute COVID-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, M. A'Court [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m3026 // BMJ. – 2020. – № 370. – P. m3026.

199. Grenier, G. Detection of herpetic viruses in gingival crevicular fluid of patients suffering from periodontal diseases: Prevalence and effect of treatment / G. Grenier, G. Gagnon, D. Grenier // Oral. Microbiol. Immunol. – 2009. – № 24. – P. 506–509.

200. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome / Q. Liu, J. W. Y. Mak, Q. Su [et al.] // Gut. – 2022. – Vol. 3 (71). – P. 544–552.

201. Halpin, S. J. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.]. – DOI 10.1002/ jmv.26368 // J. Med.Virol. – 2021. – № 2 (93). – P. 1013–1022.

202. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J. F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – № 18. – P. 1743–1746.

203. High-dimensional comparison of monocytes and T cells in post-COVID and idiopathic pulmonary fibrosis / G. C. Bingham, L. M. Muehling, C. Li [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1308594 // Front Immunol. – 2024. – № 14. – P. 1308594.

204. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity / T. P. Velavan, S. R. Pallerla, J. Ruter [et al.]. – DOI 10.1016/j.ebiom.2021.103629 // EBio-Medicine. – 2021. – № 72. – P. 103629.

205. Immune responses to Middle East respiratory syndrome coronavirus during the acute and convalescent phases of human infection / H. S. Shin, Y. Kim, G. Kim [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciy595 // Clin. Infect. Dis. – 2019. – № 6 (68). – P. 984–992.

206. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection / C. Phetsouphanh, D. R. Darley, D. B. Wilson [et al.] // Nat. Immunol. – 2022. – № 2 (23). – P. 210–216.

207. Immunothrombosis in COVID-19: Implications of Neutrophil Extracellular Traps / B. Bautista-Becerril, R. Campi-Caballero, S. Sevilla-Fuentes [et al.] – DOI 10.3390/biom11050694 // Biomolecules. – 2021. – № 5 (11). – P. 694.

208. Impact of SARS-CoV-2 on saliva: TNF-*a*, IL-6, IL-10, lactoferrin, lysozyme, IgG, IgA, and IgM / J. G. O. Santos, D. P. Migueis, J. B. D. Amaral [et al.]. – DOI 10.1016/j.job.2022.01.007 // J. Oral. Biosci. – 2022. – № 1 (64). – P. 108–113.

209. In vitro reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation / M. Bouvet, C. Debarnot, I. Imbert [et al.] // PLoS Pathog. – 2010. – № 4 (6). – P. e1000863.

210. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 / D. Munblit, P. Bobkova, E. Spiridonova [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2021. – № 9 (51). – P. 1107–1120.

211. Increased CSF levels of IL-1β, IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis / M. Bodro, Y. Compta, L. Llansó [et al.] // Neurol. Neuroimmunol. Neuro. inflamm. – 2020. – Vol. 7, № 5. – P. e821.

212. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Wu, L. Kang, Z. Guo [et al.] – DOI 10.1001/jamanetworkopen. 2022.28008// JAMA Netw Open. – 2022. – № 5 (8). – P. e2228008.

213. Inflammatory cytokines and organ dysfunction associate with the aberrant DNA methylome of monocytes in sepsis / C. Lorente-Sorolla, A. Garcia-Gomez, F. Català-Moll [et al.]. – DOI 10.1186/ s13073-019-0674-2 // Genome Med. – 2019. – № 1 (11). – P. 66.

214. Instructive influences of phagocytic clearance of dying cells on neutrophil extracellular trap generation / A. A. Manfredi, C. Covino, P. Rovere-Querini, N. Maugeri. – DOI 10.1111/cei.12320 // Clin. Exp. Immunol. – 2015. – № 1 (179). – P. 24–29.

215. Into the Looking Glass: Post-Viral Syndrome Post COVID-19 / R. Perrin, L. Riste, M. Hann [et al.] // Med. Hypotheses. – 2020. – № 144. – P. 11.

