

ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

На правах рукописи

**УДК 616.98-06; 616.24-002**

АХМЕДОВ ФАРХОД СУХРОБОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СТРУКТУРА  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19  
В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Одинаев Шухрат Фарходович

Душанбе – 2024

## Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений.....	3
Введение.....	5
Общая характеристика исследования.....	9
<b>ГЛАВА 1. COVID-19–как системная патология (симптомы, клиника, особенности).....</b>	<b>14</b>
<b>ГЛАВА 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>39</b>
2.1. Общая характеристика выполненных исследований.....	39
2.2. Методы специальных исследований.....	45
2.3. Статистическая обработка материала.....	49
<b>ГЛАВА 3. Осложнения и клинико-лабораторная характеристика пациентов в постковидном периоде.....</b>	<b>50</b>
3.1. Структура и частота симптомов в постковидном периоде...	50
3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в постковидном периоде.....	56
3.2. Особенности микрофлоры лёгких пациентов в постковидном периоде.....	70
<b>ГЛАВА 4. Основные показатели иммунологического ответа постковидного периода .....</b>	<b>81</b>
<b>ГЛАВА 5. Оценка и анализ стационарного этапа лечения в постковидном периоде.....</b>	<b>89</b>
5.1. Анализ эффективности медикаментозной терапии пациентов в постковидном периоде.....	89
5.2. Алгоритм тактики ведения пациентов в постковидном периоде и анализ возможных клинических трудностей .....	112
<b>ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования .....</b>	<b>117</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>131</b>
<b>Рекомендации по практическому использованию результатов.....</b>	<b>133</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>134</b>
<b>Публикации по теме диссертации.....</b>	<b>159</b>

## Перечень сокращений, условных обозначений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТ-III	антитромбин III
АТФ	аденозинтрифосфат
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДЛА	давление в легочной артерии
ДН	дыхательная недостаточность
ДО	дыхательный объём
ЖЕЛ	жизненная емкость легких
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
ИХЛА	иммунохемилюминесцентный анализ
КДО	конечно-диастолический объём
КОЕ	колониобразующие единицы
КСО	конечно-систолический объём
ЛЖ	левый желудочек
МВЛ	максимальная вентиляция лёгких
МНО	международное нормализованное отношение
МОД	минутный объём дыхания
ОЕЛ	общая ёмкость лёгких
ОО	остаточный объём
ООЛ	остаточный объём лёгких
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПИТ	палата интенсивной терапии
ПТВ	протромбиновое время
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РД	резерв дыхания
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ТВ	тромбиновое время
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВД	функция внешнего дыхания
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭхоКГ	эхокардиография
COVID-19	Coronavirus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 года
Ig M, G, A	иммуноглобулины класса G, A, M
DIC	Disseminated intravascular coagulation (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание ДВС)
HCov	Human coronavirus – коронавирус человека
MersCov	Middle East respiratory syndrome coronavirus - коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
6-МШТ	6-минутный шаговый тест

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») показала неготовность мирового медицинского общества бороться с новыми видами инфекции (трансформированными), о которых в течение последних десятилетий писали ученые всего мира [Рахмонов Э.Р., 2020; Горелов А.В., 2020]. Анализ современной эпидемиологической ситуации в мире позволяет утверждать об очевидности формирования новых типов вирусов, грибковой инфекции, паразитов, которые постепенно становятся неотъемлемой частью природы. Так, новый коронавирус стал причиной серьёзных и тяжёлых респираторных инфекций, частых осложнений и высокой летальности. Полиорганность поражения вируса SARS-CoV-2 обуславливает высокую степень осложнений в постковидном периоде, поражая практически все органы и системы [Абдурахимов А.А., 2020; Гадойбоев М.Р., 2021]. Практический опыт показал, что постковидный период у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, гипертонической болезнью, неврологическими расстройствами, алкоголизмом, бронхиальной астмой и различными другими заболеваниями протекает атипично с частыми летальными исходами [Войтенков В.Б., 2020; Ахмеджанова М.Ш., 2021; Ганиева М.Т., 2021]. Критические состояния и осложнения в постковидном периоде стали неизбежным фактом у большей части пациентов. Сложность механизмов формирования патогенеза различных осложнений зачастую создаёт трудности в плане лечения и профилактики осложнений. Тем временем в настоящее время уже насчитывается более 30 факторов риска развития осложнений в постковидном периоде, которые продолжаются на протяжении 5-6 месяцев после перенесенной инфекции [Абатуров А.Е., 2020].

Анализ более 70 млн медицинских карт, проведённый американскими учёными, подтверждает высокую вирулентность и патогенность вируса и способность поражать сосуды, органы и системы, вызывая нарушения функции иммунной системы, психического состояния и других нарушений. Согласно последним данным в большей степени нарушается эластичность клеток крови,

с деформацией эритроцитов, лейкоцитов на многие месяцы [Халиуллина С.В., 2021]. Вполне становится очевидным, что вылечить инфекцию недостаточно, т.е. не менее важным является своевременная диагностика, лечение и профилактика возможных осложнений, что может быть обеспечено только комплексным осмотром врачей разных специальностей в период реабилитации.

О риске формирования ментальных нарушений и расстройств писали исследователи всех страны мира. В данном плане Республика Таджикистан не является исключением, и отечественными специалистами к настоящему времени опубликованы различные виды расстройств после выздоровления в годовой период. Наиболее распространёнными расстройствами названы стрессовые и депрессивные нарушения, бессонница, нарушения памяти. В то же время описаны случаи риска внезапной смерти даже при «безобидном» течении инфекции [Навджуванова Г.С., 2021; Шамсов А.Т., 2021; Шаропова Н.М., 2021].

Во многом успешность лечения таких состояний и качество жизни таких пациентов определяется адекватностью терапии и профилактики [Rothan Н.А., 2020; Еременко А.А., 2020; Юсуфи С.Дж., 2020; Иноятова Н.А., 2021]. К настоящему времени число клинических и экспериментальных работ, посвящённых ОРДС, превышает 60 тыс., однако это не привело к существенному улучшению его диагностики и лечения. Это обстоятельство диктует необходимость анализа и оценки постковидных осложнений с разработкой мер профилактики и лечения [Авдейкин С.Н., 2018; Козлов И.А., 2020; Кубиддинов А.Ф., 2021]. Вероятно, разные причины развития осложнений имеют особенности патогенеза и требуют применения различных лечебных технологий на разных стадиях заболевания, что может улучшить эффективность профилактики, своевременной диагностики и результатов лечения.

Не менее важным аспектом являются вопросы лечения и профилактики в республике, создание собственных протоколов лечения для чего медицинскому обществу предстоит пройти ещё долгий путь. Стандартные методы лечения

показали в большей частоте малую эффективность на выживаемость госпитализированных пациентов [Юсуфи С.Дж., 2020]. Вполне понятно, что для практической медицины является важным аспектом знание клинко-патогенетических аспектов новой вирусной инфекции, посиндромная и клиническая структура заболевания, особенности осложнений. Анализ и обработка таких данных в различных климато-географических зонах позволят проводить своевременную профилактику возможных осложнений, тем самым снижая летальность в постковидном периоде [Фролова Н.Ф., 2018; Даренская М.А., 2021, Бобиева Н.Х., 2021].

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** Анализ литературных источников по проблеме COVID-19 позволяет уверенно утверждать о различных типах и вариантах клинического течения заболевания с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [Мустафакулова Н.И., 2021]. Клинические аспекты постковидного синдрома обусловлены не только возрастными особенностями, но и климато-географическими, экологическими особенностями, аспектами коморбидности, сопутствующей патологии. Множество исследований указывает, что вирусная антигенная нагрузка в организме сохраняется долгое время и создаёт все предпосылки формирования осложнений в постковидном периоде. Исследования отечественных и зарубежных авторов на сегодняшний день являются спорными и малоизученными в вопросах иммунологии, методах лечения и профилактики осложнений. В этой связи наиболее целесообразно изучить вопросы формирования нарушений в системе одного единого механизма, который является пусковым и начальным фактором. Отличительным аспектом представленных исследований является попытка усовершенствовать посиндромность клинической картины и обосновать с научной точки зрения патогенетические механизмы формирования полиорганности поражений, что ранее не было изучено. Интерес исследований также представлен разнонаправленностью вопросов этиопатогенетической терапии, где авторы расходятся во мнении применения различных групп

препаратов. Учитывая отсутствие в республике специализированных центров по реабилитации пациентов в постковидном периоде, в работе проведена дискуссия по вопросам фармакотерапии, особенностям формирования осложнений и их профилактики [Журавлева Л.Ю., 2017; Баринов Э.Ф., 2021; Коломыйцева М.Н., 2021].

**Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.**

Диссертационное исследование проводится в рамках НИР и научных проектов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», а также НИР МЗ и СЗН РТ. Представленные исследования являются фрагментом научных проектов в области внутренних болезней, акушерства и гинекологии, инфекционной патологии и других специализаций. Все исследования проведены в соответствии с этическими нормами и международными протоколами (2017г).



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Цель исследования.** Изучить клинико-патогенетические особенности формирования симптомов, характер иммунологического ответа у пациентов в постковидном периоде и разработать алгоритм тактики ведения после пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2.

### **Задачи исследования:**

1. Установить частоту и структуру осложнений – симптомов и синдромов по обращаемости в отдалённые сроки после перенесенной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.
2. Изучить лабораторно-биохимические, микробиологические и иммунологические нарушения в отдалённый период после пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.
3. Провести анализ стационарного этапа лечения пациентов с постковидным синдромом и установить основные патогенетические причины осложнений и летальных исходов.
4. Разработать алгоритм тактики ведения пациентов с возможностью профилактики осложнений в постковидном периоде.

**Объект исследования.** Материалом диссертационных исследований послужили пациенты, перенесшие ковидную инфекцию с ранее подтверждённым диагнозом на основе ПЦР-теста. Все клинические и лабораторные исследования проведены согласно протоколу исследования и клиническим рекомендациям, утверждённым МЗ и СЗН РТ (2019 г.). номер протокола надо указать. Обследование и стационарное лечение осложнений проведено в пульмонологическом отделении ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева г. Душанбе. В качестве единицы наблюдения автором выбран «случай-пациент», «случай осложнения или смерти». Базы исследования для каждого этапа определялись репрезентативностью, доступностью и качеством исходной информации, которая внесена и обработана в компьютерной среде.

**Предмет исследования.** Предметом исследования послужило выявление ранних симптомов и синдромов в постковидном периоде. Клиническая оценка

была сопоставлена с различными методами инструментальных методов исследования (ЭКГ, ФВД), а также данными иммунологических показателей. Предметом исследования также было изучение эффективности проводимой терапии выявленных нарушений.

**Научная новизна исследования.** Диссертационная работа представлена в виде научных клинических исследований и является одной из первых в республике, которая охватывает основные патогенетические фрагменты формирования нарушений со стороны клинических, лабораторно-биохимических изменений в постковидный период. Проведён анализ заболеваемости пациентов, представлен спектр симптомов и синдромов постковидного периода, основные патогенетические нарушения и дана оценка иммунологических изменений во взаимосвязи с аспектами профилактики и принципами лечения.

- ✓ Установлена частота и структура симптомов и синдромов в постковидном периоде (*годовой период наблюдения*).
- ✓ Установлены основные осложнения, клинико-функциональные нарушения и лабораторные изменения, характерные для постковидного периода.
- ✓ Установлен характер воспалительного процесса, обусловленный спектром бактериальной и грибковой микрофлоры бронхолёгочного аппарата.
- ✓ Установлены основные иммунологические нарушения, обуславливающие снижение общего иммунного ответа организма и усугубляющие тяжесть клинического течения постковидного периода.
- ✓ Дана объективная оценка тактики ведения пациентов в пульмонологических отделениях и на основании изменений со стороны лабораторно-биохимических показателей указаны факторы риска и предикторы летальных исходов в постковидном периоде.

**Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.** Результаты исследований позволят своевременно проводить постановку развёрнутого клинического диагноза, оценить тяжесть течения осложнений после вирусного процесса, а также определить прогноз и более оптимально

подобрать стратегию лечения пациентов. Установлены ранние клинические, лабораторные предикторы формирования осложнений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем организма. Дана клиническая и иммунологическая оценка в постковидный период во взаимосвязи с нарушениями со стороны биохимических показателей и факторами риска, которые необходимо учитывать в практической деятельности.

Результаты исследований внедрены в практику стационарной службы пульмонологического отделения ГУ ГМЦ №2 им. К.Т.Таджиева г.Душанбе, Национального медицинского центра Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан (МЗиСЗН РТ), а также используются в учебном процессе кафедр внутренних болезней ТГМУ.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- ✓ Постковидный синдром имеет полисиндромность и полиорганность поражения и во многом обусловлен степенью лабораторно-биохимических нарушений.
- ✓ Тяжесть течения и риск внезапной смерти во время постковидного периода обусловлена факторами риска среди которых важными являются возраст пациента, коморбидные состояния, снижение иммунного ответа, нарушения реологических свойств крови, повышенный уровень гликемии и белков острой фазы (ферритина, С-реактивного белка), а также микрофлорой бронхолегочной системы.
- ✓ Адекватно подобранная терапия с применением антикоагулянтов, кортикостероидов, обоснованным применением антибактериальных и противогрибковых препаратов, антиоксидантов позволяют существенно стабилизировать биохимический баланс организма и снизить риски жизнеугрожающих состояний.

**Степень достоверности результатов.** Исследования представляют собой когортные проспективные исследования. Достоверность обусловлена высокой широтой исследования и объёмом исследований, которое включает клиническое обследование пациентов, анализ стационарных и амбулаторных

медицинских карт, результатов инструментальных и бактериологических исследований. Результаты подвержены методологической и статистической обработке. Заключение и результаты по практическому применению достоверны и обеспечены широтой выборки, количественным и качественным анализом результатов исследования. Все исследования выполнены в соответствии и согласно этическим протоколам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, 1989 г.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа посвящена сердечно-сосудистым и бронхолегочным системам, соответствующим разделам внутренних болезней. Исследования соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункты 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Содержание диссертации, а также выполненные исследования отражают основные разделы внутренних болезней. Все научные положения, выводы и рекомендации по практическому применению также соответствуют разделам внутренних болезней.

**Личный вклад соискателя ученой степени в исследования.** Автор диссертационной работы принимал активное участие в амбулаторном, стационарном обследовании и лечении пациентов, в организации лабораторных исследований. Автор самостоятельно провёл анализ литературных источников, интерпретацию результатов исследования. Написание диссертационной работы и научных статей принадлежит автору.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (2020-22 гг.), на круглом столе в Казахском национальном университете имени Аль-Фараби (2022 гг.), а также на заседании межкафедральной проблемной комиссии по

терапевтическим дисциплинам ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино (17.02.2024).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертационного исследования опубликованы 10 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 160 странице компьютерного текста (TimeNewRoman-14; абзац-1,5). Диссертация состоит из введения, общей характеристики исследования, обзора литературных сведений за последние годы (глава 1), материалов и методов исследования, включающих специальные и инструментальные методы (глава 2), 3-х глав результатов собственных исследований, обзор результатов исследования (глава 6), заключения и списка использованных источников, включающего 215 источников (из них 110 отечественных и стран СНГ и 105 зарубежных). Диссертационная работа иллюстрирована 22 таблицами и 22 рисунками.

## **ГЛАВА 1. COVID-19 – как системная патология (симптомы, клиника, особенности)**

На протяжении последних двух лет весь мир переживает пандемию, обусловленную новым заболеванием COVID-19. Скоротечность заболевания была отмечена с первых дней появления вируса. Если первые случаи регистрировались в Ухане в декабре месяце, то в марте месяце 2020 года ВОЗ объявила о возникновении пандемии, поскольку случаи коронавирусной болезни регистрировались в более 170 странах мира [50, 84]. Так, в апреле 2020 года число летальных случаев было уже более 99 690 человек из 213 стран мира. Заболеваемость коронавирусом стремительно возрастала, составляя в крупных странах более 15000 новых случаев. Сегодня можно прогнозировать, что число новых случаев не имеет предела и ещё несколько лет будут регистрироваться новые виды и штаммы данного вируса [14, 79]. Кроме того надо отметить, что данные официальной статистики могут быть заниженными поскольку диагностика методом ПЦР проводилась не везде и не всегда [78]. Если опираться на исследования китайских учёных, то можно утверждать, что более половины населения многих стран, имея характерные рентгенологические признаки пневмонии и клиническую картину заболевания, имели отрицательный результат ПЦР [170, 173]. В связи с нарастающей эпидемиологической ситуацией ряд медицинских центров г. Душанбе был переквалифицирован под приём пациентов, инфицированных новым вирусом. По этой же причине большинство врачей смежных специальностей также принимали пациентов, заражённых вирусом, и проводили лечение согласно протоколам. На сегодняшний день многие рекомендации и протоколы лечения можно считать устаревшими в связи с открытием новых данных по вопросам диагностики, лечения и профилактики.

Рассматривая коронавирусы, надо отметить, что в вирусологической практике известно было в конце 2019 года 43 РНК-содержащих, из которых только 7 видов являются патогенными для человеческого организма. Все эти вирусы открывались постепенно, начиная с 1960 года прошлого столетия

(HCoV), в 2004 году HCoV-NL63 (2004), HCoV-43 (1967), HCoV-NKU1 (2005) [148, 131]. С клинической точки зрения тогда они не представляли особую опасность для организма человека, поскольку поражали незначительно только верхние дыхательные пути. Патогенность они приобретали с годами с силу различных обстоятельств, начиная с экологических аспектов, заканчивая медицинскими необоснованными назначениями. С начала нового столетия инфицирование данными вирусами стало осложняться тяжелыми атипичными пневмониями вплоть до летальных исходов [167, 166, 57]. В начале 2002 года, затем в 2015 году в Южной Корее была зарегистрирована болезнь ближневосточного респираторного вируса, которая впоследствии распространилась в 27 странах мира, включая Аравию, Германию, Таиланд, Грецию, Йемен, Францию, Малайзию и другие, унося жизни десятками тысяч людей. Причём заболеваемость этим видом коронавируса MERSCoV ежегодно увеличивалась, нанося экономический и медицинский урон многим странам [50, 46]. В этой связи, можно утверждать, что данный вид вируса уже издавна блуждает по всему миру и его возникновение со стороны медицинской науки является вполне закономерным явлением. Помимо этого множество исследователей вирусологов, бактериологов неоднократно писали о высокой вероятности трансформации вирусов, бактерий и грибов. Новый вид вируса назван «респираторным» в силу поражения SARS-CoV-2 верхних дыхательных путей. Однако, как показали практические наблюдения и научные данные он трансформировался и начал поражать не только лёгкие, но почти все органы человека, вызывая системные нарушения, вплоть до летальных исходов. Причина такой трансформации коронавирусов на сегодняшний день остаётся неизвестной, хотя есть очень много гипотез об их возникновении [62, 85].

Исследования китайских учёных показали, что строение генома SARS-CoV-2 на 96,2% похоже на геном вируса, выделенного из тела летучих мышей, коронавируса RaTG13, тот, что вызывал атипичные формы пневмоний в 2003 году. Соответственно, результаты исследований подчёркивают основного хозяина – летучих мышей [26, 106]. Следовательно, посредством

промежуточных хозяинов летучая мышь теоретически может передавать вирус человеку, заражать его [194, 214]. Для перехода вируса к человеку вирус SARS-CoV использует аналогичный рецептор - АПФ фермент 2 (ACE2) и трансмембранную металлокарбоксипептидазу, что присутствует и экспрессируется только в эпителии дыхательных путей человека, лёгочной ткани, в сердце, слизистой оболочки кишечника, в почках [38, 145, 152].

В начале эпидемии многих врачей интересовал вопрос об инкубационном периоде, который, по сообщениям большинства авторов, составил до 14 дней, в среднем составляя от 3 до 7 дней. Весь инкубационный период пациент остаётся заразным, причём высококонтагиозным [35]. Среди заболевших большую часть, по сообщениям авторов, составили пожилые люди, имеющие сопутствующую патологию и, как правило, среди данной патологии на первый план выступали сердечно-сосудистые заболевания [28, 163]. Среды анамнестических данных, собранных у заболевших COVID-19, практически все врачи регистрируют высокую лихорадку, общую слабость, появление одышки и сухого кашля [39]. Заболевание начинается идентично гриппозному состоянию и, по данным авторов, лихорадка в начале заболевания наблюдалась у 88,7% больных, кашель у 67,8%, резкая общая слабость у 38,1%, одышка смешанного типа у 18,6% больных [31, 101]. Помимо доминирующих жалоб пациенты отмечали массу разнообразных симптомов, указывающих на поражение сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, костно-мышечной системы и других органов [37, 186]. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто регистрировалась АГ, ИБС, хронический бронхит, сахарный диабет, заболевания сосудов, бронхиальная астма и другие заболевания, которые в дальнейшем и были причиной летальных исходов [99]. Среди осложнений главными были ОРДС, септический шок, аритмии сердца, инфаркт миокарда, поражения клубочков почек [11, 15]. По данным литературных сведений можно сделать заключение, что возрастной аспект и сопутствующие заболевания являются главными факторами, определяющими исход заболевания. Анализ лабораторных данных позволяет



утверждать, что спутником тяжёлого течения заболевания является изменение лейкоцитов и лимфопения, а также выраженный гиповитаминоз D [6]. При тяжёлом течении заболевания в практической деятельности врачей присутствовали гематологические изменения в виде повышенных уровней нейтрофилов, D-димера, ферритина, а также показателей СКФ, мочевины и креатинина [8, 13].

С первых случаев заболевания стало известно, что вирус способен поражать альвеолы, вызывая мощный иммунный ответ организма, вызывая вначале неинфекционное воспаление и отёк. В дальнейшем по признакам морфологических и патологоанатомических вскрытий был установлен факт скопления жидкости в альвеолах и, как правило, её нарастание стало причиной повышения давления в альвеолах. С медицинской точки зрения понятно, что такие процессы неизбежно усложняют процессы газообмена с развитием ОРДС. Дальнейшие наблюдения исследователей не оставили сомнений, что все эти процессы усугубляются нарастанием провоспалительных интерлейкинов и вызывают опосредованно полиорганную недостаточность [47, 185].

Среди внелёгочных поражений при COVID-19 большинство авторов отмечали самые разнообразные патологии. Среди них очень часто регистрировались поражения сердца, тромбоэмболические осложнения, аритмии, острый коронарный синдром, поражения почек в виде нефритов, неврологические и психические расстройства, нарушения зрения и памяти и многие другие, поражения кожи, аллергические заболевания [16, 20, 32, 98]. Сложный механизм и переплетение патогенезов различных патологических механизмов могут привести к различным патологиям в виде поражения эпителия, нарушения функции эндотелия, нарушения в иммунной системе, нейротоксических нарушений [9]. При всех патологических процессах авторы указывают на важность перехода вируса в организм через АПФ-II-рецептор. Помимо этого рецептора имеются единичные сведения, косвенно подтверждающие генетические особенности вируса с обладанием тропизма к эпителию слизистых оболочек организма [10].