216. Investigation of genetic variations of IL6 and IL6r as potential prognostic and pharmacogenetics biomarkers: Implications for covid-19 and neuroinflammatory disorders / C. Strafella, V. Caputo, A. Termine [et al.]. – DOI 10.3390/life10120351 // Life. – 2020. – № 10. – P. 1–10.

217. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures / R. Pung, C. J. Chiew, B. E. Young [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395. – P. 1039–1046.

218. Jacobs, J. J. L. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19 / J. J. L. Jacobs. – DOI 10.1016/j.mehy.2021.110538 // Med. Hypotheses. – 2021. – № 149. – P. 110538.

219. Khanmohammadi, S. Role of toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19 / S. Khanmohammadi, N. Rezaei // J. Med. Virol. – 2021. – № 5 (93). – P. 2735–2739.

220. Klitzman, R. L. Needs to Prepare for «Post-COVID-19 Syndrome» / R. L. Klitzman. – DOI 10.1 080/15265161.2020.1820755 // Am. J. Bioeth. – 2020. – № 11 (20). – P. 4–6.

221. Koné-Paut, I. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic / I. Koné-Paut, R. Cimaz. – DOI 10.1136/rmdopen-2020-001333 // RMD Open. – 2020. – № 2 (6).

222. Lacobucci, G. Long covid: damage to multiple organs presents in young, low risk patients / G. Lacobucci // BMJ. – 2020. – № 371. – P. m4470.

223. Learning from the past: possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV / J. S. Morse, T. Lalonde, S. Xu, W. R. Liu. – DOI 10.1002/cbic.202000047 // Chembio-chem. – 2020. – № 5 (21). – P. 730–738.

224. Lee, Y. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients / Y. Lee, P. Min, S. Lee. – DOI 10.3346/jkms.2020.35.e174 // Journal of Korean medical science. – 2020. – Vol. 35, № 18. – P. e174.

225. Levy, E. paroxysmal sympathetic hyperactivity (sympathetic storm) in a patient with permanent vegetative state / E. Levy, U. McVeigh, A. Ramsay. – DOI 10.1089/jpm.2010.0444 // J. Palliat. Med. – 2011. – № 12 (14). – P. 1355–1357.

226. Levy, J. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19 / J. Levy, A. Léotard, C. Lawrence [et al.]. – DOI 10.1016/ j.rehab.2020.04.002 // Ann. Phys. Rehabil. Med. – 2020. – Article ID S1877-0657(20)30077-4.

227. Liao, B. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19 / B. Liao, Z. Liu, L. Tang [et al.]. – DOI 10.7150/ijms.49728 // Int. J. Med. Sci. – 2021. – № 1 (18). – P. 29.

228. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients / M. S. Petersen, M. F. Kristiansen, K. D. Hanusson [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciaa1792 // Clin. Infect. Dis. – 2020. – P. ciaa1792.

229. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D.A. Bluemke, T. F. Lüscher [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – № 11 (43). – P. 1157–1172.

230. Lopez-Castejon, G. Understanding the mechanism of IL-1β secretion / G. Lopez-Castejon, D. Brough. – DOI 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001 // Cytokine Growth Factor Rev. – 2011. – № 4 (22). – P. 189–195.

231. Lugnier, C. PDE4 Inhibition as a therapeutic strategy for improvement of pulmonary dysfunctions in COVID-19 and cigarette smoking / C. Lugnier, H. Al-Kuraishy, E. Rousseau. – DOI 10.1016/j.bcp.2021.114431 // Biochem. Pharmacol. – 2021. – № 185. – P. 114431.

232. Lyons-Weiler, J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity / J. Lyons-Weiler. – DOI 10.1016/j.jtauto.2020.100051 // Journal of Translational Autoimmunity. – 2020. – № 3. – P. 100051.

233. Macrophage responses associated with COVID-19: A pharmacological perspective / G. W. Booz, R. Altara, A. H. Eid [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejphar.2020.173547 // European Journal of Pharmacology. – 2020. – № 887. – P. 173547.

234. Mahase, E. Long covid could be four different syndromes, review suggests / E. Mahase. – DOI 10.1136/bmj.m3981 // BMJ. – 2020 Oct 14. – № 371.

235. Malkova, A. Development of a microbiological preparation for crops based on Bacillus pumilus strains / A. Malkova, I. Evdokimov, M. Shirmanov [et al.] // BIO Web Conf. Intern. Scient. and Pract. Conf. "Fundamental Scientific Research and Their Applied Aspects in Biotechnology and Agriculture" (FSRAABA 2021). – 2021. – Vol. 36. – Art. 07012.

236. Marx, V. Scientists set out to connect the dots on long COVID / V. Marx. – DOI 10.1038/ s41592-021-01145-z // Nature Methods. – 2021 May. – № 5 (18). – P. 449–453

237. Marshall, M. The lasting misery of coronavirus long-haulers / M. Marshall // Nature. – 2020. – № 585 (7825). – P. 339–341.

238. Matrix metalloprotei- nases (MMP-2 and TIMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status / M. Mäkelä, T. Salo, V. J. Uitto, H. Larjava // J. Dent. Res. – 1994. – Vol. 73, № 8. – P. 1397–1406.

239. Mayadas, T. The Multifaceted Functions of Neutrophils / T. Mayadas, X. Cullere, C. Lowell. – DOI 10.1146/annurev-pathol-020712-164023 // Annu. Rev. Pathol. – 2014. – № 9. – P. 181–218.

240. Meningitis as an initial presentation of COVID-19: a case report / S. Naz, M. Hanif, M. A. Haider [et al.] // Front Public Health. – 2020. – № 8. – P. 474.

241. MERS-coronavirus replication induces severe in vitro cytopathology and is strongly inhibited by cyclosporin A or interferon-alpha treatment / A. H. de Wilde, V. S. Raj, D. Oudshoorn [et al.] // Gen. Virol. – 2013. – № 94 (Pt 8). – P. 1749–60.

242. Miner, J. J. Mechanisms of restriction of viral invasion at the blood-brain barrier / J. J. Miner, M. S. Diamond. – DOI 10.1016/j.coi.2015.10.008 // Curr. Opin. Immunol. – 2016. – № 38. – P. 18–23.

243. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2 / J. He, H. Tao, Y. Yan [et al.]. – DOI 10.3390/v12040428 // Viruses. – 2020. – № 4 (12). – P. 428.

244. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis (preprint) / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.]. – DOI 2021.01.27.21250617 // Medrxiv. – 2021.

245. Morris, S. B. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March-August 2020 / S. B. Morris, N. G. Schwartz, P. Patel [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6940e1 // MMWR (Morb. Mortal. Wkly. Rep.). – 2020. – № 40 (69). – P. 1450–1456.

246. Murta, V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? / V. Murta, A. Villarreal, A. J. Ramos. – DOI 10.1177/1759091420954960 // ASN Neuro. – 2020. – № 12. – Article ID 1759091420954960.

247. Nakajima, Y. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient / Y. Nakajima, A. Ogai, K. Furukawa [et al.]. – DOI 10.1016/j.jiac.2020.12.001 // J. Infect. Chemother. – 2021. – № 2 (27). – P. 387–389.

248. Nalbandian, A. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-021-01283-z // Nature medicine. – 2021. – № 4 (27). – P. 601–615.

249. NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system / Y. Date, M. Ebisawa, S. Fukuda [et al.]. – DOI 10.1093/intimm/dxx064 // Int. Immunol. – 2017. – Vol. 10 (29). – P. 471–478.

250. Nielsen, S. L. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of Staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes / S. L. Nielsen, F. T. Black [et al.]. – PMID: 7546649 // APMIS. – 1995. – № 6 (103). – P. 460–468.

251. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19 / M. M. Almutairi, F. Sivandzade, T. H. Albekairi [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2021.745789 // Front Med. (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 745789.

252. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections / T. Dahm, H. Rudolph, C. Schwerk [et al.]. – DOI 10.1155/2016/8562805 // Mediators Inflamm. – 2016. – P. 8562805.