Гистологические исследования в литературе появились впервые в 2019 году, проведённые китайскими коллегами [170, 189, 202]. Представленные гистоморфологические исследования показали диффузные поражения альвеол, заполненные фиброзным экссудатом. У большей части пациентов выявлено отслоение стенок альвеол с образованием стекловидного тела. Особые изменения регистрировались авторами в левом лёгком с явлениями отёка и образованием гиалиновой мембраны. В тканях лёгких возникают очаги кровотечения и некрозы, наблюдается геморрагический инфаркт. Интерстициальная лёгочная ткань была инфильтрирована лимфоцитами и мононуклеарными клетками, тогда как в междольковых пространствах исследователи обнаруживали синцитиальные клетки. По утверждениям специалистов вирусологов, данные были идентичны тем, что были во время эпидемии при SARS-CoV и MERS-CoV. Изменения также касались и печени. Так в печёночной ткани регистрировали микровезикулярные отложения, усиление междольковых структур, что в повседневной практике гистолога характерно для лекарственных форм гепатитов, при отравлениях [23, 53]. Гистологические исследования сердечной ткани позволяют авторам в большей части выделить мононуклеарные клетки и инфильтративные процессы, а каких-либо специфических изменений не находят по сегодняшний день. У крайне тяжёлых пациентов выявлены признаки некроза кардиомиоцитов, инфильтрацию интерстициальной ткани сердца со скоплением в нем лимфоцитов и нейтрофилов, с чем большинство авторов связывают внезапное появление систолической дисфункции миокарда [58, 91]. Первоначальные исследования были проведены на лёгочной ткани, что позволяло в среднем на 5-6 день заболевания выявить у всех пациентов характерные рентгенологические изменения по типу «матового стекла» [48]. Так, все авторы получили идентичные результаты и обнаружили эпителиальные клетки 2-го типа, а также макрофаги. Частицы вируса были выделены в единичных случаях с помощью электронной микроскопии [193]. Для достоверного исследования вируса авторы предлагают исследование цитоплазмы клеток методом

электронной микроскопии, где вирус обнаруживается всегда. В повседневной практической работе у тяжёлых пациентов регистрировался высокий уровень эпителия и гиалиновых цилиндров, что исследователи связывают с поражением тубулярного аппарата почек. Так, авторы при гистологическом исследовании обнаруживали экссудативные процессы в капсулах на фоне массивного слущивания эпителия. Кровотворная система страдала в виде панцитопении. Большинство неврологических симптомов связано с гиперемией головного мозга, его отёком, с частичной дегенерацией нейронов, нарушением проведения нервных импульсов [18, 30].

С вирусом SARS-CoV-2 китайские коллеги встретились намного раньше и первый опыт специалистов из Китая в области патофизиологии вируса использован в методах лечения данного заболевания [120, 124]. Как показал опыт специалистов, отличительной особенностью в патофизиологии вируса является способность вируса к моментальной репликации и интенсивному, прогрессирующему воспалению.

На самом первом этапе патофизиологических отклонений возникает ОРДС, сопровождающийся высвобождением большого количества цитокинов и в дальнейшем эти два процесса определяют исход и прогноз заболевания. Практические наблюдения и заключения авторов свидетельствуют, что на определённом этапе эти синдромы выходят из-под контроля иммунной системы, в конечном итоге приводя к полиорганной недостаточности (multiple-organ dysfunction syndrome). Согласно сообщениям ряда авторов и фундаментальным исследованиям М. Yang [204], в первую очередь инфицируются альвеолярные и эпителиальные клетки дыхательной системы, а во вторую очередь поражаются эндотелиальные клетки сосудов всего организма. Способность вируса к быстрой репликации посредством рецепторов в дальнейшем способствует формированию процессов апоптоза и пироптоза (аналогичная запрограммированная гибель клетки макрофагами) [158].

Практические наблюдения за множеством пациентов показали общность первых симптомов заболевания в виде высокой лихорадки, с мышечной

слабостью, появлением сухого надсадного кашля, а на поздних стадиях с присоединением одышки. На компьютерных томограммах лёгких выявляется чередование диффузных очаговых изменений «матовое стекло» с нормальными участками лёгких [48]. На данной стадии заболевания все практические наблюдения сводятся к выявлению высокого лейкоцитоза, лимфоцитов и тромбоцитов. Далее повышается уровень D-димера, ALaT, снижается концентрация альбумина на фоне повышенного уровня интерлейкинов [47, 59]. В отделениях ОРИТ у пациентов были достоверно высокие показатели D-димера, ферритина, С-реактивного белка, а также цитокинов по сравнению с пациентами, не попадавшими в ОРИТ. Вирусемия у таких пациентов проявляется увеличением вирусной РНК в крови. На фоне такого состояния большинство авторов не исключают формирование цитокинового шторма, что проявляется выбросом большого количества цитокинов и хемокинов и при этом не исключена вероятность полиорганной недостаточности и развитием бактериальной, грибковой и другой инфекции [156]. Следовательно, патофизиологическим аспектом является цитокиновый шторм, который возникает в результате активации врождённого иммунитета. Выраженное снижение лимфоцитов с другой стороны позволяет утверждать о нарушении и приобретённого иммунитета. Основываясь на том, что цитокин CS и чрезмерная выработка интерлейкина IL-6 являются ключевыми факторами воспаления. С. Zhang и соавт. при лечении 21 пациента назначили тоцилизумаб (Tocilizumab). Влияние его как антагониста рецептора IL-6, у 19 пациентов IL-6 был значительно снижен [208].

Пандемия COVID-19 показала наиболее уязвимые проблемы в системе здравоохранения во всем мире, а также несостоятельность научного системного анализа прошлых инфекционных и вирусных заболеваний [87, 103, 207]. В конечном итоге практическая медицина всего мира пришла к полисиндромной полипрамазии с применением широкого ассортимента лекарственных препаратов противовоспалительного, антибактериального, противовирусного влияния, а также иммуносупрессоров и антикоагулянтов [12, 92, 102, 109]. По

сегодняшний день в литературе не имеется достоверных рандомизированных научных подтверждений эффективности какого-либо лекарственного препарата. Год борьбы с COVID-19 с внедрением жёстких мер профилактики и гигиены, внедрением средств индивидуальной защиты позволили существенно снизить заболеваемость [75, 76]. Поражение вирусом клеток организма через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента с последующей репликацией вируса и его высвобождением вируса вызывает повреждение молекулярных структур. При этом клетка-хозяина вынуждена высвобождать нуклеиновые кислоты, аденозинтрифосфорную кислоту, олимеры, которые в последующем распознаются макрофагами, эндотелиальными клетками, что вызывает массивную генерацию цитокинов и хемокинов. Данный процесс привлекают моноциты, макрофаги и Т-клетки к месту воспалительного процесса, усугубляя процесс [94, 96]. Воспалительный процесс, протекающий в различных органах организма, на фоне недостаточного поступления кислорода ускоряется и способен вызывать развитие вторичной бактериальной и грибковой инфекции. Кроме того, выброс большого количества цитокинов способен вызывать септические состояния и летальные исходы. Вполне понятно, что иммунная система человека с первых дней начинает ответную реакцию в виде выработки иммуноглобулинов и цитокинов. Однако, на сегодняшний день в литературе нет достоверных источников о специфической защите иммунитета против COVID-19. Многочисленность исследований в области иммунологии по вирусу SARS-CoV-2 сводится к мнениям большинства о начальном иммунном ответе гуморальных факторов, выработке антител, что и является причиной вовлечения в процесс клеточного звена [8, 62]. К настоящему времени произведено множество экспериментальных заражений животных, которое не исключает у них и работу клеточных звеньев иммунной системы в виде активации Т-лимфоцитов. Следовательно, прежние коронавирусы имели такой же иммунный ответ против MERS-CoV и SARS-CoV [82, 122, 212]. Против прежних вирусов наблюдательные исследования доказали присутствие Т-клеточного звена, что и является обоснованием лёгкого течения предыдущих

заболеваний [213]. С другой стороны на практике множество иммунологических исследований регистрируют лимфопению, что свидетельствует о значительном подавлении клеточного звена иммунитета вирусом SARS-CoV-2 [154, 211]. В литературных сведениях последних лет часто описывается факт снижения Т-клеток CD4+-Т-клеток, CD8+-Т-клеток и NK-клеток при тяжелом течении пневмонии, тогда как при лёгких формах заболевания субпопуляционный состав Т-клеток остаётся прежним. Этот факт может свидетельствовать о выраженных иммуносупрессивных процессах в иммунитете [42, 136]. В этой связи многие практические врачи и учёные следуют учитывать особенности иммунитета у лиц старческого и пожилого, поскольку с увеличением возраста регистрируется физиологическое снижение Т-лимфоцитов, CD4+-и 8 лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов, нейтрофильных и других клеток. Это обстоятельство неизбежно снижает активность макрофагов и противостоять антигенам с выработкой антител. Помимо этого многие специалисты иммунологи отмечают снижение способности регенерации тканей, угнетение Т-клеточного звена иммунной системы, обусловленное инволюцией тимуса. По заключению многих исследований становится понятно, что вся иммунологическая гонка в организме при попадании SARS-CoV-2 сводится либо к активации гуморального и клеточного иммунитета, либо иммуносупрессивным процессам с тяжёлым течением заболевания и возможным летальным исходом, поскольку вирус полностью способен подавляет иммунитет человека [55]. Во многом эти процессы, по утверждениям авторов, зависят от дозы поступившего инфекционного агента. Так, малое количество вируса способно только адаптировано стимулировать иммунные процессы, тогда как большие дозы поступившего вируса подавлять иммунную систему с риском тяжёлого течения заболевания, т.е. длительно противостоять между репликацией вируса и иммунным ответом [142, 199].

При проникновении вируса в организм человека формируются как специфические, так и неспецифические факторы защиты. Так, белки

эндогенного типа, синтезируемые вирусом, с первых часов активируют специфические CD8<sup>+</sup>-Т-клетки, тем самым дифференцируя их в различные типы Th-клеток, усиливая гуморальный иммунитет [117, 148, 196]. При этом многие процессы, согласно иммунологическим правилам, должны укладываться во временной срок. Так, продуцирование В-лимфоцитами антител должно достигать максимальной активности через 96 часов с момента попадания вируса в организм. При отсутствии данного эффекта происходит выработка большого количества цитокинов и по этой причине раннее назначение антицитокиновой терапии считается нецелесообразным в практике [119, 196].

Неспецифические иммунные реакции организма в отличие от специфических не имеют временного срока и сразу после заражения могут проявляться активностью макрофагов, клетками-киллерами,  $\gamma\delta$ Т-клетками, способными распознавать вирусы посредством рецепторов (TLR) [112]. По утверждениям ряда авторов, именно эти процессы имеют двойной эффект при котором выделение большого количества медиаторов воспаления повреждает и здоровые ткани, с одной стороны. С другой стороны, обеспечивается снижение патогенетического влияния вируса методом очистки от некротического материала (клеток) и активации системы свёртывания и активности фибробластов [116, 137]. Вполне понятно, что по различным причинам организм не всегда способен выработать достаточное количество макрофагов и факторов гуморального иммунитета и тогда мы регистрируем усиление процессов воспаления, что сопровождается усиленной выработкой интерлейкинов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ), ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-10, гранулоцитарных колоний стимулирующего фактора (G-CSF), интерферон- $\gamma$ -индуцированного белка 10 (IP-10), хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1), воспалительного белка макрофагов 1 $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) [70, 139, 119, 150, 214]. Все эти процессы обеспечиваются проникновением в организм человека вируса посредством ИПФ-2. В тоже время на сегодняшний день известно, что быстрая репликация вирусов способна активировать CD4<sup>+</sup> клетки и тем самым

пролиферируют и дифференцируются в клетки Th<sub>1</sub>-клетки способные секретировать интерлейкины, в том числе интерфероны-γ, и другие провоспалительные цитокины [138, 204]. Опосредованно активация моноцитов способствует массовому высвобождению интерлейкинов и цитокинов, что приводит к формированию «цитокинового криза». Это обстоятельство является ключевым в иммунопатогенезе заболевания [127, 208, 214].

Основываясь сообщениям авторов об иммунном ответе организма, можно сказать, что специфические и неспецифические процессы иммунной системы с начала манифестации инфекции взаимосогласовано должны функционировать, но по каким-то причинам специфический иммунитет при попадании SARS-CoV-2 не способен в достаточной степени удалять вирус. При этом организм усиливает влияние неспецифического иммунного воспаления, тем самым усиливая влияние инфекции и распространяя площадь воспаления и повреждения тканей. Эти обстоятельства, в свою очередь, перестают контролироваться иммунной системой с выработкой большого количества цитокинов – гиперцитокинемия [59, 117]. Синдром «цитокинового криза» следует рассматривать как неконтролируемую ситуацию иммунной системы, которая сводится к неспособности выполнять цитокинами активирования иммунных клеток в лёгочной и другой ткани с последующим высвобождением новых цитокинов. «Порочный круг» приобретает системный характер, прогнозируя неблагоприятный исход болезни. При таком состоянии все авторы описывают высокую гипертермию, головную боль, резкую слабость, повышение свёртываемости крови и формирование септического шока [3, 182]. В клинической практике мы нередко наблюдали переход лёгкой степени течения полисегментарной пневмонии в крайне тяжёлые формы, что обусловлено развитием вышеуказанного «цитокинового шторма».

Рассматривая в литературе «цитокиновый шторм» в широком масштабе, можно сказать, что такое состояние может сопровождаться при многих системных заболеваниях, ревматоидном артрите, системной красной волчанке (childhood-onset systemic lupus erythematosus, c-SLE) и особенно в детском



возрасте [19, 178]. При инфекционной патологии массовое высвобождение цитокинов может встречаться при септическом шоке и называется оно как «синдром активации макрофагов» (cytokine release syndrome, CRS). Или (macrophage activation syndrome, MAS) [27, 205]. Наибольшую опасность представляет такое состояние при септическом процессе, сопровождающимся влиянием грамотрицательной флоры организма, обусловленным липополисахаридными влияниями (компонентом мембран грамотрицательных бактерий) [141]. Нередко описываются случаи, когда цитокиновый криз развивается на фоне гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (Hemophagocytic lympho histiocytosis, HLH), а также на фоне иммунодефицита человека с сопутствующей бактериальной патологией, при попадании в организм вируса Эпштейна–Барра [190].

При всех видах коронавируса (SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV) в литературе описаны случаи возникновения цитокинового шторма, когда это было причиной нарушения регуляции синтеза и высвобождения провоспалительных цитокинов и хемокинов на фоне врождённой активации иммунной системы. В этой связи исследователями ведётся поиск терапии, направленной на подавление избыточной продукции провоспалительных цитокинов [210]. Состояние цитокинового шторма можно предположить по различным анализам крови пациента, при исследовании иммунограммы, и прогнозировать исход заболевания и проводить контроль эффективности лечения [52]. По этому поводу в современной литературе появились интересные сведения об участии митохондрий в процессах активации иммунной системы и появления врождённого иммунитета [175].

Рассматривая «цитокиновый шторм» или «криз» с позиций патофизиологических реакций организма, можно отметить его как избыточную секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов, что обусловлено нарушением со стороны врождённого иммунитета. На первом этапе формирования «цитокинового криза» происходит высвобождение цитокинов из повреждённых клеточных структур. На втором этапе хемокинины

высвобождаются из инфицированных тканей и микробной микрофлоры организма (если таковая присутствует). Заключительным этапом является повреждение эндотелиальных клеток, митохондриальных клеток, что обусловлено избытком цитокинов. Скорость всех процессов во многом обусловлена количеством цитокинов, хемокининов, и в дальнейшем они обуславливают процесс нарушения врождённого иммунитета. В литературе эти процессы авторы рекомендуют рассматривать как не заболевание, а патофизиологическое состояние и следствие каких-либо заболеваний. Последующие реакции организма в результате вышеуказанного апоптоза и пироптоза вызывают увеличение в крови цитопатических (токсических) продуктов, разрушающих мышечные ферменты [90, 130, 158]. Неизбежное повреждение эндотелия сопровождается грозными осложнениями со стороны фибринолиза и процессов свёртывания крови. Усиление вышеуказанных процессов приводит к появлению синдрома-DIC (дессиминированное внутри-сосудистое свёртывание), при котором ведущим патофизиологическим моментом является разрушение митохондрий и выделение токсического вещества – кардиолипина. Вполне понятно, что кардиолипин, попадая в кровь и плазму, усиливает повреждение тканей, т.е. формируется «митохондриальный стресс». Такой стресс приводит к повышению С-реактивного белка, высокой лихорадке и высокому уровню интерлейкинов IL-6 и IL-1 $\beta$  в плазме [180]. По данным анализам и клиническим проявлениям авторы рекомендуют диагностировать «шторм», а его степень по лабораторным показателям. Часть авторов при этом указывают на снижение фактора Виллебранда и начальный этап разрушения коллагена. На фоне данных процессов формируется адгезия тромбоцитов и обнажённый коллаген начинает активировать систему коагуляции, которая не регулируется организмом. Как следствие данных процессов происходит активация системы свёртывания, а тромбоциты и фибрин покрывают повреждённую ткань (в частности лёгких). Далее, согласно законам физиологии фибрин активирует плазмин, с распадом и соответственным увеличением D-димера в крови. Тем временем происходит

неизбежное нарушение фибринолитической активности крови, что выражается формированием ДВС-синдрома. Указанные процессы активируют макрофаги и опосредованно процессы фагоцитоза [206]. У тяжёлых больных мы регистрируем лимфопению, снижение лейкоцитов и тромбоцитов, что сопровождается анемическим синдромом, а причиной можно считать как миелотоксическое влияние вирусной интоксикации, так и патогенетические механизмы [3, 13]. Рассматривая процессы апоптоза клетки, по данным литературных источников, можно утверждать, что данный процесс неизбежно связан с митохондриальной активностью и последующим высвобождением цитохрома. Последний напрямую активирует процессы апоптоза. У многих пациентов практические врачи регистрируют АЛат и альдолазу, что связано с разрушением гепатоцитов и мышечной ткани. Кроме того, на поздних стадиях заболевания можно наблюдать постепенное снижение триглицеридов, что авторы связывают с избыточным ингибированием активности липопротеинлипазы в жировых тканях организма. Апоптоз и пироптоз последовательно усиливают процессы синтеза интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-18 и как следствие происходит усиление воспалительных реакций организма. При данном процессе неизбежно снижен иммунитет и активация инфекционных и бактериальных процессов в организме. Следовательно, организм пациентов при избытке выработки цитокинов становится восприимчив к вторичной инфекции. Литературные сведения дают нам основание считать, что в конечном итоге избыточная активация иммунных реакций является прогнозом неблагоприятного исхода и перехода организма в состояние полиорганной недостаточности [158].

Как известно митохондрии являются органеллами организма человека, посредством которых синтезируется большая часть энергии в виде АТФ (аденозинтрифосфата) (АТФ). Так, при разрушении тканей высвобождается большое количество митохондриальных белков (кардиолипины и ДНК-комплексы). Именно эти высвобождённые белки принимают активное участие в активации Toll-рецепторов (TLR), NOD-рецепторов, которые увеличивают

синтез провоспалительных цитокинов (интерферонов 1-типа) [161]. Патологическое состояние при COVID-19 также сопровождается разрушением клеток и тканей с высвобождением данных белков с усилением воспалительного процесса. Однако множество патологически иммунных нарушений при попадании именно вируса SARS-CoV-2 остаётся малоизученным.

Диагностика SARS-CoV-2-инфекции в начальный период была затруднена ввиду незнания инфекции её атипичного течения. Средний инкубационный период, который сообщали авторы из Китая, составил от 3 до 7 суток [133, 149]. Нарастание основных симптомов заболевания более 95% пациентов отмечает до 11-12 дня. Следовательно, и период от момента заражения до появления яркой клинической картины составляет от 4 до 9 дней. По данным большинства авторов, во всем мире средний возраст госпитализированных больных составлял от 47 до 73 лет с преобладанием лиц мужского пола [130, 171]. Эпидемиологические данные показывают, что наибольшая часть госпитализированных составили пациенты старше 50 лет [125]. По эпидемиологическим данным Китая, из 44 672 пациентов с COVID-19 на начальных стадиях пандемии 81% имели лёгкое течение заболевания, тогда 14% - среднее и тяжёлое и 5% – крайне тяжёлое течение с жизнеугрожающими осложнениями (ДН, септический шок, полиорганная недостаточность) [188]. Эти же цифры в Великобритании были немного выше, ввиду объективных факторов. Так, из 20 133 пациентов 17,1% были переведены в ОРИТ [125].

Самым наиболее достоверным и распространённым анализом для диагностики COVID-19 остаётся мазок из носа, ротоглотки при помощи ПЦР [78]. Надо отметить, что на практике и в литературе имеются сведения ложноположительных результатов ПЦР-тестирования SARS-CoV-2 и в этой связи во время эпидемии массового исследования пациентов не было и зачастую диагноз ставился на основании клинических симптомов. На сегодняшний день ПЦР является наиболее достоверным методом, основанным на выявлении РНК SARS-CoV-2 в мазках. При экспериментально-модельных

исследованиях было установлено, что чувствительность ПЦР тестирования составляет 33% через 4 дня после манифестации вируса, 62% – в первый день появления ранних симптомов, и 80% – через 3 дня после появления симптомов [147, 204].

В Китайской народной республике из 205 пациентов с COVID-19 наиболее высокие положительные результаты были получены при обследовании ПЦР мазков из верхних дыхательных путей, составляя 93%, а при анализе мокроты данный показатель был чуть меньше и составил 72%, 63% и 32% из мазков носа и ротоглотки соответственно [78]. SARS-CoV-2 некоторыми авторами обнаруживался в кале пациента, но в моче обнаружить его не удавалось [204]. При определённых обстоятельствах слюну также можно использовать в качестве материала для исследования, но такой анализ не является достоверным. И требует валидации [198]. В РФ к настоящему времени выполнено более 130 млн тестов с применением тест-системы, разработанной российскими учёными [78]. Российскими учёными разрабатываются новые ПЦР-тест-системы для одновременного качественного и количественного определения SARS-CoV-2 [132]. Уместно отметить, что тест-система для определения высокоточного выявления мутации коронавируса N501Y также была разработана российскими учёными [7, 86, 132].

Современные медицинские клиники для диагностики нередко прибегают к серологическим методам исследования. В основном они применимы как для диагностики, так и оценки эффективности применения вакцинации. Так, для оценки ответа на вакцинацию также применимы ИФА или ИХЛА [52, 134, 179]. Следует обратить внимание, что при SARS-CoV-2 специфические IgM-антитела обнаруживаются через 5 дней после заражения, а специфические IgG могут появляться только после 2 недель заболевания, причём у каждого индивидуально [43, 135]. Авторами замечена прямая связь количества антител с тяжестью заболевания [211]. Наличие того или иного количества специфических антител не является показателем защиты организма от вируса, поскольку не все антитела могут нейтрализовать вирус [45, 46]. В тоже время

остаются малоизученными вопросы повторного заражения и изменения при нем иммунной системы.

Для постановки и верифицирования диагноза врачи из Китая провели клинико-лабораторные анализы 2874 пациентов. Интерпретация результатов анализа позволит выявить следующие закономерности изменений, среди которых на первый план выступали повышенный уровень С-реактивного белка, АЛат, АСаТ, низкий уровень альбумина, что отмечалось у более 60% пациентов [140, 172]. Среди наиболее частых изменений со стороны гематологических анализов авторы регистрировали достоверное снижение лимфоцитов, на фоне формирования различных типов коагулопатий [187].

На фоне этих изменений у более 50% пациентов выявлено увеличение протромбинового времени, тромбоцитопения и повышенные уровни D-димера и ферритина [120]. Авторы считают, что большинство изменений могут быть неспецифичными и в этой связи наиболее достоверными названы уровень D-димера и лимфопения [199].

С одной стороны у части пациентов с положительным тестом SARS-CoV-2 множество авторов не обнаруживали изменений со стороны лёгких, тогда как при отрицательных результатах ПЦР регистрировались обширные изменения в лёгочной ткани [115, 181].

С клинической точки зрения для практических врачей в свете изложенных патофизиологических изменений большое значение приобретают вопросы медикаментозного лечения при COVID-19. В данном плане все мнения сводятся к 3 этапам лечения: противовирусная терапия SARS-CoV-2; подавление активности цитокинового шторма; терапия повреждённых органов и тканей, поддержание и сохранение функций систем организма (дыхательной и сердечно-сосудистой систем, органов желудочно-кишечного тракта, нервной системы, геморегуляции, мозгового отёка и других симптомов) [1, 38, 113, 121, 143].

По первому этапу лечения противовирусными препаратами к настоящему времени проводится испытание множества препаратов, среди которых

фавипиравир показал наибольшую эффективность при лечении SARS-CoV-2 [81, 133, 151].

По второму этапу лечения медикаментозная терапия, согласно заключениям авторов, должна включать препараты, блокирующие связь вируса с ACE2-рецепторами. В данном направлении наибольшую эффективность показал препарат нафамостат (Futhan®) [203].

На 3-м этапе лечения основная ответственность возлагается на врачей отделения ОРИТ. В ОРИТ применимы кислородотерапия, оксигенация органов, и лечение полиорганной недостаточности по различным направлениям, что обусловлено формированием порочного круга иммунологических нарушений. Наиболее трудным, по мнению практических врачей, является подавление цитокинового шторма [65, 66].

Для этой цели практические врачи многих стран мира применяют **Анти-IL-6** терапию и с этой целью используют тоцилизумаб (Tocilizumab, Actemra®). Актемра относят к классу IgG и представлена моноклональным антителом к человеческому рецептору интерлейкина-6 (IL-6). В прошлые годы данный препарат широко применялся ревматологами всего мира в качестве лечения множества ревматических заболеваний и впервые был одобрен Правительством Японии [59, 88, 205]. Патофизиологические реакции показывают, что цитокинемия и хемокинемия в конечном итоге приводят к осложнениям и разрушению эндотелиальных клеток и разрушению плазмы с высокой летальностью для пациента. Для осуществления всех этих процессов необходима передачи сигнала от IL-6 внутрь клеточных структур посредством рецептора gp130. Физиологический эффект тоцилизумаба заключается в блокировании данного рецептора. По заключению врачей Китая [120, 208], при лечении 21 пациента в начале пандемии отмечено клиническое и лабораторное подтверждение подавления цитокинового шторма у 19 пациентов. На фоне применения данного препарата было зарегистрировано повышение сатурации крови кислородом на 2-е сутки, а улучшение лабораторных показателей на 3-4

сутки лечения. Также хороший эффект лечения данным препаратом был отмечен у врачей Италии, России, Франции [201, 208].

В прошлые годы наиболее приоритетным в лечении вирусов SARS-CoV и MERS-CoV оказались препараты противовирусного влияния типа **Анти-IL-1** и в частности анакинра (Anakinra, Kineret®). Его действие связано с влиянием на другой интерлейкин - IL-1 $\beta$ , что вызывает усиленный пироптоз с возможностью подавлять внутриклеточное размножение вирусов. Фармакологический эффект заключается в связывании с рецепторами с рецепторами IL-1. Во многих странах мира этот препарат не нашёл одобрения, но с успехом применяется для лечения множества системных заболеваний аутоиммунной природы. Большинство авторов считают, что его применение необходимо только в случае присоединения вторичной инфекции и при выраженном воспалительном процессе, септическом состоянии [81].

**Анти-TNF препараты** также с успехом используются по сегодняшний день в лечении вирусов COVID-19. В частности широко применяется адалимумаб (Adalimumab, Humira®). Его действие связано с блокированием другого TNF- $\alpha$ , который стимулирует процессы апоптоза клеток и усиливает аутоиммунные процессы в организме. Данный вид цитокина, по сообщениям авторов, повышается в сравнении с другими, в десятки раз усиливая воспалительно-иммунный ответ. В этой связи подавление активности данного цитокина является важным патогенетическим звеном в лечении вирусов [89].

Не менее важным в лечении цитокинового шторма являются **ингибиторы JAK** и, в частности, барицитиниб (Baricitinib) и его аналоги. Проследим ход воспалительного ответа организма на цитокины: цитокины типа IL-6 и TNF- $\alpha$  для попадания внутрь клетки должны связаться с рецептором клетки и активировать внутриклеточные сигналы. Это происходит посредством тирозинкиназы и янус-киназы с последующим фосфолированием. После этого фосфолированный продукт преобразуется в димер и способен проникать в ядро клетки. Действие этих препаратов связано с ингибированием данного вида рецепторов. В настоящее время в мире такие виды препаратов



единичны (тофацитиниб, барицитиниб и пецитиниб) и, в основном, применяются в Японии. Быстрая способность ингибировать данный вид рецепторов препятствует проникновению вируса внутрь клетки лёгочной или другой ткани [190].

Исследования учёных в области эндокринологии также выявили преимущества гормона шишковидной железы мелатонина [100]. Помимо регуляции ритмов, сна и рецепторов MT1/MT2 стало известно его влияние как антиоксиданта с противовоспалительным эффектом [128]. Мелатонин в последние годы используют как средство для предотвращения попадания вируса внутрь клетки, посредством экспрессии ACE2 т.е. рецептора для проникновения вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2. Мелатонин ингибирует связывание кальмодулина с ACE2-рецептором и подавляет выведение вирусных внешних доменов, что является важным процессом инфицирования коронавирусами [128]. Кроме того, известно его митохондриальная антиоксидантная активность [183, 159]. По данным аспектам между учёными Китая и Японии по сегодняшний день продолжаются споры и дальнейшие исследования.

Пульс-терапия преднизолоном стала наиболее широко распространённой терапией для лечения COVID-19. На фоне ее применения множество пациентов в мире отмечали улучшение клинического состояния и лабораторных анализов, а также улучшение оксигенации. Авторы утверждают, что своевременное применение системных кортикостероидов сопровождается мощным противовоспалительным эффектом, тогда как раннее и необоснованное назначение кортикостероидов способствует усиленной репликации и стимуляции вируса и может ухудшить основное состояние больного. В качестве системной терапии кортикостероидами множество клиник мира использовали пульс-терапию метилпреднизолоном, что часто применяется для лечения ревматических заболеваний. Впервые для лечения пациентов с COVID-19 врачи Китая стали применять метилпреднизолон в дозе 1-2 мг/кг/сутки.

Врачи ОРИТ других стран при ОРДС применяли также метилпреднизолон только в дозах более 1000 мг/сутки на протяжении 3 дней.

Одним из наиболее эффективных методов лечения, который появился на поздних стадиях заболевания это **экстракорпоральное плазмообменная терапия** и гемодиализация. Так, с помощью плазмообмена появляется возможность удаления избыточных провоспалительных цитокинов организма. Помимо этого данный метод лечения даёт возможность регуляции системы свёртывания и фибринолиза, а также эффективен при ДВС-синдроме (disseminated intravascular coagulation, DIC) [72]. Другой метод гемодиализация, известен как заместительная терапия при заболеваниях почек, позволяет проводить коррекцию электролитного баланса, улучшает состояние больного при септических состояниях.

Анализ литературных источников позволяет утверждать, что при лечении COVID-19 необходимо придерживаться баланса гемостаза организма и при этом существует 2 механизма иммунологического ответа [110]. К первому относят врождённый иммунитет и второй адаптивные типы иммунитета (приобретённый). Попадание вируса SARS-CoV-2 в организм способно генерировать множество реакций, сопровождающихся избытков цитокинов и хемокинов с нарушением баланса врождённых ответных реакций. Тем самым создаётся порочный круг, что генерирует много факторов, которые постоянно вызывают чрезмерные и фатальные цитокинемию и хемокинемию в результате активации реакций врождённого иммунитета. Созданный порочный круг патофизиологических нарушений на фоне разрушенных клеточных структур, митохондрий вызывает стрессовые реакции организма несовместимые с жизнью. Причём в таких случаях авторами указывается высокая частота летальных исходов, сопряжённая с нарушенными показателями реологии [80, 77, 68, 77, 80].

Уроки, полученные в борьбе с эпидемиями SARS-CoV и MERS-CoV, определили некоторые стратегии лечения новой коронавирусной инфекции [20, 64, 65]. Противовирусные препараты и системное лечение глюкокортикоидами,

обычно используемыми в лечении гриппа, включая ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, перамивир, занамивир и др.), ганцикловир, ацикловир и рибавирин, а также метилпреднизолон, недействительны в случае COVID-19 и не рекомендуются [83]. Ремдесивир (GS-5734) является пролекарством аналога 1-цианозамещенного аденозинового нуклеотида и обладает противовирусной активностью широкого спектра действия против нескольких РНК-вирусов. Основываясь на данных, полученных на клеточной линии *in vitro* и на мышинной модели, ремдесивир мог влиять на полимеразу неструктурных белков (NSP), NSP12 даже в условиях интактной корректирующей активности экзорибонуклеазы [106, 26]. Сообщаются также многие эффективные препараты для лечения вируса [29, 49, 51]. Хлорохин во время эпидемии получил широкое применение во многих странах мира. Его применение в лечении противомаларийного и других вирусных заболеваний по сегодняшний день остаётся малоизученным. При COVID-19 его действие предполагают способностью к ингибированию рН-зависимых стадий при репликации вируса. Иммуномодулирующий эффект данного препарата был изучен ещё в прошлом столетии и этот эффект связан с уменьшением выработки ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 [177]. Проведённые исследования во время эпидемии американскими и французскими учёными показали, что комбинированное применение хлорохина и ремдесивира эффективно ингибирует SARS-CoV-2 [111, 191]

В данном обзоре литературы нами рассмотрено множество патологических нарушений при COVID-19, также нарушения иммунного ответа. Однако возникает вопрос о причинах летальных исходов, их статистике. В данном вопросе ответам множества стран в мире было, что не имелось возможности вести достоверный учёт летальных случаев. Однако основные причины летальности и характеристика контингента умерших освещена достаточно. Мировое медицинское сообщество с первых дней пандемии выделило несколько факторов риска, при которых отмечено тяжёлое течение заболевания с высоким риском смертности [40, 77]. Так, по данным литературы, ведущими факторами риска тяжёлого течения заболевания

считается ожирение, сахарный диабет, а также коморбидные состояния по типу АГ, ИБС, хронической дыхательной патологии и возраста пациента [199, 214]. Этиопатогенетическая взаимосвязь ожирения и течения ковидной инфекции сводится к гиперсекреторной активности жировой ткани, повышенного воспалительного процесса, нарушенным метаболическим процессам. Всё это является причиной неизбежного формирования сердечно-сосудистой патологии [36, 163]. Помимо этого ряд авторов во время эпидемии отмечали значительное снижение вентиляционной способности лёгких, повышение лёгочной гипертензии. Рандомизированные исследования американских и европейских врачей показали, что среди 10 тысяч госпитализированных большую часть с тяжёлыми формами заболевания имели коморбидные состояния и среди них на первый план выступали АГ (49,7%, ожирение (48,3%), хронические заболевания лёгких (34,6%), диабет (28,3%) и сердечно-сосудистые заболевания (27,8%) [113, 129, 193]. С другой рядом авторов выявлена высокая коморбидность по отношению к сахарному диабету (42,3%) [24, 191]. Наиболее частыми спутниками летальных исходов явились АГ, ИБС, сахарный диабет, ожирение. Исследования, проведённые французскими учёными показали, что пациенты с ожирением более чаще (в 7 раз) поступали в отделения ОРИТ и находились на ИВЛ. В этой связи проведённые ими исследования показали, что частота летальных исходов в ОРИТ превышала у пациентов с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> [184]. Анализ исследований учёных Нью-Йорка С.М. Petrilli подтвердил, что возрастной аспект старше 60 лет и ИМТ от 30 до 34,9 и кг/м<sup>2</sup> увеличивает шанс попадания пациента в ОРИТ в 1,8, а перевод на ИВЛ в 3,6 раза [168].

Британскими учёными на основании рандомизированных исследований доказана связь между тромбозом и ожирением и, более того, со снижением иммунологической реактивности организма [174, 176]. В последние годы российскими и зарубежными учёными установлен факт связи ожирения различной степени с выработкой провоспалительных цитокинов и наличием бактериального воспаления. Так, у данных больных имеется высокая транскрипция (NF-κB) и экспрессия РНК провоспалительных цитокинов. Среди

таких цитокинов на первый план выступает интерлейкин-1 (ИЛ-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), обуславливая многие патофизиологические процессы становления метаболического синдрома [47, 157].

В тоже время нарушения иммунологического ответа организма во много раз усиливается при эндокринной патологии, метаболическом синдроме и особенно при ожирении и сахарном диабете, т.е. нарушении чувствительности к инсулину [162]. Учитывая, что в жировой ткани множество миелоидных и лимфоидных клеток, можно полагать о нарушении лимфоцитарной и макрофагальной системы [195]. При метаболическом синдроме повышенное количество Т-лимфоцитов во много раз активируют иммунные ответы, что ещё более усиливает повреждения ткани, на фоне снижения количества циркулирующих Т-лимфоцитов и Т-хелперов [160]. Исследователи к настоящему времени установили, что у пациентов с ожирением при SARS-CoV-2 усиливаются иммунные нарушения и в особенности Т-клеток [195]. Не последнее место в патофизиологических нарушениях и формировании осложнений в литературе отводится активации ренин-ангиотензина. Это авторы связывают с тем, что попадание вируса внутрь клетки посредством мишеней и клетками могут служить адипоциты, стромальные, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты [169]. В данном плане нельзя исключать гематогенное распространение вируса в жировой ткани. В других исследованиях показан тропизм вируса к клеткам лёгочной ткани, а также к жировой ткани из-за высокого сродства к рецепторам [215]. Так, в исследованиях, проведённых Н.Е. Maier, указывается, что у больных гриппом на фоне ожирения время элиминации вируса из организма увеличивается на 42% по сравнению с людьми, имеющими нормальный ИМТ [157]. Вирусологические исследования это связывают с длительной персистенцией вируса в жировой ткани на фоне активированных иммунных комплексов и с избыточной выработкой цитокинов. Помимо этого исследователи указывают на факт, что при ожирении снижается чувствительность к инсулину и зачастую сахарный диабет становится спутником ожирения и метаболического синдрома [165]. Вышеизложенные литературные сведения подтвердили наличие

рецепторов АПФ в клетках поджелудочной железы и, как следствие, вирус способен проникать в В-клетки железы с последующим их разрушением. Сложный механизм нарушений при вирусной атаке опосредовано приводит к гипокалиемии и нарушению альдостероновой регуляции. Гипокалиемия, возникающая с первых дней манифестации инфекции и вируса, обусловлена подавлением фермента АПФ II лёгочного типа, снижением ангиотензина II на фоне повышенного уровня и выработки альдостерона. Такое состояние на практике нередко сопровождается нарушениями минерального обмена и эти состояния можно рассматривать как неблагоприятный прогностический критерий, поскольку может вызывать критические состояния [126, 54]. Как следствие всех нарушений увеличивается содержание жировой ткани и особенно у лиц пожилого возраста и возникающая саркопения неизбежно вызывает снижение кардиореспираторного резерва.

## ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Общая характеристика выполненных исследований

Фактическим материалом диссертационных исследований послужило клинико-лабораторное обследование пациентов, проходивших стационарное и амбулаторное обследование в отделениях ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева г. Душанбе в постковидный период. Проводилось углубленное обследование пациентов, которые обращались за медицинской помощью в течение года в пульмонологическое и терапевтические отделения, где базируется кафедра внутренних болезней №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино».

За период с 2020 по 2021 гг. обследовано 615 пациентов - жителей Республики Таджикистан, обращавшихся за медицинской помощью после перенесенных активных форм ковидной инфекции. Ранее у всех обследованных пациентов был ранее подтверждённый ПЦР тест на COVID-19. Для обследования отбирались пациенты, перенесшие активные формы вирусной инфекции после 4 недельного срока.

На **первом этапе** диагностического поиска нами были собраны посиндромно и посимптомно жалобы пациентов. Учитывая разнонаправленность жалоб по системам и органам, все пациенты были распределены на 3 группы соответственно системному поражению и жалобам (рисунок 2.1.):

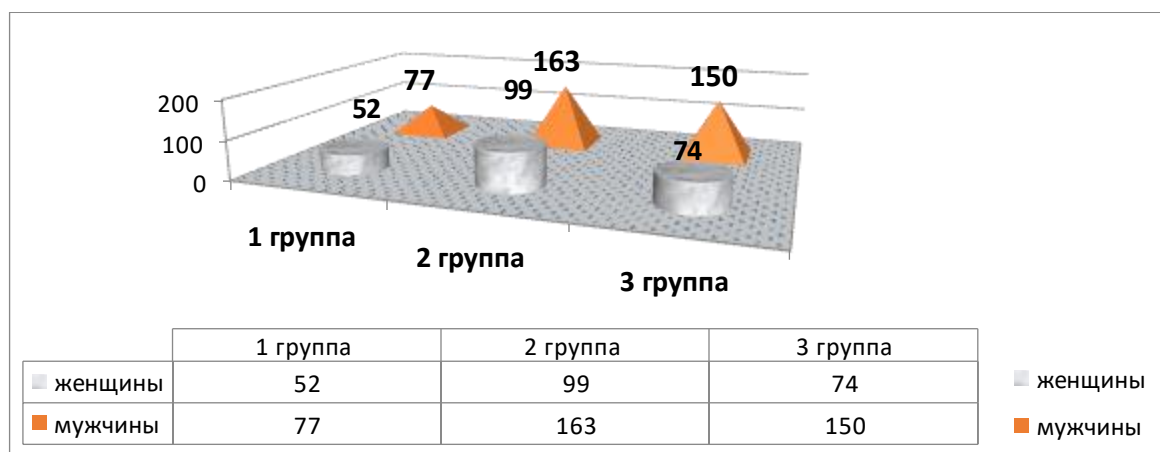


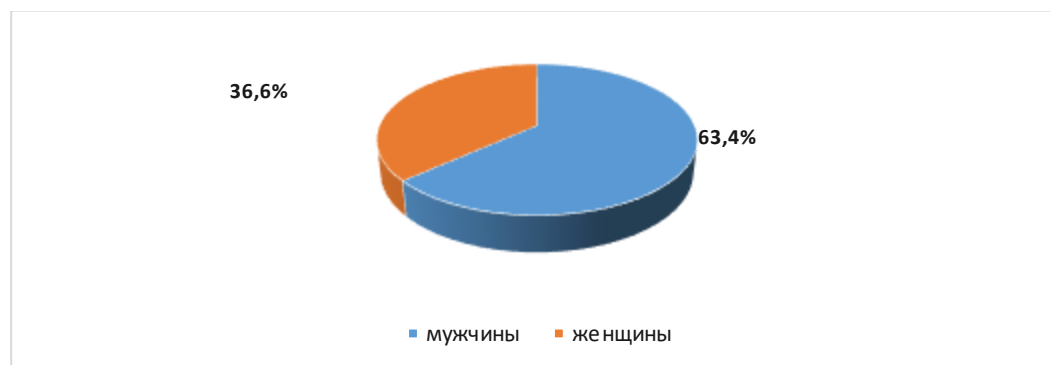
Рисунок 2.1.- Распределение пациентов по полу в зависимости от группы исследования

**I группу** обследованных составили 129 (20,9%) пациентов. Среди данной группы было 77 лиц мужского пола и 52 женщины. Средний возраст пациентов группы составил  $58,6 \pm 0,5$  лет. В жалобах пациентов этой группы приоритетными были симптомы сердечно-сосудистой патологии. В этой связи все эти пациенты были обследованы по кардиологическому плану.

**II группу** обследованных пациентов составили 262 (42,6%) с наиболее часто встречаемой хронической патологией органов дыхания. Средний возраст для пациентов группы составил  $67,5 \pm 1,5$  года. Среди пациентов данной группы было 163 мужчины и 99 женщин.

**III группу** составили 224 (36,5%) пациентов, у которых на первый план выступали неврологические и психологические расстройства, аллергические процессы. Средний возраст пациентов был относительно молодой по сравнению с предыдущими группами и составил  $42,5 \pm 1,5$  лет. В данной группе было 150 мужчин и 74 женщины.

Всего было обследовано 390 мужчин и 225 женщин в течение года по обращаемости в ГМЦ №2 им. К.Т. Таджикиева г. Душанбе (рисунок 2.2.).



**Рисунок 2.2.- Распределение пациентов по полу на амбулаторном этапе**

Возрастной состав обследованных пациентов на амбулаторном и стационарном этапах лечения показал, что большую часть пациентов (58,7%) составляет пожилой и старческий возраст, тогда как лиц молодого возраста менее 41,3% (таблица 2.1.).



**Таблица 2.1. - Возрастной состав обследованных пациентов (n=615)**

Этап лечения	Возраст (годы)					всего
	31-40	41-50	51-60	61-70	70+	
Амбулаторный	49	70	123	203	120	565
Стационарный	-	-	12	25	13	50

На **втором этапе** на каждого обследуемого пациента заполнялась амбулаторная карта, а при необходимости проводилась госпитализация пациента и стационарное лечение. Всем пациентам проведено общеклиническое лабораторно-биохимическое обследование. При выявлении специализированных жалоб пациент направлялся на консультацию врача смежной специальности (рисунок 2.3.).



**Рисунок 2.3.- Дизайн исследования пациентов с постковидным синдромом**

Общеклиническое обследование проводилось с участием врача специалиста по внутренней патологии, по необходимости консультация врача фтизиатра, врача профпатолога и врачей других специальностей (невропатолога, психиатра, аллерголога).

Лабораторное обследование включало исследование общего анализа крови, биохимического анализа крови, исследования печеночных проб, общего анализа крови, мочи, согласно протоколам обследования и принятых клинических и параклинических методов, а также специальных методов исследования (таблица 2.2).

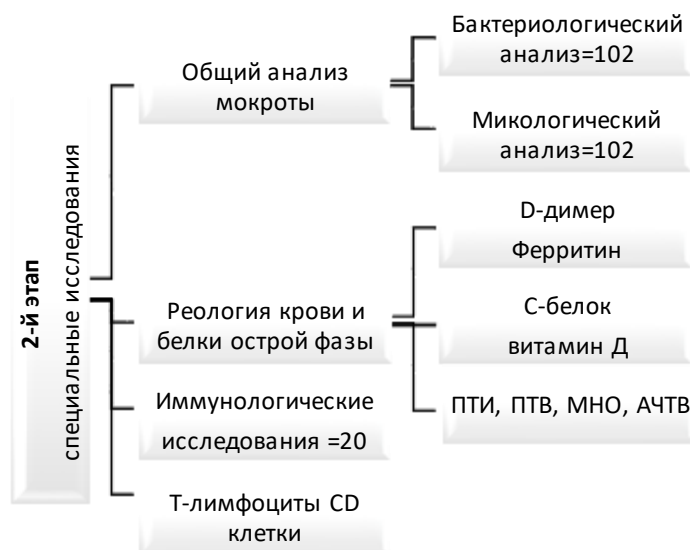
**Таблица 2.2.- Общий объём выполненных исследований**

<b>Вид исследования</b>	<b>Количество пациентов</b>
Общеклинические методы исследования	615
Биохимические методы исследования	615
Амбулаторное обследование и лечение	565
Стационарное общеклиническое обследование и лечение в пульм-ом отделении ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева	50
Бактериологический анализ мокроты	102
Определение лекарственной чувствительности к антибиотикам выделенных микробов (биоштата)	102
Микологическое исследование мокроты	102
Иммунологические исследования	20
ФВД функция внешнего дыхания	262
Рентгенологическое исследование - КТ	110

Специальные методы исследования включали микробиологическое исследование мокроты, исследования функции внешнего дыхания, спирометрические показатели, иммунологическое исследование. Параклинические инструментальные методы проводились по необходимости и включали рентгенограмму лёгочной ткани, компьютерную или магнитно-резонансную томографию, проведение функциональных проб.