253. Neutrophil secretion products regulate anti-bacterial activity in monocytes and macrophages / O. Soehnlein, E. Kenne, P. Rotzius [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2249.2007.03532 // Clinical and experimental immunology. – 2008. – Vol. 151, no. 1. – P. 139–145.

254. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19 / B. Tomar, H. Anders, J. Desai, S. Mulay. – DOI 10.3390/cells9061383 // Cells. – 2020. – № 6 (9). – P. 1383.

255. Neutrophils phagocytose activated platelets in vivo: a phosphatidylserine, P-selectin and {beta}2 integrin-dependent cell clearance program / N. Maugeri, P. Rovere-Querini, V. Evangelista [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2008-09-180794 // Blood. – 2009. – № 113. – P. 5254–5265.

256. Notarbartolo, S. T-Cell Immune Responses to SARS-CoV-2 Infection and Vaccination / S. Notarbartolo. – DOI 10.3390/vaccines12101126 // Vaccines (Basel). – 2024. – № 10 (12). – P. 1126.

257. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 / L. A. Henderson, S. W. Canna, G. S. Schulert [et al.]. – DOI 10.1002/art.41285 // Arthritis Rheumatol. – 2020. – № 72. – P. 1059–1063.

258. Optogenetic activation of local colonic sympathetic innervations attenuates colitis by limiting immune cell extravasation / M. Schiller, H. Azulay-Debby, N. Boshnak [et al.]. – DOI 10.1016/ j.immuni.2021.04.007 // Immunity. – 2021. – № 5 (54). – P. 1022–1036.e8.

259. Organic nitrites and NO: inhibition of lipid peroxidation and radical reactions / A. C. Nicolescu, J. N. Reynolds, L. R. Barclay, G. R. Thatcher. – DOI 10.1021/tx034097p // Chem. Res. Toxicol. – 2004. – № 2 (17). – P. 185–196.

260. Ozato, K. Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system / K. Ozato, H. Tsujimura, T. Tamura // Bio.Techniques. – 2002. – № 33. – P. 66–68.

261. Participation of nitrogen oxide and its metabolites in the genesis of hyperimmune inflammation in COVID-19 / S. P. Lysenkov, D. V. Muzhenya, A. R. Tuguz [et al.]. – DOI 10.4103/ cjp.cjp_38_21 // Chin. J. Physiol. – 2021. – № 4 (64). – P. 167–176.

262. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective / G. E. Batiha, H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, N. N. Welson. – DOI 10.1186/s12985-022-01891-2 // Virol. J. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 158.

263. Periodontal disease and targeted prevention using aMMP-8 point-of-care oral fluid analytics in the COVID-19 era / I. T. Raisanen, K. A. Umeizudike, P. Parnanen [et al.] // Med. Hypotheses. – 2020. – № 144. – P. 110276.

264. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? / Z. Badran, A. Gaudin, M. Struillou [et al.] // Med. Hypothesis. – 2020. – № 143. – P. 109907.

265. Periodontitis and respiratory diseases: a systematic review with meta-analysis / I. S. Gomes-Filho, S. S. D. Cruz, S. C. Trindade [et al.]. – DOI 10.1111/odi.13228 // Oral. Dis. – 2020. – № 2 (26). – P. 439–446.

266. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients / Y. Ling, S.-B. Xu, Y.-X. Lin [et al.]. – DOI 10.1097/CM9.0000000000000774 // Chin. Med. J. – 2020. – № 9 (133). – P. 1039–1043.

267. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection / B. K. Patterson, E. B. Francisco, R. Yogendra [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.746021 // Front. Immunol. – 2022. – № 12. – P. 746021.

268. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort / J. Ghosn, L. Piroth, O. Epaulard [et al.]. – DOI 10.1016/j. cmi.2021.03.012 // Clin. Microbio.l Infect. – 2021. – № 7 (27). – P. 1041.e1–1041.e4.

269. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection / L. Townsend, A. H. Dyer, K. Jones [et al.] // PLoS One. – 2020. – № 11 (15). – P. e0240784.