Из специальных методов исследования были исследованы иммунологические показатели, показатели функции внешнего дыхания, функциональные показатели сердечно-сосудистой системы. Для установления наличия инфекции исследовался уровень прокальцитонина, а также проводился посев мокроты на выявление бактериальной и грибковой флоры (рисунок 2.4.).

Для пациентов стационарного этапа все исследования выполнены до и после лечения в сравнительном аспекте.



**Рисунок 2.4.- Дизайн специальных методов исследования**

При исследовании показателей функции внешнего дыхания определялся тип нарушения дыхания по следующим показателям: частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД), жизненная ёмкость лёгких (ЖЁЛ), объём форсированного выдоха (ОФВ), форсированная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), остаточный объём лёгких (ОО).

На **третьем этапе** проведён проспективный анализ стационарного лечения пациентов в постковидном периоде, в ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева. Стационарное обследование и лечение прошли 50 пациентов с тяжелым клиническим течением постковидного синдрома с выраженной ДН 3-4 степени. У всех пациентов оценивались жалобы, анамнестические данные, клинико-лабораторное состояние до и после стационарного этапа лечения. При этом нами также отмечены возрастно-половые особенности, социальное происхождение, вредные привычки, профессиональные вредности, коморбидные и сопутствующие заболевания. Клинические симптомы, а также лабораторные изменения оценивались по балльной системе, которые в заключении суммировались.

- Одышка: отсутствие - 0 баллов; в покое - 2 балла, при нагрузке - 1 балл.
- Удушье (кол-во в сутки). Отсутствие – 0 баллов; 1-3 приступа - 1 балл, 4-8 приступов – 2 балла; 9-10 приступов -3 балла.
- Кашель. 0 баллов – очень редкий или отсутствие; 1 балл - редкий; частый – 2 балла, очень часто - 3 балла.
- Участие вспомогательной мускулатуры - 1 балл; отсутствие - 0 баллов.
- Диффузный цианоз - 2 балла, акроцианоз - 1 балл, отсутствие - 0.
- Дыхательная недостаточность. Отсутствие - 0 баллов; 1 ст - 1 балл; 2 степень - 2 балла, 3 степень - 3 балла.
- Мокрота исследовалась макро- и микроскопическим методом и оценивалась по балльной системе: отсутствие мокроты: 0; мокрота слизистого характера и единичные лейкоциты – 1; гнойно-слизистая - 2; гнойная - 3.
- Отсутствие легочного сердца - 0 баллов, хрон. легочное сердце (компенсированное) - 2 балла, хрон. легочное сердце декомпенсированное - 3 балла.
- Наличие пневмосклероза или эмфиземы - 1 балл, отсутствие – 0 баллов.
- Тяжесть течения бронхолегочной патологии - лёгкая – 1 балл, среднее- 2 балла, тяжёлое - 3 балла.

Результаты стационарного этапа исследований представлены в виде проспективного анализа результатов лечения 50 пациентов с тяжелым клиническим течением в пульмонологическом отделении ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева г. Душанбе в постковидном периоде. Все лабораторно-биохимические данные вносились и обрабатывались компьютерным методом. Умершие пациенты вносились в отдельную базу данных с внесением основной причины смерти. Определялся показатель госпитальной летальности (т.е. количество умерших от общего количества обследованных пациентов в постковидном периоде). Пациенты с активными формами направлялись в городскую инфекционную больницу.

**Схема лечения** (для тяжёлых клинических случаев):

- ✓ Метилпреднизолон\* 0,5-1,0 мг/кг/с в/в 1/сутки 3-4 дня. Далее дозу препарата снижали на 20% в сутки. Поддерживающая доза оставалась в среднем 10 мг/сут в течение 10-12 дней;
- ✓ Аргинин (Liqvor) 20 мл в/в в сутки 7 дней;
- ✓ Латрен в/в в течение 6 дней 1 раз в сутки
- ✓ Дексаметазон 20 мг/сутки в/в 5 дней;
- ✓ Гроприноссин 50 мг 1 табл. 25 дней;
- ✓ Антитромботическая терапия: клексан 0,4-0,6 Ед п/к, гепарин 5 тыс Ед, клопирель 75 мг 1 табл перед сном.
- ✓ Противогрибковая терапия: флюконазол, итраконазол, микогал;
- ✓ Симптоматическая терапия: инфамино (аминокислоты), витамины (С, В, цинк), обильное питьё.

**Критерии включения** пациентов в обследование:

- Длительность симптомов заболевания более 4 недель;
- Наличие специфической рентгенологической картины;
- Наличие раннего документированного подтверждения перенесенной полисегментарной пневмонии или других активных форм ковидной инфекции положительным ПЦР-тестом, рентгенологическим или томографическим подтверждением.

**Критерии исключения** пациентов из обследования:

- Активные формы COVID-19 и вирусных заболеваний;
- Наличие онкологических заболеваний и опухолей;
- Наличие специфического процесса в лёгких (туберкулез, онкологические заболевания);
- Несогласие или отказ пациента на любом этапе диагностических исследований.

## **2.2. Методы специальных исследований**

Для получения достоверных сведений нами проводился анализ результатов анкетирования всех обследованных пациентов. Вопросы анкетирования были ориентированы на присоединении бактериологических и микологических аспектов, нарушений со стороны иммунной системы. В предложенной анкете особый анализ уделялся аспектам питания, условий проживания, длительности

заболевания и методам лечения. За всеми пациентами вёлся диспансерный учёт и наблюдение в течение года. Анкета также включала показания анамнестических данных, места проживания, контакта с профессиональными вредностями, аспектов ухода или наличия животных в доме, наличие аллергии к пищевым продуктам и препаратам, виды внелёгочных грибковых заболеваний, сопутствующие заболевания и данные объективного осмотра (АД, ЧСС, Рs, морфология мокроты, ЭКГ, ЖЕЛ, ОФВ). У пациентов, принимающих кортикостероиды, особое внимание уделялось аспектам предыдущих лечений, поддерживающей дозы гормона. Для обработки клинических симптомов заболевания применялась балльная система оценки общего соматического статуса.

**Бактериологическое исследование.** Исследование мокроты проведено бактериологическим методом у 102 пациентов, у которых была мокрота. Взятие проб, первичный посев клинического материала и идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялись согласно утверждённым нормативным документам. Первичный посев мокроты осуществляли количественным методом на плотные питательные среды: агар с 5% кровью барана, желточно-солевой агар по Чистовичу, Эндо, Сабуро, тиогликолиевая среда. Идентификацию выделенных чистых культур осуществляли общепринятыми методами. Исследование крови проводили качественным методом с использованием аппарата «Bactec» с прилагающимися к нему стандартизированными питательными средами («Bacton Dickinson», США). Антибиотикочувствительность определяли дискодиффузионным методом. Исследовали эффективность цефалоспоринов всех поколений. Чувствительность к ряду антибиотиков – линезолиду, ванкомицину, линкомицину, 14-членным макролидам определяли только у грамположительных бактерий.

**Иммунологическое обследование** проведено в постковидном периоде 20 пациентам непосредственно после 4 недель после перенесенной инфекции. Иммунологические показатели включали исследование основных показателей

T- и B-клеточного иммунитета. Иммунологические исследования проведены методами CD-типирования, с помощью моноклональных антител производства «МедБиоСпектр», РФ. Изучение иммуноглобулинов классов A, M, G проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа с набором реагентов ИФА (ЗАО «Алкор Био»).

**Микологическое исследование.** Активность противогрибкового функционирования оценивали с помощью стандартных тест – систем, предназначенных для плесневых и дрожжевых грибов. Для этого нами применены две системы:

- для определения активности дрожжевых грибов *Candida albicans*, ATCC-885;
- для определения активности плесневых грибов *Aspergill usniger* ATCC-16404.

Лабораторная диагностика включала микроскопическое и культуральное исследования. Из образцов биосубстратов (мокрота) готовили препараты в просветляющей жидкости (10% раствор КОН в 10% водном растворе глицерина) с добавлением флуоресцирующего маркера (калькофлуор белый). Окрашенный препарат просматривали в люминесцентном микроскопе, отмечали наличие септированных нитей мицелия, ветвящихся под углом 45°. Для определения культуры гриба выполняли посев патологического материала на специализированную среду и инкубировали в течение 10 дней при +28 и +37°C. Из материала готовили гистологические препараты, окрашивая срезы гемато-ксилином и эозином, проводили PAS-реакцию и окраску по методу Грокотта для выявления элементов гриба.

Для получения достоверных результатов пациентов предварительно инструктировали о правильности сбора мокроты: исследовали утреннюю порцию мокроты, собранную в стерильные пробирки с завинчивающейся крышкой. Перед откашливанием мокроты больной тщательно чистил зубы и полоскал ротовую полость тёплой кипячёной водой.

На первом этапе проводили микроскопию окрашенных по Грамму нативных препаратов. При микроскопии выявляли различные элементы гриба:

дрожжевые клетки, псевдомицелий, мицелий. Далее, для получения роста культур дрожжевых грибов, мокроту гомогенизировали, разводили в физиологическом растворе до концентрации  $10^3$ - $10^4$  и высевали по 0,1 мл на среду Сабуро (производство "Pronadisa", Испания).

Засеянные среды выдерживали в термостате при температуре  $37^\circ$  в течение 48 часов. Через 2 суток проводили отбор характерных колоний, подсчет их, готовили мазки и окрашивали препараты по Грамму для изучения морфологии. В случае отсутствия роста типичных колоний грибов, чашки сохраняли до 28 дней для подтверждения отсутствия роста грибковой флоры (в таком случае результат считался отрицательным). На основе практического опыта работы в исследованиях нами за нормальные показатели считались количественная норма грибов в титре КОЕ  $10^3$  в 1 мл мокроты, смывах бронхов, носоглоточной слизи - до  $10^3$  КОЕ/мл. В стерильных жидкостях организма у здоровых людей (крови, ликворе, желчи, соке простаты, моче) грибы отсутствуют. Для плесневых грибов достаточно выявления элементов плесневого гриба при микроскопии или высева плесневого гриба из патологического материала. Серологическая диагностика проводилась по необходимости с помощью специальных тест-систем иммуноферментными анализами. Для диагностики аспергиллёза использовалась «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест».

**Спирометрия.** Функцию внешнего дыхания разделяли на три основные процесса: вентиляцию, диффузию и перфузию (кровоток в капиллярах лёгких). Взаимосвязь вентиляции, диффузии и перфузии у здорового человека обуславливает постоянство газового насыщения артериальной крови. Учитывая эти данные, мы использовали для оценки функции внешнего дыхания определение следующих спирографических показателей: частота дыхания (ЧД), дыхательный объём (ДО), минутный объём дыхания (МОД), жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ), максимальная вентиляция лёгких (МВЛ), остаточный объём лёгких (ОО). Кроме того, определялись также



пневмотахометрические показатели: мощность вдоха и выдоха (ПТМвд. и ПТМвыд.). На основе ФЖЕЛ определяли индекс Тиффно, т.е. измеряли не всю ФЖЕЛ, а ту часть её, которую обследуемый выдыхал за первую секунду. ФЖЕЛ в норме форсированный экспираторный объём за 1 сек. составляет не менее 70% ЖЕЛ. Исследование показателей лёгочных объёмов и вентиляции лёгких проводилось в строго определённых условиях, а показатели сравнивались с должными величинами, отклонения выражались в процентах. Спирографию проводили на аппарате ErichJaegerGmbH, Germany в хорошо проветриваемом помещении в утренние часы, натощак и в комфортной одежде. За 12 часов до исследования отменяли ингаляцию бронходилататоров. Рассчитывались следующие объёмные и скоростные показатели ФВД: жизненная ёмкость лёгких (ЖЁЛ), максимальная вентиляция легких (МВЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЁЛ), максимальная объёмная скорость на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЁЛ (МОС25, МОС50, МОС75), индекс Тиффно – ОФВ1/ФЖЁЛ.

### **2.3. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Нормальность распределения вариационных рядов оценивалась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для количественных показателей вычислялись средние значения и стандартная ошибка среднего значения. При парных сравнения между независимыми группами использовался U-критерий Манна-Уитни, при множественных – H-критерий Крускала-Уоллиса. При парных сравнения между зависимыми группами использовался T-критерий Вилкоксона. Качественные признаки описаны в виде абсолютного значения и процентного соотношения. При парных сравнениях между двумя независимыми группами по качественным признакам применялся критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. Осложнения и клинико-лабораторная характеристика пациентов в постковидном периоде

### 3.1. Структура и частота симптомов в постковидном периоде

Практический опыт и результаты анализа стационарных и амбулаторных карт пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 пациентов, показали, что больные в течение определённого времени (не более 4 недель) выздоравливают и в дальнейшем не предъявляют каких-либо жалоб. На практике мы нередко сталкиваемся со случаями, когда симптомы перенесённой инфекции полностью не исчезают, или даже наоборот имеют тенденцию прогрессирования. В этой связи в практическом обиходе врачей и в литературных сведениях появился новый термин «долгий COVID» (long COVID). Именно данное понятие было приравнено в литературных сведениях к понятию постковидного синдрома [Чой Е.Д., 2021]. Хотя эти понятия и не являются по сегодняшний день общепринятыми в медицинском обществе и научной литературе, но именно его описывают в научных статьях последних лет. В этой связи нами выделены из литературных источников наиболее частые и общеиспользуемые терминологии по постковидному синдрому:

- *extended COVID-19* - форма длительно протекающего заболевания с сохраняющимися основными симптомами более 3 недель с момента манифеста вируса.
- *chronic COVID-19* - форма хронического длительно протекающего заболевания с сохраняющимися основными симптомами более 12 недель с момента манифеста вируса.
- *acute COVID-19* – это острая форма заболевания, когда жалобы и симптомы продолжаются не более 4 недель
- *ongoing symptomatic COVID-19* - это особая форма заболевания, когда жалобы и симптомы **продолжающегося наличия вируса** от 4 до 12 недель

- *post-COVID-19 syndrome* (**постковидный синдром**) - симптомы заболевания и жалобы у пациентов присутствуют в различной степени выраженности от 4 до 12 недель и не являются следствием других патологических состояний или заболеваний.

Для пациентов Республики Таджикистан указанные симптомы и обстоятельства не стали исключением. По сегодняшний день мы сталкиваемся с различными осложнениями, которые возникли у наших пациентов в постковидном периоде. В течение года нами проводился анализ постковидного синдрома у пациентов, которые перенесли инфекцию не более чем за 3 недели после выписки из стационара. За годовой период анализа пациентов по обращаемости в различные отделения ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева, а также в другие отделения мы провели учёт и анализ клинико-лабораторных синдромов и симптомов, характерных для пациентов нашей республики. Дополнительные методы исследования нами проведены не всем пациентам поскольку не были обязательными, но в отдельных случаях они нам помогли в определении основных причин долгого COVID-19, а также позволили исключить формирование тяжёлых осложнений (ИМ, гипертонические кризы, тромбоэмболические осложнения). В этой связи нами поставлена цель описать все симптомы, которые предъявляли наши пациенты в постковидный период. С этой целью по анамнестическим данным, а также амбулаторных и стационарных карт 615 обследованных пациентов нами составлена оценка тяжести течения ковидной инфекции (таблица 3.1). Как показали результаты анализа амбулаторных и стационарных карт среднее состояние обратившихся пациентов за год можно расценивать как средней тяжести в период разгара заболевания. При этом у большинства из них имелись выраженные поражения лёгочной ткани (67,6%), которые остаются по сегодняшний день у (29,6%) пациентов. Данный факт может свидетельствовать о персистенции вируса в организме и избирательной стойкости поражения лёгочной ткани. Кроме того, часть пациентов вновь попадали в стационар по причине осложнений со стороны органов дыхания и нередко в отделение реанимации - 12 (2,0%).

Обращает также на себя внимание многочисленность симптомов в период болезни и их снижение до 3-4 симптомов в постковидном периоде. Результаты наглядно показали, что у большинства пациентов постковидные симптомы сохранялись в течение 2-х месяцев, тогда как в период разгара заболевания основные симптомы исчезали в 19-дневный срок (таблица 3.1.).

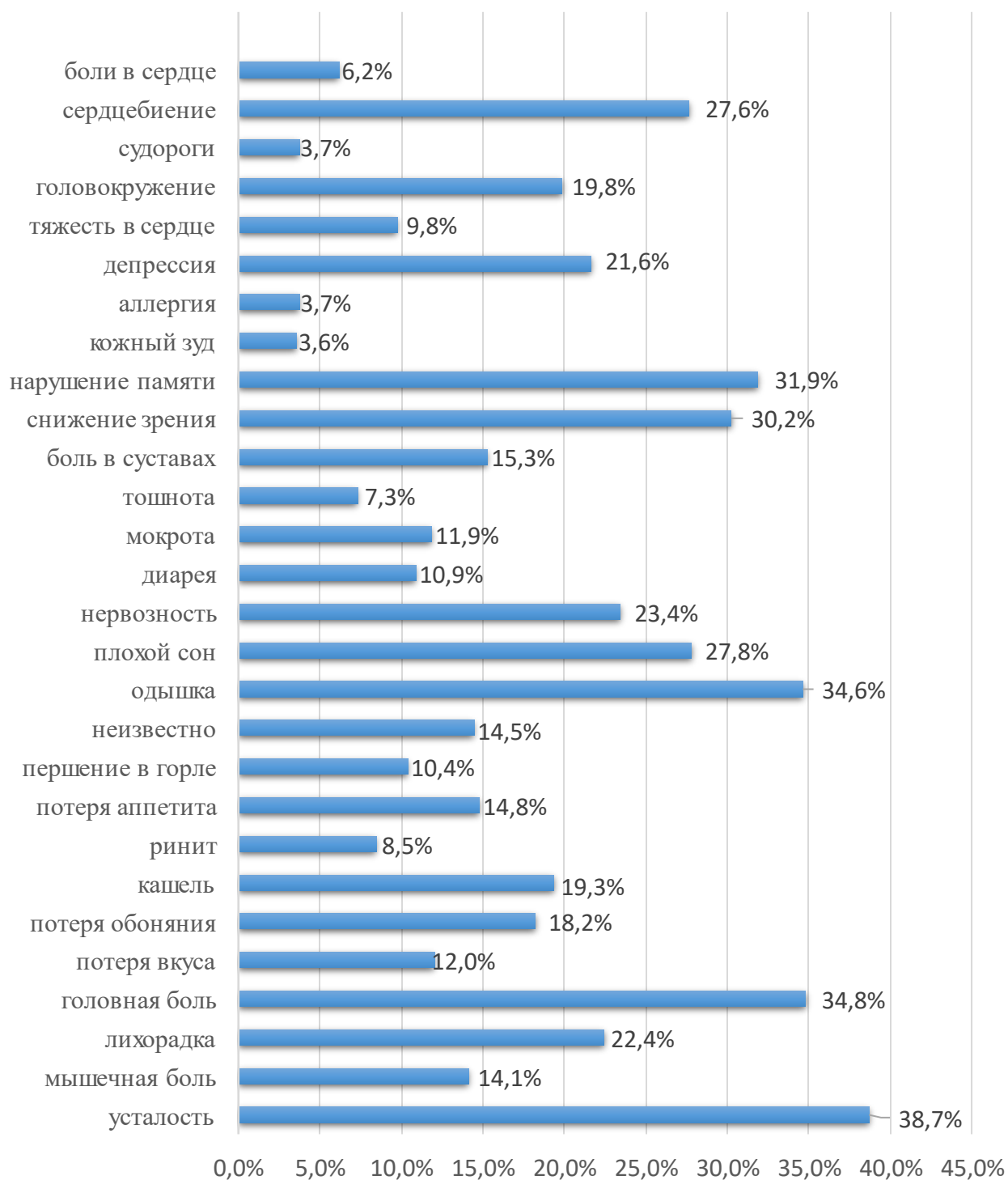
**Таблица 3.1.-Характеристика пациентов в постковидном периоде (n=615)**

Данные анамнеза	Период болезни	Постковидный период	p
Изменения лёгочной ткани	416 (67,6%)	182 (29,6%)	<0,001
Назначение гормонов	210 (34,1%)	32 (5,2%)	<0,001
Длительность стационарного и постковид. периода (дн)	19,1+2,0	54,2+3,4	<0,001*
O <sub>2</sub> терапия (в анамнезе)	321 (52,2%)	4 (0,7%)	<0,001
Был ли в отд. реанимац	111 (18,0%)	12 (2,0%)	<0,001
Количество симптомов	7,0+1,2	3,0+1,1	<0,001*

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию Мак Немара, \*по Т-критерию Вилкоксона)

Так, по нашим данным было обследовано 615 пациентов, которые обратились в специализированные отделения ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева с различными симптомами после перенесенной COVID-19, что нами рассматривалось как постковидный синдром. Хотя, по сведениям ряда авторов, постковидный синдром следует рассматривать в сроки 4-6 недель, нами рассмотрены в годовой период, поскольку часть практических врачей регистрируют симптомы и рекомендуют считать постковидные симптомы до года. Рассматривая постковидные симптомы, следует обратить важное внимание на большую частоту жалоб со стороны органов дыхания, среди которых наибольшее количество составила одышка - у 213 (34,6%) пациентов, из 615 обследованных. Так, данный симптом, как понятно, может быть следствием, как патологии органов дыхания, так и сердечно-сосудистой недостаточности. В этой связи на первом этапе нами были распределены только пациенты с бронхолегочной патологией. Одышка, согласно патогенетическим

нарушениям, вполне объяснима недостаточной вентиляцией лёгких и снижением процента насыщаемости крови кислородом. Одной из самых мучительных жалоб для пациентов был сухой надсадный кашель, причём без продукции мокроты (рисунок 3.1.).



**Рисунок 3.1. - Частота основных жалоб у обследованных пациентов в постковидном периоде**

Согласно опросу пациентов, данная жалоба была самой продолжительной и усиливалась особенно в ночное время. Многих пациентов в течение 2 месяцев беспокоил кашель, и таких было – 119 (19,3%). Кашель, на наш взгляд, может быть обусловлен рядом причин, одной из которых является воспалительный процесс в бронхах и лёгочной ткани. Причём воспалительный процесс может быть обусловлен активацией бактериальной, грибковой микрофлоры бронхолёгочной системы на фоне снижения иммунологических и защитных свойств после вирусной атаки. Наряду с данными жалобами нередко пациенты предъявляли жалобы, подобные аллергическим проявлениям. Из них часто пациентов беспокоили першение в горле и ринит, соответственно составляя 64 (10,4%) и 52 (8,4%), характерные аллергические проявления. Скучная мокрота регистрировалась нами у 102 (16,5%) пациентов, которая была исследована бактериологическими методами исследования на наличие бактериальной и грибковой микрофлоры. Значительное снижение остроты зрения отмечала большая часть переболевших, составляя 186 (30,2%). При этом они отмечали не только снижение остроты зрения, но и сухость глаз, усталость к концу дня в глазном яблоке и другие симптомы по типу светобоязни, или на оборот боязнь темноты. Уменьшение слёзной жидкости отмечено в постковидный период у многих пациентов и трактуется в литературе как «сухой кератоконъюнктивит - Сикка», чему по сегодняшний день нет обоснованных научных патогенетических объяснений. Это мультифакторное заболевание, вызванное недостатком качества и/или количества слёзной жидкости. Часть пациентов в постковидном периоде продолжала жаловаться на аносмию и гипосмию. Среди таких жалоб были самые различные ощущения у больных: некоторые пациенты не могли распознать степень солёности пищи, не чувствовали сахар и вкус еды, у некоторых была потеря вкуса к горькой и острой пище, составляя 74 (12,0%). При этих жалобах часть пациентов отмечала и отсутствие запаха, что характеризовалось чувством дисгевзии (устойчивый металлический вкус во рту, у некоторых кислый вкус), составляя 112 (18,2%). Наряду с данными жалобами, часть пациентов, отмечали отсутствие аппетита ко всякой пище и

воде - 91 (14,7%) пациент. Нередко пациенты предъявляли жалобу на внезапно возникающие приступы сердцебиения, которые могли возникнуть внезапно при перемене положения тела, при вставании, пробуждении после сна и других обстоятельствах. Таких пациентов было более 170 (27,6%) человек. В литературных сведениях последних лет такой симптом регистрируется часто после перенесенной ковидной инфекции и трактуется как «синдром постуральной тахикардии». По сегодняшний день патогенетических объяснений ему нет, хотя большая часть пациентов отмечают данный симптом на протяжении длительного времени. Многие пациенты связывают его усиление с наступлением темноты или когда остаются в одиночестве. Болеестораживающими жалобами были боли в области сердца, на которые жаловались 38(6,1%) пациентов. Все данные пациенты прошли обследование по кардиологическому плану. На различные неприятные ощущения и тяжесть в области сердца жаловались более 60 (9,7%) пациентов. У части обратившихся пациентов отмечались судороги в мышцах, сопровождающиеся сильными болями. В основном судороги отмечались на нижних конечностях и составили 66 (10,7%). В своё время надо отметить, что у некоторых пациентов, которые прошли обследование электролитного баланса имелись нарушения в виде гипонатриемии и гипокалиемии, что могло бы обосновать появление таких сильных судорог мышц нижних конечностей. На фоне такого состояния часть пациентов испытывала мышечную боль, составляя 87 (14,4%). Со стороны пищеварительной системы нередкими были жалобы на тошноту и диарею, которые составили соответственно 45 (7,3%) и 67 (10,8%).

Изменения со стороны неврологической симптоматики нередко укладывались в такие симптомы как головокружение 122 (19,8%), головную боль 214 (34,7%), мышечную боль - 87 (14,4%), усталость – 238 (38,6%), нервозность 144 (23,4%), плохой сон - 171 (27,8%), депрессивные состояния - 133 (21,6%), нарушение памяти - 196 (31,8%). Лихорадку и боль в суставах отмечали 94 (15,2%) и 138 (22,4%) пациентов.

Таким образом, наблюдение за пациентами в годовой период после госпитализации показывает на различные жалобы, указывающие на вовлечение в патологический процесс почти всех органов и систем. В этом случае мы можем уверенно говорить о полиорганном поражении организма вирусом при ковидной инфекции.

### **3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в постковидном периоде**

Для практической медицины является весьма важным аспектом выявление особенностей лабораторных показателей у пациентов в постковидном периоде. Это обстоятельство позволит выявить патогенетические особенности и механизмы формирования основных клинических симптомов и синдромов. Учитывая клиническую картину и характер основных клинических синдромов, можно сказать, что основные направления патогенетических нарушений были связаны с нарушениями в сердечно-сосудистой системе, бронхолёгочной системе и множеством других нарушений. Объединение схожих жалоб позволило нам распределить всех обследованных пациентов на определённые группы. В исследование не включены пациенты, при обследовании которых обнаружена специфическая инфекция, активные формы ковидной инфекции, а также пациенты с инфекцией мочеполовых органов, инфицирование кожи (раны), пациенты, у которых патология протекает на фоне декомпенсированного сахарного диабета. Полученные результаты исследований подвергались математической обработке общепринятыми методами вариационной статистики.

Учитывая разнонаправленность жалоб у обследованных, нами все пациенты были распределены на три группы соответственно системам поражения. Так, основные группы пациентов составили больные с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы (1 группа), больные с жалобами на органы дыхания (2 группа) и 3-я группа пациентов, имеющих различные жалобы и в особенности на психологическое состояние и неврологическую симптоматику. Диагноз для всех больных был подтверждён результатами



клинико-лабораторных исследований, рентгенологических исследований, а также специальных методов исследований (общеклинические анализы, анализы мокроты, бактериологические анализы). По характеру воспалительного процесса в бронхолегочной системе, тяжести и длительности течения болезни все больные были подразделены на 3 группы (таблицы 3.2.-3.3.).

**Таблица 3.2.- Основные клинико-лабораторные показатели у обследованных пациентов в постковидном периоде**

Показатель	1 группа n=129	2 группа n=402	3 группа n=84	p
Гемоглобин г/л	128,1±9,8	131,0±10,2	131,0±10,1	>0,05
Эритроциты	4,2±0,2	4,6±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	4,2±0,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01	<0,001
Лейкоциты	11,6±0,2	12,8±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	10,6±0,25 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Гемотакрит	42,1±2,7	44,0±2,8 p <sub>1</sub> >0,05	66,5±3,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Частота дыхания	32,1±1,0	34,0±2,0 p <sub>1</sub> <0,05	26,2±2,0 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
САД, мм рт ст	123,1±10,3	145,4±11,5 p <sub>1</sub> <0,001	143,2±11,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	<0,001
ДАД, мм рт ст	86,2±6,4	83,3±6,1	83,1±6,2	>0,05
ЧСС в мин	84,4±6,0	81,0±5,2	78,4±5,1	>0,05
RV1+SV5>10,5	-	24,1±2,5	4,0±0,4	<0,001
RV5+SV1>20	36,1±2,4	32,3±2,6 p <sub>1</sub> <0,001	12,2±2,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Эозинофилия крови	2,0±0,2	4,1±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	1,2±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
СОЭ мм/ч	14,1±1,4	17,0±2,5 p <sub>1</sub> <0,001	11,2±1,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
СРБ мг/л	118,2±9,6	204,3±15,2 p <sub>1</sub> <0,001	98,3±6,8 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Д-димер мкг/л	190,2±11,0	240,1±14,0 p <sub>1</sub> >0,05	145,3±10,0 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01	<0,01
Ферритин	416±22,5	340±21,5 p <sub>1</sub> <0,001	278±12,0 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

Протромбиновое время (ПТВ) с	15,4±1,2	21,4±1,5 p <sub>1</sub> <0,001	14,8±1,0 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Протромбиновый индекс (ПТИ) %	135,5±11,3	124,2±10,6 p <sub>1</sub> <0,01	95,4±8,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Международное нормализованное отношение (МНО)	2,23±0,3	3,12±0,5 p <sub>1</sub> <0,001	2,8±0,4 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	<0,01
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) с	27,5±2,4	29,1±2,8 p <sub>1</sub> <0,05	14,3±1,8 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Фибриноген г/л	3,2±0,5	5,4±0,4 p <sub>1</sub> <0,001	4,3±0,2 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с 1 группой, p<sub>2</sub> – при сравнении со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни)

**Таблица 3.3.- Объективная оценка пациентов в постковидном периоде**

Показатель	1 группа n=129	2 группа n=402	3 группа n=84	p
Средний возраст	58,6±4,1	67,5±4,5 p <sub>1</sub> <0,001	42,5±3,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Одышка	1	2	-	
Кашель	2	1	1	
Участие вспомогательной мускулатуры	-	1	-	
Кол-во мокроты	2	1	1	
Давность заболевания	12,2±2,4 дней	3,5±1,1 лет	1,4±0,3 лет	<0,001
Пневмосклероз (баллы)	-	3,0±0,2	-	
Легочное сердце	-	2,0±0,1	-	
Цианоз (баллы)	1,1±0,1	2,0±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	1,0±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Курс антибиотиков (кол-во дней год)	3,6±0,3	6,8±1,2 p <sub>1</sub> <0,001	2,4±0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Кортикостероиды мг/курс	+	+	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса), p<sub>1</sub> – при сравнении с 1 группой, p<sub>2</sub> – при сравнении со 2 группой (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты клинических и лабораторных обследований свидетельствуют о том, что некоторые изменения и особенности могут сохраняться в течение длительного времени и наиболее часто затрагивают изменения в дыхательной системе, кроветворной системе. Так, обращает внимание повышенный лейкоцитоз крови  $12,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , повышенный уровень патологического С-реактивного белка, который сохраняется повышенным во всех группах пациентов и особенно имеющих патологические изменения в лёгких до  $204,3 \text{ мг/л}$ , повышенный уровень ферритина до  $416,0 \text{ нг/мл}$ , а также Д-димера до  $240 \text{ мкг/мл}$ . Помимо данных особенностей нами замечены некоторые изменения в уровне прокальцитонина, повышенного уровня сахара крови, а также у пациентов с патологией почек выраженная гипонатриемия. Со стороны свёртывающей системы крови характерны изменения, которые не являются характерными для острой формы ковидной инфекции и наиболее часто являются следствием перенесённой инфекции. К таким изменениям мы можем отнести протромбиновое время (ПТВ)  $21,4$  (норма  $9,7-11,8 \text{ с}$ ), протромбиновый индекс (ПТИ)  $124,2\%$  ( $78,1-123,3\%$ ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) до  $29,1 \text{ сек.}$ , повышенный уровень фибриногена сохраняется до  $5,4 \text{ г/л}$ .

**I группу** обследованных составили **129 (20,9%)** пациентов с постковидным синдромом, у которых в жалобах приоритетными были симптомы сердечно-сосудистой патологии, а также те пациенты, у которых имелась патология сердца в анамнезе. Среди данной группы пациентов было  $77$  лиц мужского пола и  $52$  женщины. Средний возраст пациентов данной группы составил  $58,6 \pm 0,3$  лет. Большинство пациентов данной группы предъявляли жалобы на тяжесть и боли в области сердца, перебои в работе сердца, сердцебиение, тяжесть и неприятные ощущения в области сердца. Также в данную группу пациентов вошли больные с временами возникающими головными болями, головокружениями, одышкой при физической нагрузке, поскольку были обусловлены перепадами артериального давления и сосудистыми нарушениями. Эти основания послужили поводом для обследования данных

пациентов по кардиологическому плану. Так, при обследовании данной группы пациентов особое внимание обращалось на возникновение болей в области сердца, что подтверждалось и верифицировалось в соответствии с планом обследования. Так, при выявлении на ЭКГ изменений по типу ишемических процессов, а также проб с калием и нитроглицерином нами верифицировался диагноз ИБС-стенокардия. Так, анализ и обследование данной группы пациентов позволили нам установить у 24 обследованных наличие ишемии миокарда по типу субэндокардиальной ишемии, что мы расценивали как ИБС как стенокардию напряжения I функционального класса. У 14 пациентов на ЭКГ имелись такие же нарушения, но клиническая картина и данные функциональных проб соответствовали стенокардии 2 функционального класса. В общем количестве такие пациенты составили 38 (29,5%) человек. Из данной группы у 3 пациентов регистрировалось формирование крупноочагового инфаркта миокарда с риском летального исхода, которые в последствии были направлены в Республиканский клинический центр кардиологии г. Душанбе. Большая часть данные пациентов была в возрасте старше 50 лет.

Синусовая тахикардия в данной группе регистрировалась у 78 (60,5%) пациентов, а синусовая брадикардия у 17 (13,2%) пациентов. ЧСС в среднем количестве ударов в минуту для данной группы составил 86 ударов в минуту.

Диапазон изменения систолического АДс варьировал от 135 до 175 мм.рт.ст., в среднем составляя 143 мм.рт.ст., а для АДд от 90 до 110 мм.рт.ст. С повышенными цифрами АД в основном наблюдались лица старше 55 лет, составляя 36 чел. Основными жалобами для выявленных лиц с повышенным АД были общая слабость, утомляемость, головные боли, сердцебиение, головокружение. Часть пациентов предъявляла жалобы: выпадение волос, временами появляющиеся боли в суставах, нарушения со стороны пищеварительной системы (плохой аппетит, запоры, диарея, тошнота, тяжесть в эпигастральной области, изжога и тд.), со стороны ЦНС (раздражительность,

плохой сон, нервозность и др.). Наблюдалась устойчивая тенденция к повышению артериального давления.

Всем обследуемым пациентам данной группы было проведено ЭКГ-исследование в динамике наблюдения. При анализе электрокардиографических результатах данной группы пациентов обращает внимание превалирование процессов реполяризации миокарда, что выражалось в виде депрессии сегмента ST с выпуклыми элевациями вверх в отведениях  $V_5$ ,  $V_6$ , I, aVL. Эти изменения, в свою очередь, могут указывать на формирование начальных дистрофических процессов в миокарде, которые могут быть обусловлены как влиянием токсически вирусной антигенной нагрузки, так и нарушениями реологии крови. Такие изменения регистрировались на 64 кардиограммах и расценивались нами как нарушение процессов реполяризации. ЭКГ изменения, указывающие на гипертрофию миокарда левого желудочка в постковидном периоде, регистрировались у 46 пациентов. У данных пациентов на ЭКГ регистрировалось увеличение  $SV_{1\pm RV_5} > 35$  мм, а также левостороннее отклонение электрической оси сердца /угол  $\alpha$  был равен от  $0^\circ$  до  $-90^\circ$ . Левостороннее отклонение электрической оси регистрировалось у 11 пациентов (угол  $A = 0^\circ - 18^\circ - 35^\circ$ ). У 5 пациентов интервал QRS до вершины R (внутреннее отклонение Вильсона в отведении  $V_1$  составляло более  $> 0,03$  сек.), что мы расценивали как гипертрофию правого желудочка и перегрузку правых отделов сердца. Это обстоятельство подтверждалось высокими зубцами  $P_{II,III} (> 2,0$  мм) (P-pulmonale), что также свидетельствует о патологических изменениях в дыхательной и сердечно-сосудистой системе. Ишемические нарушения по типу субэндокардиальной ишемии регистрировались с частотой 38 (29,5%), что нередко увеличивало интервал  $QRS > 0,12$  сек., свидетельствуя о нарушении внутрижелудочковой проводимости 12 (9,3%). Поздний зубец R в  $V_1$ ,  $V_2$  на фоне косонисходящего ST и отрицательного зубца T, и широкими S (I,  $V_5$ ,  $V_6$ ) регистрировался у 16 (12,4%) пациентов как признак блокады правой ножки пучка Гисса. Низкий R на фоне глубокого S в II, III и aVF, а также высокий

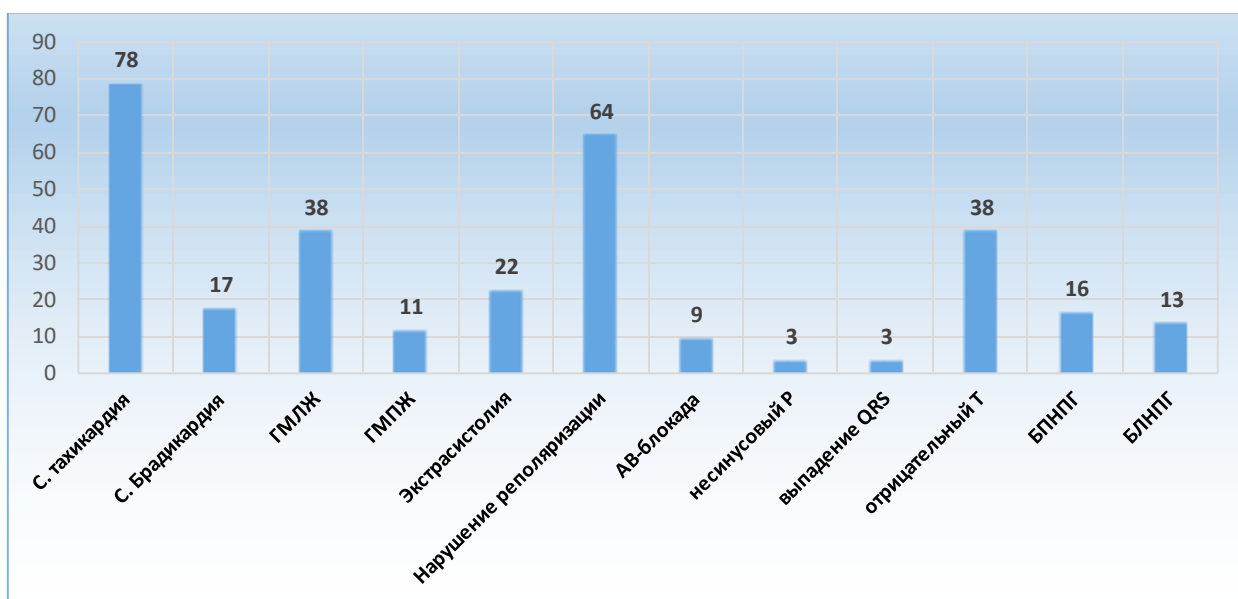
зубец R в I и aVL, увеличение PQ (нередко выпадение QRS) регистрировались у лиц пожилого возраста, характеризуя блокаду левой ножки пучка Гисса (у 13 (10,1%) обследованных). Увеличение PQ>0,20 сек, как признак АВ-блокады I степени был у 9 (7,0%) пациентов. В структуре изменений по данным ЭКГ (рисунок 3.2) преобладали нарушения ритма сердца в виде снижения вольтажа зубцов на ЭКГ, нарушения процессов реполяризации миокарда, которые зачастую сопровождалась различными изменениями на ЭКГ. Среди основных изменений наиболее часто регистрировалась синусовая тахикардия – 78 пациентов (60,5%), синусовая брадикардия–17 (13,2%) пациентов, нарушения внутрижелудочковой проводимости 9,3% (12 пациентов), экстрасистолия 22 пациента - 17,1%, блокада пучка Гисса - 16 правая и 13 левая (22,5%), АВ блокада - 9 чел. (7,0%). Несинусовый ритм - 3 пациента и временами выпадение комплекса QRS - 3 (2,3%) пациента. Экстрасистолия была характерна для 22 пациентов (таблица 3.4.).

**Таблица 3.4. - ЭКГ показатели у пациентов в постковидном периоде**

ЭКГ	абс (n=129)	%
Депрессия STv5,6 avl, I и нарушение реполяризации	64	49,6
Синусовая тахикардия	78	60,5
Синусовая брадикардия	17	13,2
Несинусовый P	3	2,3
Выпадение QRS	3	2,3
Экстрасистолия	22	17,1
Нарушение внутрижелудочковой проводимости комплекса QRS (> 0,12 с)	12	9,3
PQ > 0,20 (АВ блокада I ст)	9	7,0
Депрессия сегмента ST и отрицательный T	38	29,5
Поздний RV1-2 депрессия STT+SI, v5-6	16	12,4
Глубокий S II, III, avf+R I, avl	13	10,1
RV1+SV5> 10,5	11	8,5
SV1±RV5>35 мм	46	35,7

Примечание: % отношение к общему числу обследованных пациентов в постковидном периоде.

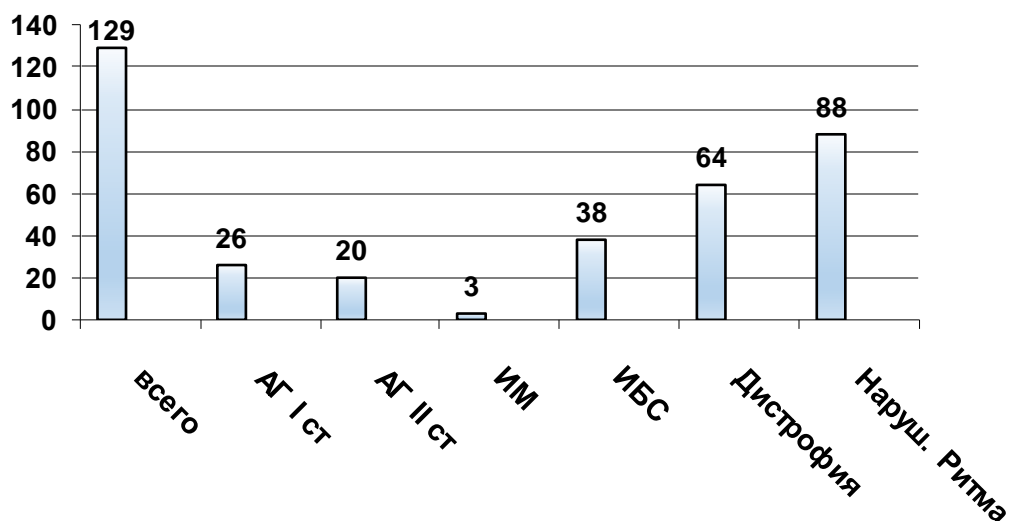
Таким образом, нарушения ритма и проводимости миокарда регистрировались у 95 (15,4%) от общего количества обратившихся пациентов за год. Как показали результаты анализа ЭКГ, наиболее часто регистрировалась синусовая тахикардия, экстрасистолии различного происхождения, а также нарушения сердечного ритма по типу нарушения синусового ритма и временами выпадения комплекса QRS, атриовентрикулярной проводимости (рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2.-Основные нарушения ритма сердца у пациентов в постковидном периоде**

Так, синдром  $SV_1 \pm RV_5 > 35$  мм, указывающий на гипертрофию или признаки перегрузки левых отделов сердца, встречался у 46 пациентов. Признаки ишемических процессов в миокарде регистрировались у 38 (6,1%) от общего количества обследованных. Нарушения ритма сердца наблюдались у 88 (14,3%) пациентов из 615 за год обследованных пациентов, выявленных с патологией сердечно-сосудистой системы, и пациентов старших возрастных групп (старше 50 лет), у которых часто диагностировалось повышение артериального давления - у 46 пациентов (7,4%), АГ I ст. – 26 (4,2%) и АГ II ст – 20 пациентов (3,2%). Диагноз ИБС установлен у 38 (6,1%) пациентов, среди которых стенокардия напряжения I функционального класса диагностирована у 24

(3,9%) пациентов, II-го функционального класса – 14 пациентов (2,2%) (рисунок 3.3). Рассматривая ЭКГ изменения в возрастном аспекте, можно указать, что в более молодом возрасте у пациентов до 45 лет более часто регистрировалась синусовая тахикардия и брадикардия без других сочетанных изменений, а также нарушение процессов реполяризации миокарда.



**Рисунок 3.3.- Сопутствующая сердечно-сосудистая патология у обследованных пациентов**

Однако в возрастных группах старше 50 лет регистрировались более настораживающие изменения в виде ишемических процессов, гипертрофии миокарда левого желудочка, а также признаков перегрузки правых отделов сердца. Последнее находит объяснение в том, что у 11 пациентов неизбежные фиброзные изменения в лёгких способствуют повышенному давлению в малом круге кровообращения и последовательно нагрузке на правый желудочек миокарда.

Следовательно, начальные изменения со стороны сердечно-сосудистой патологии в большей степени возникают у лиц старше 50 лет и при неадекватном проведении профилактических и лечебных мероприятий могут быть причиной формирования различных заболеваний и патологий сердца.

Опираясь на данные предыдущих исследований обращают внимание повышенные показатели Д-димера, а также тромбинового времени с



ферритином, что может косвенно указывать на повышение реологических свойств крови в сторону гиперагрегационного синдрома. В свою очередь такое состояние может стать основной причиной различных патологических состояний и даже летальных исходов, которые рассмотрим позже в главе 5.