270. Persistent immune abnormalities discriminate post-COVID syndrome from convalescence / J. Sbierski-Kind, S. Schlickeiser, S. Feldmann [et al.]. – DOI 10.1007/s15010-023-02164-y // Infection. – 2024. – № 3 (52). – P. 1087–1097.

271. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity / L. Townsend, J. Dowds, K. O'Brien [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2021. – № 6 (18). – P. 997–1003.

272. Phosphatidylserinemediated platelet clearance by endothelium decreases platelet aggregates and procoagulant activity in sepsis / R. Ma, R. Xie, C. Yu [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-017-04773-8 // Sci. Rep. – 2017. – № 1 (7). – P. 4978.

273. Plasma cytokines IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe traumatic brain injury / I. P.

Aisiku, J. M. Yamal, P. Doshi [et al.]. – DOI 10.1186/ s13054-016-1470-7 // Crit. Care. – 2016. – № 20. – P. 288.

274. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome / C. K. Wong, C. W. Lam, A.K. Wu [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2024. – № 136. – P. 95–103.

275. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 / B. K. Manne, F. Denorme, E. A. Middleton [et al.] // Blood. – 2020. – № 11 (136). – P. 1317–1329.

276. Platt, N. Measuring the phagocytic activity of cells / N. Platt, P. Fineran. – DOI 10.1016/ bs.mcb.2014.10.025 // Methods Cell Biol. – 2015. – № 126. – P. 287–304.

277. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification/ E. M. Amenta, A. Spallone, M. C. Rodriguez-Barradas [et al.]. – DOI 10.1093/ofid/ofaa509 // Open Forum Infect. Dis. – 2020. – № 7 (12). – P. ofaa509.

278. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study / M. Augustin, Ph. Schommers, M. Stecher [et al.] // The Lancet Regional Health. – 2021. – № 6. – P. 100122.

279. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review / J. M Anaya, M. Rojas, M. L. Salinas [et al.] – DOI 10.1016/j.autrev.2021.102947 // Autoimmun. Rev. – 2021. – Vol. 20, № 11. – P. 102947.

280. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier, Y. Kherabi [et al.] // J. Infect. – 2020. – № 6 (81). – P. E4–E6.

281. Prevalence of musculoskeletal post-COVID pain in hospitalized COVID-19 survivors depending on infection with the historical, Alpha or Delta SARS-CoV-2 variant / C. Fernández-de-las-Peñas, I. Cancela-Cilleruelo, P. Moro-López-Menchero [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines10081951 // Biomedicines. – 2022. – № 8 (10). – P. 1951.

282. PRL2 Controls Phagocyte Bactericidal Activity by Sensing and Regulating ROS / C. Yin, C. Wu, X. Du [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02609 // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 2609.

283. Pro Inflammatory Cytokines Profiles of Patients With Long COVID Differ Between Variant Epochs / R. Ganesh, S. Yadav, R.T. Hurt [et al.]. – DOI 10.1177/21501319241254751 // J. Prim. Care Community Health. – 2024. – № 15. – Article ID 21501319241254751.

284. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers / Y. J. Tan, P. Y. Goh, B. C. Fielding [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2004. – № 11. – P. 362–371.

285. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li [et al.]. – DOI 10.1080/22221751.2020.1770129 // Emerging microbes & infections. – 2020. – № 9(1). – P. 1123–1130.

286. Prolonged viral shedding in feces of children with COVID-19: a systematic review and synthesis of data / W. T. Li, Y. Zhang, M. Liu [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-022-04622-5 // Eur. J. Pediatr. – 2022. – № 12 (181). – P. 4011–4017.

287. Raman, B. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge / B. Raman, M. P. Cassar, E. M. Tunnicliffe [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100683 // EClinicalMedicine. – 2021. – № 1 (31). – P. 100683.

288. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham [et al.] // J. Virol. – 2020. – № 7 (94). – P. e00127–20.

289. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults / P. La Rosée, A. Horne, M. Hines [et al.]. – DOI 10.1182/blood.2018894618 // Blood. – 2019. – № 133. – P. 2465–2477.