**II группу** обследованных пациентов составили 262 больных (42,6%) с наиболее часто встречаемой хронической патологией органов дыхания. Это больные с хроническими бронхитами, хроническими пневмониями, хроническими неспецифическими заболеваниями легких, бронхиальной астмой. Средний возраст для пациентов данной группы составил  $67,5 \pm 1,5$  года. Среди пациентов данной группы было 163 мужчин и 99 женщин. Все пациенты по наличию остаточных симптомов были распределены на группы до года и более года. Диагноз хронического бронхолегочного заболевания ставился на основании жалоб больных, длительности болезни с периодами обострений и ремиссий, рентгенологических исследований.

При аускультативной картине лёгких и бронхов у пациентов 2-й группы, в основном, выслушивались сухие рассеянные хрипы, жёсткое везикулярное дыхание, ослабленное везикулярное дыхание. При аускультации сердца у 20 больных выслушивался акцент второго тона над легочной артерией, и у 32 пациентов усиление 1 тона на верхушке сердца. АД в среднем составило 143/83 мм рт ст. Частота пульса в среднем составила 81 ударов в минуту. Рентгенологическими исследованиями хроническая пневмония подтверждена у 62 пациентов. На ЭКГ у больных 2-й группы была нагрузка на правые отделы сердца. Синдром  $RV_1+SV_5 > 10,5$  регистрировался у 24 пациентов в возрасте более 60 лет. У 27 больных помимо перегрузки правых отделов сердца и остроконечных зубцов Р на ЭКГ были отмечены и признаки, указывающие на диффузно-дистрофические изменения в миокарде (снижение зубца Т), а также у 13 человек в возрастной группе от 50 до 60 лет были зарегистрированы единичные предсердные экстрасистолы. Признаки гипертрофии левого желудочка и левых отделов сердца отмечены у 32 пациентов. Среди основных жалоб пациентов данной группы чаще отмечены: мучительный сухой кашель,

трудноотделяемая мокрота, головные боли, одышка при незначительной физической нагрузке, аллергия на запахи. У больных 32 отмечено повышение артериального давления более 160 мм рт ст для систолического и 95 диастолического. Вредная привычка – курение отмечалась у 18 пациентов данной группы.

Целью исследования ФВД являлась оценка степени тяжести бронхолёгочных нарушений во взаимосвязи с временем и антропометрическими данными после перенесенной ковидной инфекции и полисегментарной пневмонии. Полученные данные позволяли нам достоверно подтверждать наличие хронического или обострение острого бронхолёгочного заболевания с изучением типа нарушения дыхания. Также диагноз подтверждался изменениями со стороны КТ лёгких и клинической картины. Проведён анализ основных показателей ФВД и 6-минутного шагового теста с оценкой степени одышки. Все пациенты данной группы прошли углубленное обследование, включающее рентгенологические, бактериологические методы исследования мокроты, а также оценку функции внешнего дыхания. Учитывая, что пациенты данной группы имели выраженные симптомы поражения бронхолегочного аппарата, данные методы исследования были необходимы для установления обоснованного диагноза и выявления степени дыхательной недостаточности и наличия осложнений со стороны лёгочной вентиляции.

На момент обследования пациентов, а также проведения инструментальных методов исследования, все больные были распределены на болеющих до и после года. При проведении и исследовании показателей ФВД особое внимание обращалось нами на показатели объёма, а также на показатели сатурации и остаточных объёмов, поскольку именно данные показатели могут дать объективные сведения о начале нарушения типа дыхания по обструктивному или рестрективному типу. Полученные результаты показали достоверное понижение показателя ФЖЕЛ, который составил  $84,5 \pm 23,2$  у пациентов до годового срока заболевания и  $79,2 \pm 18,1$  у пациентов со сроком заболевания более одного года. Так, средние показатели ФЖЕЛ составили

77,1±2,0% (таблица 3.5.). Пониженные показатели от должных величин указывают на прогрессирующий процесс фиброзирование лёгочной ткани и установления стойкой дыхательной недостаточности, которая может на первых этапах не проявляться.

**Таблица 3.5. - Функциональные показатели пациентов с бронхолёгочными заболеваниями в постковидный период (n=262)**

Параметр	Длительность заболевания		p
	<1года	>1года	
Мужчин 163	111 (42,4%)	52 (19,8%)	<0,001*
Женщин 99	60 (22,9%)	39 (14,9%)	
Возраст, годы	72,2±5,5	66,5±4,3	>0,05
Масса тела (кг)	78,1±2,5	74,5±5,1	>0,05
Рост (см)	169,2±10,5	167,3±11,4	>0,05
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	27,1±3,1	28,2±6,8	>0,05
SP %	93,1±1,1	95,2±1,2	>0,05
нагрузка SP %	86,2±2,1	91,3±1,0	>0,05
ФЖЕЛ,%долж	84,5±23,2	79,2±18,1	>0,05
ОФВ1,%долж.	84,5±21,3	80,8±21,6	>0,05
ОФВ1/ФЖЕЛ,%	81,1±7,8	83,4±7,3	>0,05
ОЕЛ,%долж.	82,1±11,2	72,8±14,3	<0,01
ЖЕЛ,%долж.	86,0±26,7	74,9±20,8	<0,01
ООЛ,%долж.	89,4±21,0	82,6±22,8	<0,05
ФОЕ,%долж.	88,7±20,3	81,0±17,7	<0,05
Дистанция 6-МШТ, м	328,1±138,2	301,3±147,2	>0,05

Примечание: ИМТ– индекс массы тела; 6-МШТ– 6 – минутный шаговый тест; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких; ОФВ1– объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объём легких; ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость легких; p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, \*по критерию  $\chi^2$ )

Однако при этом обращает внимание, что показатель ОФВ-1 остаётся в пределах нормы и незначительно снижен в среднем и составляет 82,5±11,2%. При сравнении с группами до и после года достоверное снижение регистрируется у пациентов с длительностью одышки и других респираторных заболеваний составляет соответственно 84,5±21,3 и 80,8±21,6%. В тоже время

соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  повышается до  $80,1 \pm 7,2$ , что может свидетельствовать о большей степени рестриктивных нарушений у обследованных пациентов. Так, снижение ФЖЕЛ регистрируется у 141 (22,9%), а  $ОФВ_1$  – у 90 (14,6%) пациентов (таблица 3.5). Общей тенденцией для всех пациентов было достоверное снижение ОЕЛ и ЖЕЛ, что может свидетельствовать о снижении вентиляционной способности лёгких, особенно при поражении лёгких более 50%. Так, ОЕЛ составляет у пациентов до года  $82,1 \pm 11,2\%$ , а более 1 года  $72,8 \pm 14,3$ , свидетельствуя о том, что эластичность лёгочной ткани заметна снижена. В среднем по группам данный показатель составил  $74,7 \pm 12,3\%$ .

Анализ спирометрических показателей свидетельствует о том, что у обследованных пациентов превалирует рестриктивный тип дыхания и регистрируется у 121 (46,1%) в группе. При этом необходимо обратить особое внимание, что у большей части пациентов на фоне терапии в течение года улучшается показатель сатурации в покое и при нагрузке, изменяясь в лучшую сторону от 93,1 до 95,2% (в покое). Это обстоятельство может указывать на то, что при адекватной терапии и правильной дыхательной гимнастике фиброзирующие процессы имеют возможность к рассасыванию. В данном обстоятельстве большое значение придаётся аспекту области поражения и проценту поражения лёгочной ткани во время пневмонии. В меньшей степени регистрируется обструктивный тип нарушения вентиляции лёгких и наблюдается у 46 (17,5%) обследованных данной группы пациентов.

Для оценки диффузионной способности лёгких нами использован 6-минутный шаговый тест. В среднем все пациенты в течение 6 минут прошли от 280 до 340 метров. Так, снижение сатурации более 3% отмечалось у большей части обследованных, составляя 154 (58,7%) пациента. У 10 пациентов сатурация снижалась менее 88% при тесте. Десатурация менее 90% при длительности заболевания <1 года отмечалась у 48 (18,3%), тогда как десатурация в группе пациентов более года составила при длительности заболевания >1 года – у 22 (8,3%) больных в данной группе.

**III группу** составили 84 (13,6%) пациента у которых на первый план выступали неврологические и психические расстройства, а также аллергические процессы. У данных пациентов в клиническом течении регистрировались выраженные аллергические симптомы (зуд, дерматиты), отмечалась повышенная эозинофилия в крови, а также положительные аллергологические тесты. В данной группе пациентов отмечались и те, у которых на первый план выступали жалобы связанные с когнитивными нарушениями по типу депрессивных состояний, нарушением памяти, нервозностью, мышечной миастенией и другими нервно-психическими расстройствами. Средний возраст пациентов был относительно молодой по сравнению с предыдущими группами и составил  $42,5 \pm 1,5$  лет. Из них было 50 мужчин и 34 женщины. Аускультативная картина лёгких для группы была в основном представлена рассеянными сухими хрипами на всей поверхности лёгких или ослабленным везикулярным дыханием. Рентгенологическое обследование подтверждало наличие хронического бронхита, т.е. патологии со стороны лёгких не регистрировалось и заболевание у лиц данной группы протекало атипично. Несмотря на эти данные, многих из них беспокоил мучительный сухой кашель и одышка при физических нагрузках, которая ранее не была характерна для данных лиц. Из 84 обследованных пациентов данной группы 18 больным проведены комплексные аллергологические тесты. Так, аллергологическое обследование позволило выявить положительные скарификационные тесты 12 пациентам. Из числа наиболее аллергических растений явились – платан, гвоздика, злаковые, а также полынь. Следовательно, мы наблюдаем усиление аллергологических заболеваний на фоне вирусной интоксикации, т.е. пусковым фактором к обострению аллергологических симптомов явилась вирусная интоксикация. Из пищевых аллергенов у данной категории лиц наиболее часто наблюдалась типичная аллергия к маслу хлопковому, мёду, орехам, яйцам и многим сложноцветным растениям. Помимо данных жалоб часть пациентов отмечала сугубо неврологические изменения.

### **3.2. Особенности микрофлоры лёгких пациентов в постковидном периоде**

В последние годы широкое применение антибактериальной терапии с применением самых различных видов антибиотиков привело состояние бактериологии к селекции, а также трансформации микробов. Различные виды пневмоний и полисегментарная пневмония вирусной этиологии не явились исключением. Вполне понятно, что вирусные формы пневмоний с формированием фиброзной ткани не исключают вероятность формирования вторичной инфекции в лёгочной ткани. Большая вероятность развития бактериальной и грибковой флоры с видоизменением нормальной микрофлоры лёгких и бронхов также может усугублять состояние пациентов. Кроме того необходимо отметить, что влияние антибактериальной терапии в неадекватных дозировках является основной причиной нарушения микрофлоры кишечника, лёгких, нарушает метаболические процессы в почках и печени и токсически влияет на состояние костного мозга. Со стороны бактериологических свойств микроорганизмов не исключена вероятность формирования устойчивых форм и атипичных (селекционных). В этой связи во время эпидемии ковидной инфекции мы считали целесообразным установление видового состава и принадлежности микроорганизмов в мокроте, что может быть достоверным основанием применения антибактериальной терапии. Учитывая это, у всех пациентов, имеющих выделение мокроты, проведены бактериологические исследования и анализ лекарственной чувствительности к выделенным микроорганизмам. С этой целью нами проведён посев мокроты на определение микрофлоры. Из 262 пациентов, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении, с жалобами на бронхолёгочную патологию у 102 пациентов было наличие мокроты в лёгких. Изучение культуральных свойств мокроты и вирулентности проведено после выделения и их роста на питательных средах в соответствии с установленными правилами и рекомендациями по бактериологическому контролю. Используются питательные среды Эндо и 5% кровяной агар. Помимо этих сред применялась

для выращивания среда Сабуро - для роста и выращивания основных видов грибковых микроорганизмов.

**Таблица 3.6.- Микрофлора мокроты и содержимого бронхов, полученная при культивировании в аэробных условиях (в %)**

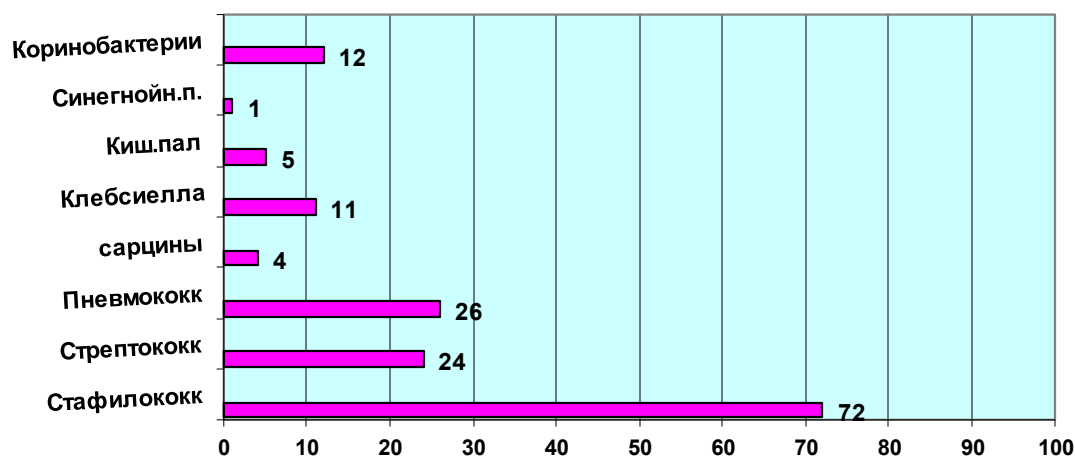
Микроорганизм	Мокрота 102 образца	
	кол-во культур (abs) (n=194)	%
Стафилококки	72	37,1
Пневмококки 1 типа	26	13,4
Стрептококки	24	12,3
Пневмококки 2 типа	16	8,2
Сарцины	4	2,0
Нейссерии	6	3,0
Клебсиелла	11	5,6
Кишечная палочка	5	2,5
Протей вульгарис	1	0,5
Синегнойная палочка	1	0,5
Коринебактерии	12	6,2
Дрожжевые грибы	16	8,2
Посевы стерильны	2	1,0

Примечание: произведён подсчёт общего количества выращенных культур

В аэробных условиях стандартного культивирования было выращено в общем количестве 194 культуры различных бактериальных микроорганизмов. Наиболее частыми представителями бактериальной флоры оказались микроорганизмы стафилококка и стрептококка, соответственно составляя (37,1 и 12,3%) от общего количества микроорганизмов (таблица 3.6). Для суждения о степени патогенности и вирулентности нами проведён тест на способность коагулировать плазму крови данными видами микробов. Результат исследования биологических свойств, представленных штаммов стафилококка

и стрептококка показал, что большая часть штаммов (48 штаммов стафилококка и 18 штаммов стрептококка) были способными ферментировать маннит и плазму. Данное обстоятельство может служить основанием для суждения о высокой патогенности выявленных штаммов. Следовательно, можно предполагать, что при более высоком титре данных штаммов они могут быть способными вызывать гемолиз.

Грамотрицательная флора обследованных пациентов была представлена массивным ростом кишечной палочки, протей, синегнойной палочки и другими микроорганизмами. Среди энтеробактерий преобладает кишечная палочка: 5 штаммов из мокроты (2,5%), синегнойная палочка 1 (0,5%) и 2 (1,9%) штамма, соответственно. Также в одном случае были выделены протей вульгарис - 1 штамм. Большая часть выделенных микроорганизмов была представлена коринобактериями-12 штаммов (6,2%). Бактериологические посеы были стерильны только в 2 случаях. При бактериологическом посеве в остальных случаях регистрировалась 100% высеваемость различной флоры (рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4. - Наиболее частые бактерии, выращенные в мокроте пациентов**

У пациентов с гнойно-воспалительным генезом течения основного заболевания (полисегментарной пневмонии) флора была как в монокультурной ассоциации, так и в смешанных ассоциациях. Однотипная микрофлора мокроты была редкой и регистрировалась в единичных случаях. Ассоциативные посеы



наиболее часто встречались в смеси с грибковой флорой, что и послужило поводом для исследования грибковой флоры. Так, дрожжевые формы грибов регистрировались с частотой 16 (8,2%) штаммов.

Таким образом, полученные результаты исследований бактериологических выделений из лёгких показали, что у пациентов, перенесших ковидную инфекцию, регистрируется бактериальная флора. По всей вероятности речь идёт не только о вирусной пневмонии, но и об активации бактериальной флоры посредством снижения иммунитета и других факторов. В частности бактериальная флора наиболее часто представлена полимикробностью с приоритетом в сторону грамположительных типов стафилококка и стрептококка. Необходимо также отметить, что большая часть стафилококков и стрептококков по патогенности имеет высшую степень, что подтверждается способностью ферментировать манит и коагулировать плазму. В этой связи для практического врача возникает необходимость обоснования применения антибактериальной пневмонии. Однако, следует принимать во внимание титр бактериальной флоры.

Для пациентов с ковидной инфекцией не последнее место в снижении иммунитета и усугубления основного состояния необходимо отводить активации инфекционной флоры и грибковой инфекции. Очевидно, что большая часть перенесших ковидную инфекцию на фоне хронической патологии лёгких имеют не только бактерии, но и грибковую микрофлору. Поддерживая друг друга, грибки и инфекционная микрофлора являются фактором роста инфекции и усугубления её патогенности и вирулентности. При этом необходимо понимать, что повреждённый и ослабленный вирусами иммунитет не оставляет надежд на быстрое выздоровление в плане активации бактерий и грибов, снижая естественные защитные функции всего организма.

В данном плане для практического врача важным является патоморфологическое знание процессов воспаления, обусловленное спектром грибковой флоры. Микологический анализ позволил вырастить ряд видов

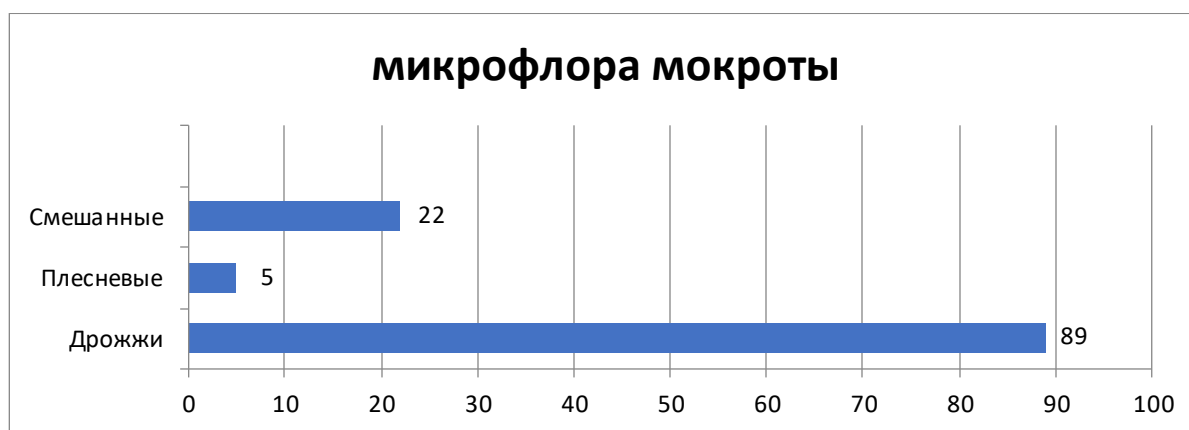
грибов в мокроте пациентов. Наиболее массивным оказался рост дрожжевых грибов (таблица 3.7).

**Таблица 3.7. - Общее количество выращенных культур дрожжевых грибов у обследованных пациентов**

Вид гриба	Контроль, КОЕ <10 <sup>3</sup>		КОЕ >10 <sup>3</sup>	
	абс	%	абс	%
<i>Candida albicans</i>	2	1,1	25	25,5
<i>Candida kefyri</i>	1	0,5	22	23,4
<i>Candida utilis</i>	-		17	13,8
<i>Candida tropicalis</i>	-		13	1
<i>Candida krusei</i>	-		12	12,7
<i>Aspergillus flavus</i>			3	3,2
<i>Aspergillus niger</i>			1	1,06
мукор			1	1,06
			21	22,4
Всего культур			94	

Примечание: % подсчитан от общего количества выращенных культур (смешанные культуры не подсчитаны). КОЕ – колониеобразующие единицы

Установлен выраженный и достоверный рост 5 видов дрожжевых грибов, а также 3-х видов плесневых грибов (рисунок 3.5). В общем количестве был рост 94 культур грибов, из которых 89 (94,6%) составила микрофлора, выращенная дрожжевыми видами грибов. Общий микологический спектр выращенных культур был представлен 5 культурами грибов рода *Aspergillus* 5 (5,4%), в общем количестве составляя 94 культуры грибов. Смешанные культуры и микст-инфекция в питательных средах не подсчитывались, поскольку были представлены различными колониями бактериальной и грибковой флоры. Так, общее количество ассоциации смешанной флоры и микст-инфекции составили 21 культуру (22,4%).



**Рисунок. 3.5. - Общее количество высеванных культур в двух группах (abc)**

В группе контроля регистрировался единичный рост дрожжевых видов грибов с титром не более КОЕ <math>10^3</math>, что нами не принималось во внимание. Данная степень роста грибковой флоры не является патогенной и опасной для грибов типа дрожжевых и не способна вызывать самостоятельные патологические изменения в бронхолегочной структуре. В этой связи данную степень в литературных сведениях следует относить к условно-патогенной флоре. Однако, по нашим наблюдениям, у части наших пациентов при ковидной инфекции наблюдается активация данной условно-патогенной флоры, которая в последующем увеличивается и приобретает патогенный и вирулентный характер течения.

Так, микологический анализ мокроты обследуемых пациентов показал, что в большей степени наблюдается рост дрожжевых грибов типа *Candida albicans* 25 (25,5%) и *Candida kefyr* 22 (23,4%). Помимо этого наблюдается рост других типов дрожжевых грибов *Candida utilis* (17), *Tropicalis* (13). Данное обстоятельство должно настораживать врача пульмонолога, поскольку рост этих грибов в титре более КОЕ >  $10^3$  способен в значительной степени снижать иммунологические свойства бронхолегочной системы. Более того у части пациентов регистрировался рост грибов плесневого типа, что необходимо относить к патогенным и вирулентным даже при единичном росте. Следует отметить, что во всех случаях роста плесневых грибов у больных отмечалась коморбидность с бронхиальной астмой. По всей вероятности речь

идёт о длительном приёме антибактериальных препаратов, гормональных средств, что ещё более было усугублено лечением ковидной инфекции во время полисегментарной пневмонии.

Причём у данного контингента пациентов наиболее часто высевается рост плесневых форм грибов типа *Aspergillus flavus* 3 (3,2%). Также наблюдался единичный рост *Aspergillus niger* и *Mucor*. Опыт работы с пациентами, имеющими положительный рост грибов, позволяет утверждать о длительном и хроническом течении основного заболевания и продолжительном присутствии грибов в организме. Наиболее частыми причинами, провоцирующими рост грибов, является длительная гормональная терапия, а также частое применение антибактериальных средств без учёта бактериальной чувствительности.

Более неблагоприятным фактором является то, что большинство грибов было выращено в титрах более КОЕ  $10^3$ - $10^7$ . Для практической медицины присутствие грибковой флоры можно считать одним из самых неблагоприятных факторов, поскольку для её лечения необходимо продолжительное время, тогда как бактериальная инфекция требует значительно меньше времени и финансовых расходов. В тоже время наличие грибковой флоры в лёгких, даже в незначительной степени, способно к формированию микозительства и кандидоза с последующим развитием резистентности к различным группам препаратов.