290. Reduced Cell Surface Levels of C-C Chemokine Receptor 5 and Immunosuppression in Long Coronavirus Disease 2019 Syndrome / N.B. Gaylis, A. Ritter, S. A. Kelly [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciac226 // Clin. Infect. Dis. – 2022. – № 7 (75). – P. 1232–1234.

291. Relationships Between Catecholamine Levels and Stress or Intelligence / Y. H. Jung, J. H. Jang, D. Lee [et al.]. – DOI 10.1007/s11064-019-02762-z // Neurochem. Res. – 2019. – № 5 (44). – P. 1192–1200.

292. Ritchie, K. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? / K. Ritchie, D. Chan, T. Watermeyeret. – DOI 10.1093/braincomms/fcaa069 // Brain Commun. – 2020. – № 2 (2). – P. fcaa069.

293. Role of interferons in the antiviral battle: from virus-host crosstalk to prophylactic and therapeutic potential in SARS-CoV-2 infection / G. Mihaescu, M. C. Chifiriuc, R. Filip [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2023.1273604 // Front Immunol. – 2024. – № 14. – P. 1273604.

294. Salivary lysozyme levels in patients with primary immunodeficiencies / M. A. Kmiliauskis, P. Palmeira, C. Arslanian [et al.]. – DOI 10.1157/13072915 // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 2005. – № 2 (3). – P. 65–68.

295. Sansonetti, P. Phagocytosis of bacterial pathogens: implications in the host response / P. Sansonetti. – DOI 10.1006/smim.2001.0335 // Seminars in immunology. – 2001. – Vol. 13, no. 6. – P. 381–390.

296. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al.] – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30920-X // Lancet. – 2020. – № 395 (10235). – P. 1517–1520.

297. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19 / S. Zhang, Y. Liu, X. Wang [et al.] // J. Hematol. Oncol. – 2020. – № 1 (13). – P. 120.

298. SARS-CoV-2 Detection in Gingival Crevicular Fluid / S. Gupta, R. Mohindra, P. K. Chauhan [et al.] – DOI 10.1177/0022034520970536 // J. Dent. Res. – 2021. – № 2 (100). – P. 187–193.

299. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants of Interest Receptor Binding Domain Mutations and Virus Infectivity / H. Liu, P. Wei, J. W. Kappler [et al.] – DOI 10.3389/fimmu.2022. 825256 // Front Immunol. – 2022. – Vol. 27, № 13. – P. 825256.

300. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. / V. R. Flores-Vega, J. V. Monroy-Molina, L. E. Jiménez-Hernández [et al.]. – DOI 10.3390/v14040653 // Viruses. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 653.

301. Schilling, C. Kognitive Störungen und Schlafstörungen bei Long-COVID / C. Schilling, A. Meyer-Lindenberg, J. I. Schweiger. – DOI 10.1007/s00115-022-01297-z // Der Nervenarzt. – 2022. – T. 93, № 8. – P. 779–787.

302. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS / N. K. J. Adhikari, C. M. Tansey, M. P McAndrews [et al.]. – DOI 10.1378/chest.11-1667 // Chest. – 2011. – № 140. – P. 1484–1493.

303. Serin, I. Enigma of COVID-19: is “multisystem inflammatory syndrome in adults” (MIS-A) predictable? / I. Serin, N. D. Sari, M. Gunaltili [et al.]. – DOI 10.1186/s12879-022-07303-8 // BMC Infect Dis. –2022. – Vol. 22. – P.300.

304. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group (preprint) / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.]. – DOI 10.1101/2020.02.07.937862 // bioRxiv. – 2020.

305. Shin, D. Papain-like protease regulates SARS-CoV-2 viral spread and innate immunity / D. Shin, R. Mukherjee, D. Grewe [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2601-5 // Nature. – 2020. – № 587 (7835). – P. 657–662.