Таким образом, микологический анализ мокроты 102 пациентов, перенесших полисегментарную вирусную пневмонию, позволил выделить 94 культуры грибковой флоры. Большая часть грибковой флоры была представлена дрожжевым типом (89 культур) и плесневыми видами (5 культур). Было выращено более 8 видов грибов, среди которых были патогенные и условно-патогенные типы. Кроме того, необходимо отметить рост 22 культур микст-инфекции, что усугубляет прогноз основного заболевания. Обращает внимание полиорганность поражения вирусной инфекции, а также быстрое развитие симптомов и синдромов, которые сохраняются в течение длительного времени.

### **Клинический пример:**

*Пациент О., 57 лет, был госпитализирован в терапевтическое отделение ГМЦ №2 г Душанбе 19 августа 2020 года с подозрением на атипичную пневмонию. В динамике было подозрение на коронавирусную инфекцию: Отрицательный результат на ПЦР тест РНК SARS-CoV-2 опроверг активного процесса COVID-19. По историю болезни пациент лечился в ГКИБ г.Душанбе с диагнозом: «Коронавирусная инфекция. Двухсторонняя полисегментарная пневмония с тяжёлым клиническим течением» с 22.06.2020 по 17.07.2020г. с подтверждённым ПЦР тест на РНК SARS-CoV-2.*

*При поступлении в терапевтическое отделение ГМЦ №2 г Душанбе на серии снимков рентгенограмм наблюдалось усиление лёгочного рисунка, а также многочисленные участки уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла». Из сопутствующих патологий регистрировались клинические и инструментальные данные, подтверждающие ХСН, ИБС стенокардию 2 функционального класса. Выраженный атеросклероз аорты. Первые 15 дней регистрировались следующие изменения в виде повышенной СОЭ (в среднем до 45-50 мм/ч), повышенных показателей АЧТВ (до 35 с), а также увеличение С-реактивного белка (до 2,3 мг/л). В стороны повышенной реологии крови регистрировались повышение фибриногена (до 5,1 мг/л), ферритина (до 2100 нг/мл). Особо следует отметить, что уровень АЛАТ был также повышен до 200,2, а АсАТ до 71 Ед/л. Другие показатели общеклинических и биохимических анализов крови были в пределах нормы. С первых дней поступления пациента в клинику был назначен цефтриаксон, дексаметазон, гепарин, левофлоксацин, нольпаза, линекс, а также холудексан (урсодезоксихолевая кислота). На фоне проводимой терапии клиническое состояние пациента улучшилось, начиная с 7-8 дня от начала заболевания. SpO<sub>2</sub> повысилась с 83% до 90%. Уменьшилась одышка. На 27 день заболевания больной был выписан с рекомендацией приема гроприноссина с профилактической целью. Через 5 дней после выписки пациент отмечал резкое ухудшение состояния здоровья и вновь поступил в клинику. Тяжесть состояния была обусловлена резкой слабостью, повышением температуры тела до 39°C и появлением немотивированной одышки. Общая сатурация кислородом артериальной крови (SpO<sub>2</sub>) составила на момент поступления 88%. При серии компьютерных томографических снимков визуализировались многочисленные очаги фиброза, а также тромбы в сегментарных и субсегментарных ветвях правой и левой ЛА (рисунок 3.6).*

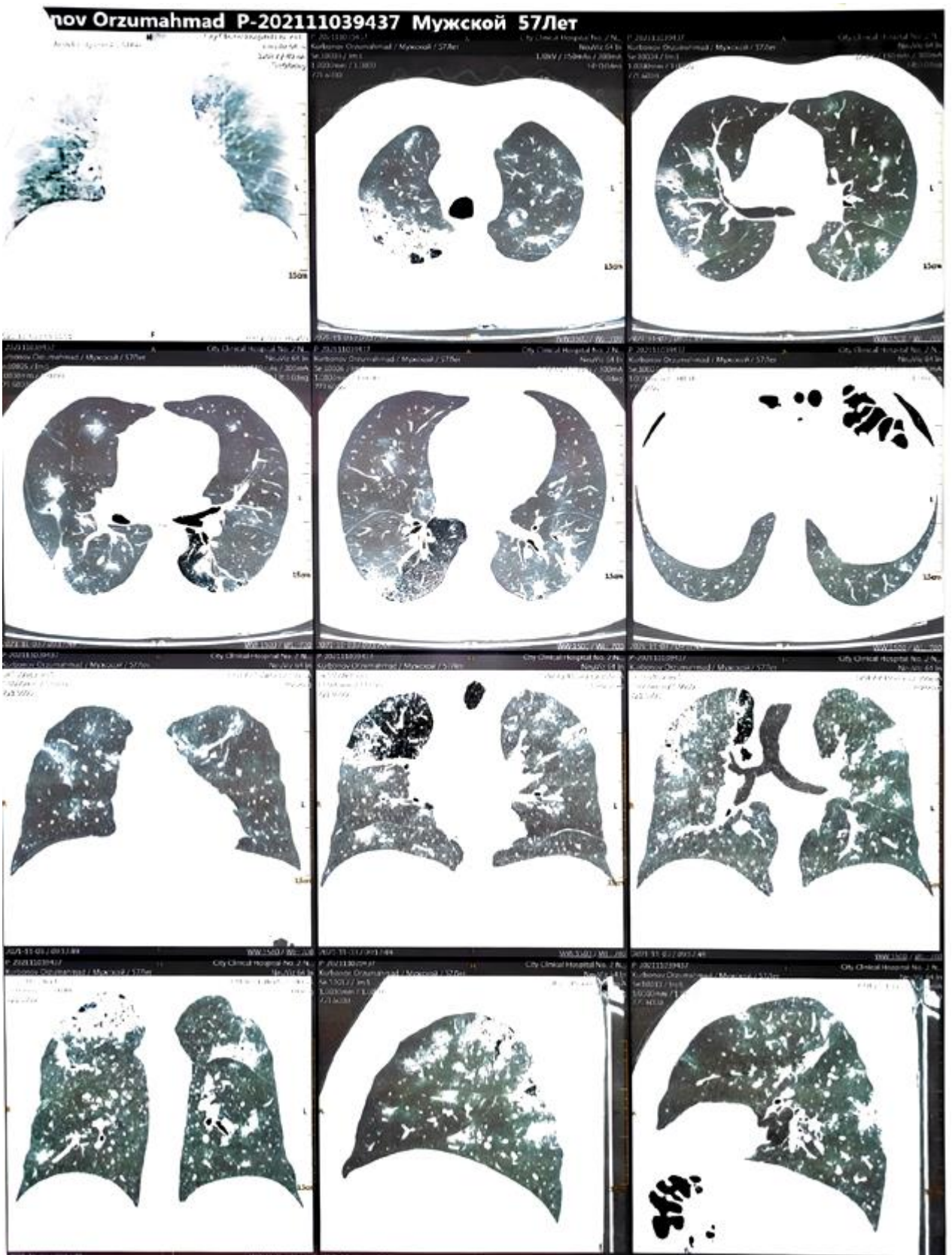


Рисунок 3.6.- Томограмма с выраженным фиброзом и тромбозом в легочной ткани пациента О. 57 лет

*Из специфических анализов на ковидную инфекцию у пациента стабильно сохранялись повышенные показатели СРБ до 127,5 мг/л, ферритина до 3450 нг/мл, и Д-димера до 3000 нг/мл. Больному был проведен доплерография сосудов нижних конечностей для исключения тромбозов глубоких вен. Результат показал нормальные значения скорости кровотока и отсутствие тромбов. Больному была продолжена первоначальная терапия и добавлены в комплекс лечения ацетилцистеинмоксицин. На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось, что выражалось в снижении и нормализации СРБ и фибриногена, снижении Д-димера до 425нг/л, ферритина до 623нг/мл.*

**Обсуждение.** *Данный клинический случай наглядно демонстрирует, что при первой выписке пациента из клиники не отмечалось симптомов вирусной инфекции, а ПЦР-тест на РНК к SARS-CoV-2 был отрицательным. Однако показатели, ухудшающие реологические свойства крови сохранялись. Следовательно, воспалительный процесс, обусловленный постковидным синдромом продолжается ещё долгое время и сохранял тенденцию к гиперагрегационному синдрому. В свою очередь, повышенная свёртываемость крови способствовала тромбоэмболическим осложнениям, причём не в воротах лёгких, а по периферии.*

**Заключение:** *клинический пример является свидетельством того, что тромбоэмболические процессы в артериях лёгких является частым осложнением после ковидной инфекции и возникает даже спустя 1-2 месяца, т.е. в поздних стадиях заболевания. Примечательно то, что зачастую данная клиническая картина может возникнуть на фоне отрицательного ПЦР теста, т.е. наличие вируса SARS-CoV-2 уже не выявляется. Следовательно, регистрируется активность воспалительного процесса, что обусловлено влиянием осложнений в постковидном периоде. При этом плазменная концентрация Д-димера, ферритина являются маркерами неблагоприятного исхода.*

Подводя итог проведённым исследованиям в постковидный период можно уверенно сказать, что многие симптомы могут сохраняться в течение длительного времени (более 12 месяцев) и характеризуется формированием различных осложнений. Патогенетическими особенностями формирования полиорганности поражения характеризуются формированием гиперкоагуляционного, гипертензионного синдрома, ишемических и дистрофических процессов в миокарде, нарушениями ритма сердца,

нарушением вентиляции легких. Среди ведущих жалоб в постковидном периоде являлись одышка, кашель, утомляемость. Неврологические и психологические нарушения также встречались с высокой частотой. У пациентов, перенесших тяжёлые формы полисегментарной вирусной пневмонии, регистрируется нарушение вентиляционной способности лёгких по рестриктивному типу у 121(46,1%), по обструктивному типу у 46(17,5%), с выраженным снижением ФЖЕЛ до 79,2%, а десатурация менее 90% регистрируется у 48(18,3%) пациентов. Основными изменениями со стороны биохимических показателей крови являются повышенные уровни фибриногена до 5,4г/л, СРБ до 204,3 мг/л, Д-димера до 240 мкг/л, Ферритина до 416 нг/мл, ПТИ до 124,2%. Более усугубляющими факторами являются присоединение бактериальной и грибковой флоры. Бактериологический анализ мокроты 102 пациентов представлен ростом высокопатогенных штаммов грамположительной флоры: стафилококка 72 (37,1%), пневмококка 26 (13,4%), стрептококка 24 (12,3%), грамотрицательной флоры клебсиелла 11(5,6%), кишечной палочкой 5(2,5%) и единичным ростом протей вульгарис и синегной палочки. Микологический анализ мокроты представлен 89 культурами дрожжевых грибов рода *Candida albicans* и 5 культурами плесневых грибов типа *Aspergillus*.



## ГЛАВА 4. Основные показатели иммунологического ответа постковидного периода

Высокая смертность от ковидной инфекции, составляющая по данным различных авторов от 5 до 10% от числа случаев госпитализации обосновывает полное изучение медицинских аспектов заболевания. К настоящему времени различные вирусологические, клинико-лабораторные особенности, принципы терапии изучены довольно быстро и подробно. Однако необходимо изучить воспалительно-иммунные аспекты, поскольку именно они напрямую связаны с патогенезом заболевания и определяют основной исход заболевания. В данном аспекте в последние годы клиническая иммунология при постковидном периоде приобретает важные аспекты в связи с научным обоснованием патологических механизмов. Кроме того, изменения иммунного статуса во многом обусловлены влиянием коморбидных состояний, воздействием факторов внешней среды, что определяет исход основного заболевания.

Для суждения о состоянии иммунологического ответа в постковидном периоде нами отобраны 20 пациентов, перенесших тяжёлые формы клинического течения полисегментарной вирусной пневмонии с применением гормональной и кислородной терапии во время активного процесса ранее. Так, в анализе периферической крови обследованных пациентов нами отмечено повышенное содержание лейкоцитов по сравнению с контрольными показателями, составляющие в среднем  $6,2 \pm 1,1$  против  $11,2 \pm 1,2 \times 10^9$  ( $p < 0,001$ ). Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови было достоверно пониженным на фоне нормального содержания процентного соотношения ( $p < 0,05$ ). Следовательно, анализ периферической крови свидетельствует об активном воспалительном процессе с повышенным содержанием лейкоцитов и лимфоцитопенией.

В первые месяцы постковидного периода субпопуляционный состав мононуклеарных клеток периферической крови был исследован с помощью специфических антител к антигенам. Субпопуляционный состав показал, что

процентное количество CD<sub>3</sub><sup>+</sup> -лимфоцитов было достоверно снижено по сравнению с контрольными показателями, составляя соответственно 24,9±2,24 и 55,4±2,1%. Абсолютные значения Т-клеток CD<sub>3</sub><sup>+</sup> -лимфоцитов также были снижены по сравнению с контрольной группой и составили 0,62±0,07 и 1,36±0,06% (таблица 4.1).

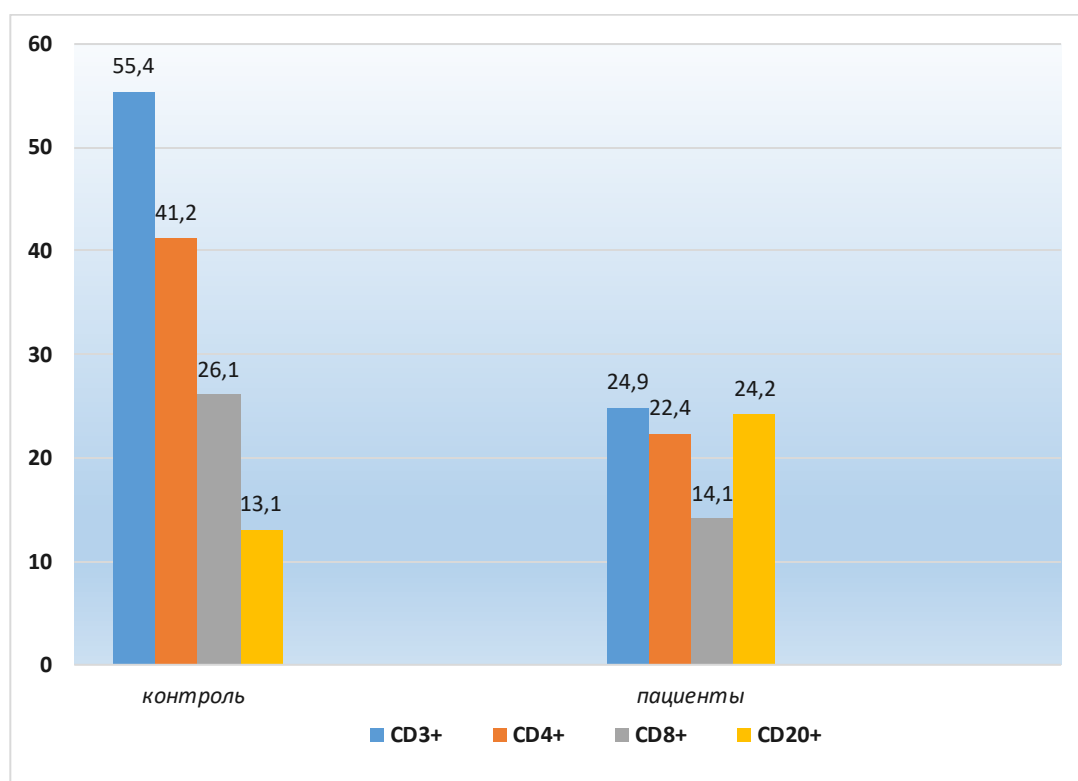
**Таблица 4.1. - Иммунологические показатели в постковидном периоде (M±m)**

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Пациенты (n=20)	p
CD3+, %	55,4±2,1	24,9±2,24	<0,001
CD3+, x10 <sup>9</sup> /л	1,36±0,06	0,62±0,07	<0,001
CD4+, %	41,2±3,2	22,4±1,2	<0,001
CD4+, x10 <sup>9</sup> /л	1,28±0,01	0,88±0,04	<0,001
CD8+, %	26,1±1,44	14,1±1,31	<0,001
CD8+, x10 <sup>9</sup> /л	0,71±0,06	0,68±0,04	>0,05
CD20+, %	13,1±1,21	24,2±2,22	<0,001
CD20+, x10 <sup>9</sup> /л	0,33±0,04	0,53±0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Надо отметить, что именно они представлены зрелыми Т-лимфоцитами периферической крови человека и определяют основной иммунологический ответ организма. По всей вероятности степень снижения в период разгара заболевания может быть более выражена, чем в постковидный период (p<0,001). При вирусных атаках на организм приобретает важное значение баланс Т-лимфоцитов, представленных Т-хелперами класса CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Так, их процентное и абсолютное значения имели тенденцию к прогрессивному снижению, что, по всей вероятности, было особенно выражено в период разгара заболевания. В контрольных группах этот показатель составил 41,2±3,2, тогда как у пациентов в первые месяцы после перенесённой инфекции показатель

имел средние значения  $22,4 \pm 1,2^{**}$ . Абсолютные показатели имели также тенденцию к снижению и составили  $0,88 \pm 0,04$  против  $1,28 \pm 0,01$  в контрольных группах. На фоне вирусной интоксикации важное значение для общего состояния организма и препятствия селективной активации бактериальной, грибковой инфекции представляет правильный баланс цитотоксических Т-лимфоцитов, которые в организме представлены Т-клетками класса CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов. Значительное, почти в два раза, снижение CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лимфоцитов свидетельствует о высокой степени патогенности инфицирования организма. Однако абсолютные показатели не имеют достоверных снижений в постковидном периоде, что не исключает вероятность их нормализации и стабилизации (рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1. - Динамика изменения субпопуляционного состава клеток периферической крови**

Анализ полученных результатов исследования субпопуляционного состава мононуклеарных клеток крови показал, что у пациентов, перенесших тяжёлые формы инфекции, по-прежнему сохраняется высокий лейкоцитоз, на фоне лимфопении почти во всех классах клеток. Наиболее выраженными к

снижению стали Т-лимфоциты с процентным и абсолютным количеством CD3+, CD4+, CD8-лимфоцитов, на фоне некоторой активации процентного и абсолютного количества CD20+-лимфоцитов. Наиболее неблагоприятным в плане прогноза можно отнести факт неспособности цитотоксических CD8+-лимфоцитов, по которым можно предположить не только высокую степень токсичности, но и большую степень вовлечения клеток организма в патологический процесс. Это обстоятельство можно использовать как косвенный прогностический критерий оценки эффективности терапии и длительности течения заболевания.

Вполне очевидно, что после попадания вируса в организм человека иммунная система начинает вырабатывать антитела, причём специфические к данному виду вируса. Следовательно, иммуноглобулины являются важным фактором защиты и могут определять исход заболевания, и даже течение постковидного периода. Кроме того по количественному анализу иммуноглобулинов мы можем уверенно судить о стадии и временном характере текущей инфекции. В этой связи нами определены основные классы иммуноглобулинов периферической крови в количественном и качественном составе у обследованных пациентов (таблица 4.2).

**Таблица 4.2. - Показатели иммуноглобулинов у пациентов в постковидном периоде**

<b>Показатель</b>	<b>Контроль (n=20)</b>	<b>Пациенты (n=20)</b>	<b>p</b>
IgA	1,88±0,13	2,86±0,22	<0,001
IgM	1,35±0,13	2,24±0,11	<0,001
IgG	10,21±0,6	13,5±0,4	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Исследование показателей иммуноглобулинов позволяют нам утверждать, что антитела классов (IgA) с 1-2-го дня заболевания начинают

появляться в крови и достигают максимальных значений спустя 14-15 дней, оставаясь в течение длительного времени в крови пациента. Антитела класса (IgM) организм начинает вырабатывать на 6-7 сутки от начала заболевания, достигая максимальных значений в течение недели, а снижаются постепенно в течение 4 недель.

Результаты количественного состава иммуноглобулинов у обследованных пациентов показали высокую степень гуморального ответа, что выражается в сравнительно высоком уровне Ig M в сопоставлении с контрольными показателями. Однако у некоторых обследованных лиц контрольной группы также отмечались высокие уровни Ig M, что может быть расценено как следствие непродолжительного контакта с вирусом. (повышается до  $2,2 \pm 0,11$  г/л). Со стороны иммуноглобулинов А регистрируется аналогичная тенденция увеличения до  $2,86 \pm 0,22$  г/л ( $p < 0,05$ ). Это обстоятельство можно расценивать как усиление иммунного ответа в виде антителообразования и высокой клеточной цитотоксичности вируса в результате продолжительного воздействия. В большей степени для практической медицины представляют интерес уровень IgG, поскольку именно они являются ответственными в формировании антител и иммунитета к ковидной инфекции после перенесённой вирусной пневмонии. Так, их уровень в среднем у обследованных пациентов составил  $13,5 \pm 0,4$ . Этот результат можно считать низким, что позволяет полагать об отсутствии элиминации вируса из клеток, а также их токсинов. Однако, у части пациентов регистрировались высокие уровни IgG, достигающие более  $20,1 \pm 0,4$ . Следовательно, такие пациенты имеют стойкий сформировавшийся иммунитет после вирусной атаки. В общем, расценивая ситуацию с уровнем иммуноглобулинов, можно говорить о формировании состояния иммунодефицита на фоне вирусной инфекции. Это обстоятельство позволяет в практической медицине применение иммуномодуляторов.

Методом ИФА с помощью полуколичественного метода в сыворотке крови всех обследованных пациентов изучены антитела (IgG-антитела) к

поверхностным типам антигенов вируса. Исследование сывороток обследованных во всех 70% случаев выявлены антитела. При этом у 30% обследованных не регистрировались антитела, у 15% регистрировались высокоположительные титры. Следовательно, таких пациентов можно использовать в качестве доноров крови для лечения тяжёлых пациентов. Основную массу составили пациенты со слабоположительными титрами антител. Как следствие можно утверждать, что вирусная инфекция в редких случаях оставляет иммунитет (таблица 4.3).

**Таблица 4.3. - Выявление специфических антител класса IgG к поверхностным антигенам в сыворотке крови**

Показатель	Постковидный синдром (n=20)		Контроль (n=20)		p
	Кол-во	%	Кол-во	%	
IgG +++ (высокополож-е)	3	15,0	0	0,0	>0,05
IgG ++ (положительные)	2	10,0	0	0,0	>0,05
IgG+ (слабополож-е)	9	45,0	4	20,0	>0,05
IgG- (отрицательные)	6	30,0	16	80,0	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию  $\chi^2$  с поправкой Йетса, \* по точному критерию Фишера)

Таким образом, сыворотка крови обследованных пациентов характеризуется наличием антител, хотя в небольшом количестве и данное количественное содержание не гарантирует формирования стойкого иммунитета. Следует отметить, что, по данным литературных источников, наличие антител в различных регионах мира имеет различные соотношения, причём различаясь у женщин и мужчин. С другой стороны полуколичественное определение IgG можно рекомендовать с целью выявления острого или долгого течения ковидной инфекции.