306. Shorter serial intervals and incubation periods in SARS-CoV-2 variants than the SARS-CoV-2 ancestral strain / Z. Du, C. Liu, L. Wang [et al.]. – DOI 10.1093/jtm/taac052 // Journal of Travel Medicine. – 2022. – Vol. 29, iss.6. – P. taac052.

307. Siddiqi, H. K. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal / H. K. Siddiqi, M. R. Mehra. – DOI 10.1016/j.healun.2020.03.012 // J. Heart Lung. Transplant. off Publ. Int. Soc. Heart Transplant. – 2020. – № 39. – P. 405–407.

308. Single-cell analyses and host genetics highlight the role of innate immune cells in COVID-19 severity / R. Edahiro, Y. Shirai, Y. Takeshima [et al.]. – DOI 10.1038/s41588-023-01375-1 // Nat. Genet. – 2023. – № 5 (55). – P. 753–767.

309. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19 / S. T. Moein, S. M. R. Hashemian, B. Mansourafshar [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. – 2020. – № 9 (8). – P. 994–950.

310. Stankovic, K. Kawasaki-like syndromes in HIV-infected adults / K. Stankovic, P. Miailhes, D. Bessis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2007.09.005 // J. Infect. – 2007. – № 6 (55). – P. 488–494.

311. Stavem, K. 1.5–6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study / K. Stavem, W. Ghanima, M. K. Olsen [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2020-216377 // Thorax. – 2021. – № 4 (76). – P. 405.

312. Sudre, C. H. Attributes and predictors of long COVID / C. H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.]. – DOI 10.1038/s41591-021-01292-y // Nat. Med. – 2021. – № 4 (27). – P. 626–631.

313. Sukumar, K. Nexus between COVID-19 and periodontal disease / K. Sukumar, A. Tadepalli – DOI 10.1177/03000605211002695 // J. Int. Med. Res. – 2021. – № 3 (49). – Article ID 3000605211002695.

314. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March – June 2020 / M. W. Tenforde, S. S. Kim, C. J. Lindsell [et al.]. – DOI 10.15585/mmwr.mm6930e1 // MMWR. – 2020. – № 30 (69). – P. 993–9988.

315. Takahashi, K. Development and heterogeneity of macrophages and their related cells through their differentiation pathways / K. Takahashi, M. Naito, M. Takeya // Pathology international. –1996. – Vol. 46, no. 7. – P. 473–485.

316. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure / R. S. Boxer, D. A. Dauser, S. J. Walsh [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415. 2007.01601.x // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – № 3 (56). – P. 454–461.

317. The Critical Role of Cell Metabolism for Essential Neutrophil Functions. / R. Curi, A. C. Levada-Pires, E. B. D. Silva [et al.]. – DOI 10.33594/000000245 // Cell Physiol. Biochem. – 2020. – № 4 (54). – P. 629–647.

318. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome / C. B. Crayne, S. Albeituni, K. E. Nichols [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00119 // Front Immunol. – 2019. – № 10. – P. 119.

319. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi [et al.]. – DOI 10.7326/ M20-0504 // Ann. Intern. Med. – 2020. – № 9 (172). – P. 577–582.

320. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis / T. Raeisi, H. Mozaffari, N. Sepehri [et al.]. – DOI 10.1007/s40519-021 01269-3 // Eat. Weight Disord. – 2022. – Vol. 27, № 3. – P. 893–911.

321. The Neutrophil's Choice: Phagocytose vs Make Neutrophil Extracellular Traps / A. A. Manfredi, G. A. Ramirez, P. Rovere-Querini, N. Maugeri. – DOI 10.3389/fimmu.2018.00288 // Front Immunol. – 2018. – № 9. – P. 288.

322. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 (preprint) / T. Lui, J. Zhang, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.1101/2020.03.01.20029769 // medRxiv. – 2020.

323. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood. – DOI 10.1016/ j. autrev.2020.102537 // Autoimmun. Rev. – 2020. – № 6 (19). – P. 102537.

324. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. W. Seymour [et al.] // JAMA. – 2016. – № 8 (315). – P. 801–810.

325. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // Nature Reviews Immunology. – 2020. – Vol. 20. – P. 363–374.

326. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.]. – DOI 10.1038/s41577-020-0311-8 // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – № 20. – P. 363–374.

327. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19 / M. Laforge, C. Elbim, C. Frère [et al.]. – DOI 10.1038/s41577-020-0407-1 // Nat. Rev. Immunol. – 2020. – № 9 (20). – P. 515–516.

328. Thomas, P. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations / P. Thomas, C. Baldwin, B. Bissett [et al.]. – DOI 10.1016/j.jphys.2020. 03.011 // J. Physiother. – 2020. – № 2 (66). – P. 73-82.

329. Understanding the T cell immune response in SARS coronavirus infection / H. L. Janice Oh, S. Ken-En Gan, A. Bertoletti, Y. J. Tan. – DOI 10.1038/emi.2012.26 // Emerg. Microbes. Infect. – 2012. – № 1 (9). – P. e23.

330. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin / L. V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/35013070 // Nature. – 2000. – № 405 (6785). – P. 458–462.

331. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity / N. Milačić, B. Milačić, O. Dunjić, M. Milojković // Acta Medica Medianae. – 2015. – Vol. 1 (54). – P. 66–69.

332. Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights / R. Martinez-Reviejo, S. Tejada, G. A. R. Adebanjo [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2022.07.022 // Eur. J. Intern. Med. – 2022. – № 104. – P. 73–79.

333. Viner, R. M. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic / R. M. Viner, E. Whittaker. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31129-6 // Lancet (London, Engl.).2020. – № 395 (10239). – P. 1741–1743.

334. Viral afterlife: SARS-CoV-2 as a reservoir of immunomimetic peptides that reassemble into proinflammatory supramolecular complexes / Y. Zhang, V. Bharathi, T. Dokoshi [et al.] – DOI 10.1073/ pnas.2300644120 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2024. – № 6 (121). – Article ID e2300644120.

335. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples / Y. Pan, D. Zhang, P. Yang [et al.]. – DOI 10.1016/S1473-3099(20)30113-4 // Lancet Infect. Dis. – 2020. – № 4 (20). – P. 411–412.

336. Wade, D. T. Rehabilitation After COVID-19: An Evidence-Based Approach / D. T. Wade. – DOI 10.7861/clinmed.2020-0353 // Clin. Med. (London). – 2020 Jul. – №4 (20). – P. 359–365.

337. Wang, R. Editorial: The Response of Mucosal Epithelial Cells to Infections / R. Wang, D. Proud // Front Cell Infect. Microbiol. – 2020. – Vol. 10. – P. 602312.

338. Wang, X. L. Roles of Macrophages in Viral Infections / X.L. Wang, X. Wang, W. Z. Ho. – DOI 10.3390/v16101643 // Viruses. – 2024. – № 10 (16). – P. 1643.

339. Weng, L. M. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): a literature reviewew / L. M. Weng, X. Su, X. Q. Wang // J. Pain Res. – 2021. – №1 4. – P. 147–159.

340. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance (13 March 2020). – URL: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected (дата обращения: 22.04.2020).

341. Wu, Z. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan. – DOI 10.1001/jama.2020.2648 // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – P. 1239–1242.

342. Yipp, B. G. NETosis: how vital is it? / B. G. Yipp, P. Kubes // Blood. – 2013. – Vol. 16 (122). – P. 2784–2794.

343. Yong, S. J. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis / S. J. Yong. – DOI 10.1021/acschemneuro.0c00793 // ASC Chem. Neurosci. – 2021. – № 4 (12). – P. 573–580.

344. Zhou, Z. Phagosome maturation during the removal of apoptotic cells: receptors lead the way / Z. Zhou, X. Yu – DOI 10.1016/j.tcb.2008.08.002 // Trends in cell biology. – 2008. – Vol. 18, no. 10. – P. 474–485.

345. Zhu, Y. NETosis and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: Immunothrombosis and Beyond / Y. Zhu, X. Chen, X. Liu. – DOI 10.3389/fimmu.2022.838011 // Front Immunol. – 2022. – № 13. – P. 838011.