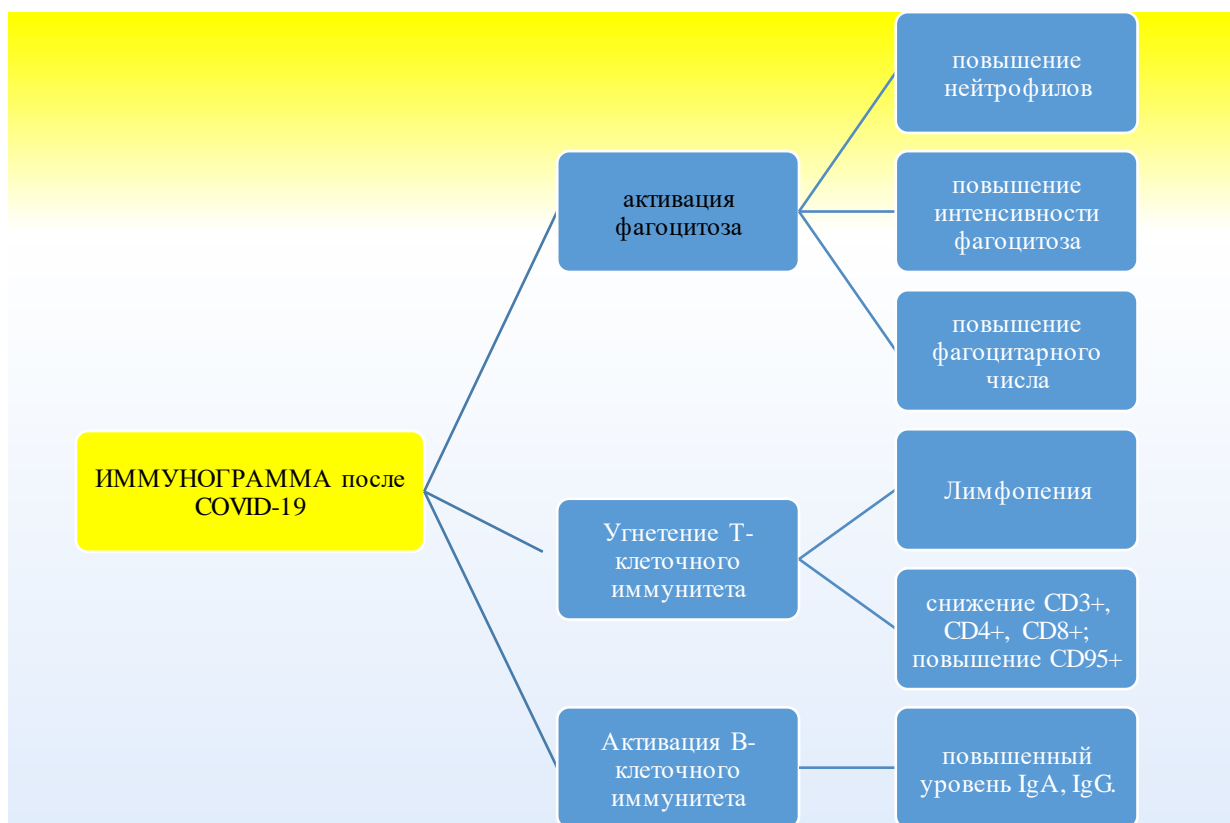
Проведённые исследования иммунологического ответа в постковидном периоде у пациентов позволяют выявить стойкие изменения со стороны иммунного ответа и особенно в Т- и В-клеточных звеньях иммунитета. Так, у

большинства обследованных пациентов регистрируется повышенный уровень лейкоцитоза, а также изменения со стороны субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Выраженное снижение в периферической крови абсолютного и процентного уровня CD<sub>3</sub>- (P<0,05), CD<sub>4</sub>- (P<0,05) и CD<sub>8</sub>-лимфоцитов (P<0,05) в сравнении с контрольной группой может быть связано в перераспределением клеток из крови в ткани на фоне воспалительного процесса. С другой стороны повышенные уровни в периферической крови CD<sub>20+</sub>-клеток можно расценивать как ответные реакции гуморального звена иммунитета. Подводя итог иммунологическим нарушениям, надо отметить, что иммунная система организма с первых дней инфицирования отзывается ответными реакциями, которые зачастую могут являться недостаточными, что во многом обуславливает длительную персистенцию вируса в организме и постковидные симптомы. Снижение CD клеток можно расценить как истощение Т-клеточного ответа, на фоне чрезмерной активации в первых дней заболевания. Наши исследования в основном затрагивают пациентов, перенесших тяжелые формы заболевания с длительным его течением. Выявленные факты подтверждают высокую роль CD8+ Т-лимфоцитов в иммунопатогенезе тяжелого COVID-19.

Таким образом, проведенные исследования иммунологического ответа организма позволяют утверждать, что длительно протекающий постковидный синдром характеризуется снижением иммунологического ответа, что выражается лимфопенией, селективным снижением субпопуляционного типа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток на фоне активации Т-лимфоцитов. Умеренная гиперглобулинемия IgM может быть расценена как ответная реакция иммунной системы на непродолжительный контакт с вирусом. Повышенный уровень IgG можно считать недостаточным для образования антител к вирусу на долгий период времени. На основании выявленных результатов и литературных сведений нами предложена иммунограмма после COVID-19 (рисунок 4.2) и трактовка результатов изменения показателей иммуноглобулинов (таблица 4.4).

#### **Таблица 4.4.- Трактовка результатов изменения иммуноглобулинов**

Иммуноглобулины	Трактовка результата
IgM - / IgG -	Отсутствие инфицирования на данный момент и в прошлом. У пациента может быть начальная стадия заболевания, когда антитела ещё не выработались или их титр не достиг порога обнаружения (если исследование выполнено до 5-7 дней от начала заболевания).
IgM + / IgG -	У пациента может быть инфицирование в острой фазе (примерно 5-13 день). Рекомендуется сдать мазок на определение коронавируса методом ПЦР.
IgM + / IgG +	У пациента поздняя стадия заболевания COVID-19 (примерно 14-28 день заболевания). Переход к началу стадии выздоровления. Рекомендуется сдать мазок на определение коронавируса методом ПЦР.
IgM - / IgG +	Пациент уже выздоровел или был инфицирован в прошлом (более 28-30 дней назад). Имеется специфический иммунный ответ на COVID-19. Рекомендуется повторить исследование через месяц для оценки "стойкости" иммунитета.



**Рисунок 4.2.- Иммунограмма изменения показателей в постковидном периоде**



## **ГЛАВА 5. Оценка и анализ стационарного этапа лечения в постковидном периоде**

### **5.1. Анализ эффективности медикаментозной терапии пациентов в постковидном периоде**

Эпидемия COVID-19 («coronavirus disease 2019») осталась для истории как опасная ситуация и нет исключения, что новые возникшие виды вирусов будут появляться вновь. Коронавирус стал основной причиной тяжёлых осложнений, множества летальных исходов, нанося экономический ущерб всему миру [Юсуфи С.Дж., 2020; Пшеничная Н.Ю., 2020-21]. Сложность формирования патогенетических особенностей, неготовность противостоять эпидемии стали причиной высокой летальности. Так, остаются не изученными многие аспекты лечения, профилактики. К настоящему времени масса экспериментальных исследований, посвящённых ОРДС, не нашли корректных отражений в лечении и профилактики коронавируса. Отсутствие "золотых" критериев диагностики затрудняет проведение адекватной патогенетической терапии и заставляет продолжать поиск новых путей улучшения результатов лечения ОРДС.

Методом анкетного опроса нами оценивалось клинико-лабораторное состояние до и после стационарного этапа лечения в пульмонологическом отделении ГУ ГМЦ №2 им. К.Т. Таджиева г. Душанбе, где базируется кафедра внутренних болезней №1. При этом нами учитывались анамнестические данные, а также возрастно-половые особенности, социальное происхождение, вредные привычки, профессиональные вредности и многие другие параметры с целью выявления каких-либо закономерностей заболеваемости. Клинические симптомы, а также лабораторные изменения оценивались по балльной системе, которые в заключении суммировались. В стационарное отделение во время эпидемии поступали пациенты с различными формами нарушения вентиляционной способности лёгких, после перенесенной полисегментарной вирусной пневмонии. В этой связи нами проведён анализ клинико-лабораторных изменений у 50 пациентов с тяжёлым клиническим течением

постковидного периода. Из них 25 (50%) пациентов были женщинами и 25 (50%) – мужчины (рисунок 5.1). Контрольную группу составили 20 практически здоровых пациентов.



**Рисунок 5.1. - Распределение пациентов по полу на стационарном этапе лечения**

Все пациенты находились в пульмонологическом отделении и отделениях терапии. Согласно протоколу лечения нами применялась комплексная терапия, включающая следующие препараты:

**Схема лечения** (для тяжёлых клинических случаев):

- ✓ Метилпреднизолон\* 0,5-1,0 мг/кг/с в/в 1/сутки 3-4 дня. Далее дозу препарата снижали на 20% в сутки. Поддерживающая доза оставалась в среднем 10 мг/сут в течение 10-12 дней (по необходимости);
- ✓ Монтигет (монтилукаст) 10 мг 1 раз утром, в течение 20 дней;
- ✓ Латрен в/в в течение 6 дней 1 раз в сутки
- ✓ Дексаметазон 20 мг/сутки в/в 5 дней (по необходимости);
- ✓ Антибактериальная терапия назначалась при наличии следующих критериев:
  - Прокальцитонин более 0,5 нг/мл,
  - Лейкоцитоз более  $> 10 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - Наличие гной мокроты;
  - Выбор антибактериального препарата и пути введения осуществлялись индивидуально к каждому пациенту с учётом микробиологических исследований (меропенем, моксисицин, амоксиклав, азитромицин);

- ✓ Антитромботическая терапия: клексан 0,4-0,6 Ед п/к вокруг пупка 1 раз в день под контролем свёртывающей системы крови (под контролем показателей свёртывания 5-6 дней). Далее при длительной терапии гепарин 5 тыс Ед, латрен в/в 1 раз в день, клопирель 75 мг 1 табл перед сном. При высоких показателях Д-димера низкомолекулярные гепарины назначались до выписки;
- ✓ Противогрибковая терапия: флюконазол, итраконазол, микогал таблетированные формы по 150 мг 1 раз в сутки. При микробиологическом подтверждении наличия плесневых грибов микосист в/в+микогал до полного исчезновения культуры гриба в мокроте;
- ✓ Симптоматическая терапия: инфамино (аминокислоты), витамины (С, В, цинк, селен-актив), обильное питьё, иммуномодуляторы (гроприносин).

Для анализа стационарного этапа лечения пациентов, перенесших полисегментарную вирусную пневмонию, отобрано 50 пациентов с выраженными симптомами дыхательной недостаточности, обусловленной фиброзными изменениями в лёгких во время потсковидного синдрома. Анализ проводимой терапии на основе изменений клинического состояния оценивался (по баллам), по лабораторно-биохимическим изменениям, бактериологическим изменениям (посев мокроты до и после лечения), а также изменению показателей инструментальных методов исследования.

Со стороны общего анализа крови у обследованных нами пациентов до начала проводимого лечения регистрировались изменения, характеризующие воспалительный процесс. Так, обращало особое внимание выраженное увеличение СОЭ до  $17,0 \pm 1,0$  мм/ч. Также регистрировался в большей части обследованных умеренный лейкоцитоз, указывающий на присутствие бактериальной инфекции и вовлечение в него лёгочной ткани и других органов. У некоторых пациентов отмечается повышенный уровень эозинофилов крови, показатель гематокрита на фоне неизменённых уровней эритроцитов и гемоглобина. В месячный период стационарного этапа лечения проводимого строго по протоколу показано выраженное улучшение клинической

симптоматики пациентов, что выражалось в уменьшении количества жалоб пациентов, а также в улучшении общего состояния здоровья, оцениваемого по баллам. Суммарное количество баллов, ответственных за одышку различного генеза уменьшилось с 92 до 27. При этом большая часть пациентов также отмечала исчезновение или уменьшение баллов по мокроте с 76 до 34 и кашля с 77 до 47 (таблица 5.1).

**Таблица 5.1.- Сравнительная оценка изменений клинических показателей до и после лечения в постковидном периоде**

Показатель	Группа (n=50)		p
	До лечения	После лечения	
Частота дыхания	25,3±2,1	19,2±1,8	<0,01
САД, мм рт ст	135,4±9,2	125,3±8,6	>0,05
ДАД, мм рт ст	85,4±6,4	85,1±6,2	>0,05
ЧСС, в мин	81,6±4,1	78,3±4,0	>0,05
Эозинофилия крови (%)	3,5±0,3	1,0±0,2	<0,001
СОЭ, мм/ч	17,0±1,0	12,0±1,0	<0,001
Одышка (баллы), Me [1q-3q]	92[83-96]	27[23-31]	<0,001
Кашель (баллы) , Me [1q-3q]	77 [73-81]	47 [42-51]	<0,001
Участ. вспомогат.мускулатуры	28 [24-31]	11 [8-14]	<0,001
Кол-во мокроты (баллы), Me [1q-3q]	76 [72-81]	34 [31-37]	<0,001
Кровохарканье (баллы), Me [1q-3q]	7 [5-9]	2 [1-2]	<0,001
ДН (баллы) , Me [1q-3q]	45 [41-48]	19 [16-22]	<0,001
Пневмосклероз (баллы), Me [1q-3q]	60 [55-64]	55 [51-60]	>0,05
Лёгочное сердце, Me [1q-3q]	13 [11-16]	7 [5-9]	<0,001
Приступы удушья, Me [1q-3q]	21 [18-24]	9 [7-11]	<0,001
Цианоз (баллы), Me [1q-3q]	45 [41-49]	28 [25-31]	<0,001

Примечание: в таблице подсчитано общее суммарное количество баллов по группе; p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона)

Однако некоторая часть пациентов, даже при выписке имела одышку, кашель и наличие мокроты. При этом у части пациентов отмечался цианоз и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. По всей вероятности

речь идёт о тяжёлых формах поражения лёгочной ткани вирусными агентами во время фазы активного процесса, что вызывало формирование ДН и фиброза и других осложнений в постковидном периоде.

У 7 пациентов в период разгара заболевания отмечалась мокрота с примесью крови и кровохарканье, число которых к выписке уменьшилось до 2 пациентов. При поступлении у всех пациентов были критерии, указывающие на дыхательную недостаточность различной степени, составляя 45 баллов, и к концу курса лечения у части пациентов ДН осталась и составила по сумме 19 баллов. Помимо объективных данных отмечался пневмосклероз, признаки лёгочного сердца и цианоз. В данном плане не исключена вероятность присоединения грибковой или другой инфекции на фоне вирусной, что зачастую было обусловлено неадекватной терапией антибактериальными препаратами.

У большинства пациентов в постковидном периоде имелась тенденция стойкого повышения реологических свойств крови в сторону гиперкоагуляции. Обращает внимание повышенный уровень вязкости крови по сравнению с лицами контрольной группы (таблица 5.2).

**Таблица 5.2.- Показатели свёртывающей системы крови в динамике лечения постковидного синдрома (n=50)**

Показатель	Контроль (n=20)	До лечения	После лечения	p
Тромбоциты, тыс/мкл	202,0±11,5	211,0±12,5	228,0±12,0	>0,05
АЧТВ, сек.	39,1±3,1	33,8±3,2	45,1±3,3	<0,001
ТВ, сек.	18,1±1,2	16,0±2,1	18,5±2,5	>0,05
ПТВ, %	81,5±4,5	88,0±4,3	83,5±4,3	>0,05
фибриноген, г/л	3,2±0,44	5,2±1,01*	3,5±0,58	<0,01
АТ-III, %	74,2±4,5	76,4±5,1	84,2±6,5	>0,05
Д-димер	215,1±9,4	780,0±24,0***	399,0±16,0***	<0,001
Фериттин мкг/л	101,0±8,1	359,0±14,3***	273,0±12,2***	<0,001
С-реактивный белок	44,0±2,5	135,1±9,0***	124,0±9,5***	>0,05
Вязкость крови, сп	3,15±0,2	3,96±0,4*	3,38±0,3	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – при сравнении с контрольными значениями (по U-критерию Манна-Уитни)

Также достоверно регистрируются повышенные уровни протромбина, а также продуктов распада железа в виде повышенных уровней ферритина и Д-димера. В этой связи пациентам с первых дней нами назначался клексан на протяжении 5-6 дней в индивидуальных дозах от 0,4 до 0,8 мг п/к вокруг пупка. Далее переходили на низкомолекулярные гепарины в дозе 5 тыс. Ед. При высоких уровнях Д-димера гепарин продолжали применять до выписки. На фоне данных препаратов применялся латрен и непрямые пероральные антикоагулянты.

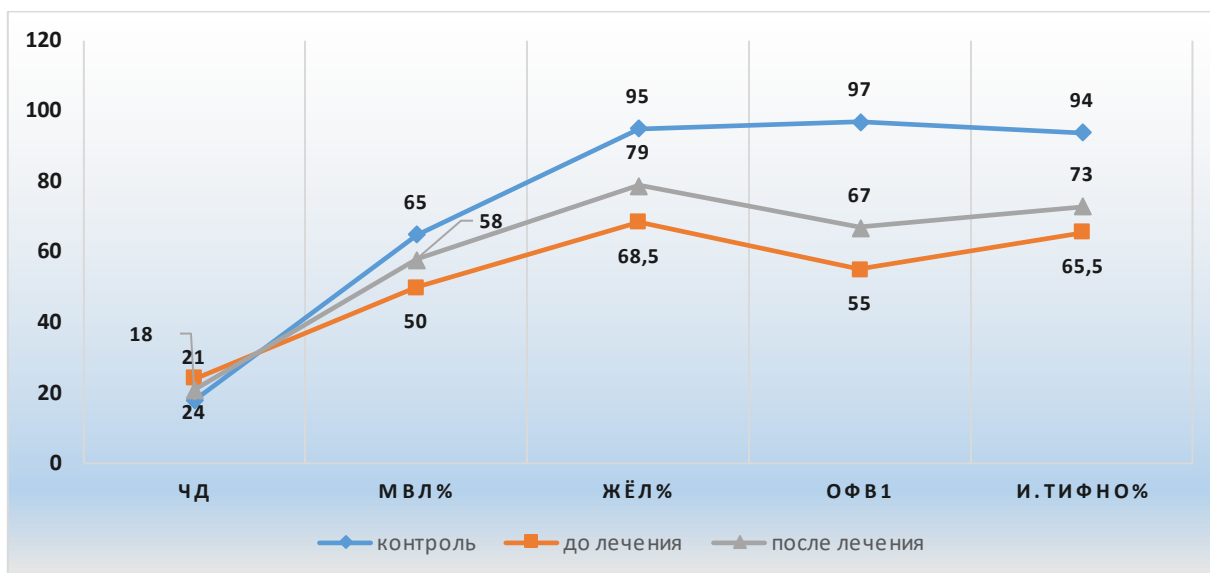
С целью анализа динамики изменений **вентиляционной способности** лёгких на фоне проводимой терапии нами проведена оценка показателей вентиляции лёгких. Так, анализ основывался на показателях ФВД по уровню изменений ЧД, МОД, ЖЁЛ, ОО, ОФВ, что позволяло нам достоверно оценить нарушения типа дыхания по обструктивному или рестриктивному типу. Как показали результаты, у большинства обследованных пациентов имелись выраженные нарушения дыхания по типу бронхиальной обструкции, которые на фоне лечения улучшились у большинства пациентов (таблица 5.3).

**Таблица 5.3.- Сравнительные показатели ФВД до и после лечения на стационарном этапе**

Спирометрический показатель	Контр-я группа (n=20)	Больные (n=50)		p
		До лечения	После лечения	
МОД (л/мин)	165,1±9,0	175,5±5,0	170,5±5,0	>0,05
МВЛ (%)	65,0±4,5	50,0±3,5**	58,0±4,5	<0,05
РД выдоха (мл)	940±26,1	511±24,0***	610,0±22,0***	<0,001
ДО (мл)	485,2±22,5	400,3±21,0***	430,1±22,0*	>0,05
Частота дыхания	18,0±1,9	24,0±2,7*	21,0±2,5	>0,05
ЖЕЛ (% от должного)	95,0±7,5	68,5±4,0***	79,0±5,0**	<0,01
ФЖЕЛ (% от должного)	95,0±7,0	63,0±4,0***	71,0±5,0***	<0,05
ФЖЕЛ, мл/с	2900,0±25,0	1990,0±55,0***	2220,0±50,0***	<0,001
ОФВ1	97,0±7,5	55,0±3,5***	67,0±4,0***	<0,001
Индекс Тиффно (%)	94,0±7,0	65,5±4,5***	73,0±5,5**	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001– при сравнении с контрольными значениями (по U-критерию Манна-Уитни)

Показатели ФВД сопоставлялись с показателями контрольной группы, у которых не имелись отклонения от нормативных данных. У пациентов показатели вентиляции лёгких претерпевали выраженные изменения по сравнению с показателями контрольной группы. В первую очередь с первых дней возрастал МОД и составлял в среднем  $175,5 \pm 5,0\%$  от должной величины, что и служило причиной дыхательной недостаточности и поводом к госпитализации в постковидный период. Более усугубляющим фактом являлось то, что возрастание МОД происходило за счёт увеличения ЧД, которое составило у пациентов в среднем  $24,0 \pm 2,7$  в минуту. Такое состояние можно уже характеризовать как выраженную дыхательную недостаточность, которая формируется при сниженных показателях ДО до  $400,3 \pm 21,0$  мл. Следовательно, нарастающая дыхательная недостаточность временно компенсировалась за счёт экспираторного и инспираторного резерва лёгких, что отражалось на снижении МВЛ, достигая до  $50,0 \pm 3,5$  мл ( $p < 0,05$ ). В динамике проводимой терапии вентиляционные показатели лёгких существенно улучшались у большинства пациентов. Однако при этом ни один показатель не достигал нормальных (контрольных) величин. Для исследования бронхиальной проходимости оценивали ФЖЕЛ и индекс Тиффно, т.е. измерение проводилось не суммарной ФЖЕЛ, а только секундной её части. Если при нормативных показателях ФЖЕЛ в течение 1 секунды составляет 70% и более ЖЕЛ, то в период разгара заболевания в среднем этот показатель составил  $65,5 \pm 4,5\%$ . Учитывая, что ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЁЛ являются интегральными показателями, отражающими эластичные свойства лёгких, то можно утверждать, что механические свойства лёгких и их эластичность существенно снижена за счёт высокого сопротивления дыхательных путей (рисунок 5.2.). Изменения всех показателей ФВД сводятся к нарушению ЖЕЛ, индекса Тиффно, укладывающихся в синдром нарушения эластичности и растяжимости лёгочной ткани.



**Рисунок 5.2.- Динамика изменения показателей вентиляции лёгких на фоне лечения**

Во многих клиниках республики назначение антибактериальных препаратов было, по нашему мнению, безосновательным и зачастую имело побочные осложнения в виде кандидозной инфекции, лекарственных гепатитов и других осложнений в виде лекарственной аллергии. Учитывая вышеизложенные факты, нами проведена оценка необходимости и медицинской обоснованности назначения применения антибактериальных препаратов у наших пациентов. По этой причине всем обследованным проводилось бактериологическое исследование мокроты (50 образцов). Положительным бактериологическим посевом считали высевание микроорганизмов в титре более  $10^3$  КОЕ. Назначение антибактериальных препаратов также считали обоснованным при наличии прокальцитонина более 0,5 нг. Следует отметить, что в клиниках во время активных форм COVID-19 нередко назначались антибактериальные препараты без микробиологических исследований и бактериальной чувствительности к препаратам, а также исследования прокальцитонина. Так, аэробное культивирование на средах 50 образцов мокроты позволило вырастить 74 культуры различных микроорганизмов. Анализ микробиологического исследования мокроты позволяет утверждать, что наиболее часто в мокроте высеваются стафилококки и коринобактерии, соответственно составляя (20,2% и 29,7%) от общего числа



выделенных культур. Следующим по высеваемости в мокроте пациентов регистрируется стрептококк с частотой 14,8% (таблица 5.4).

**Таблица 5.4.-Микрофлора мокроты пациентов в постковидный период**

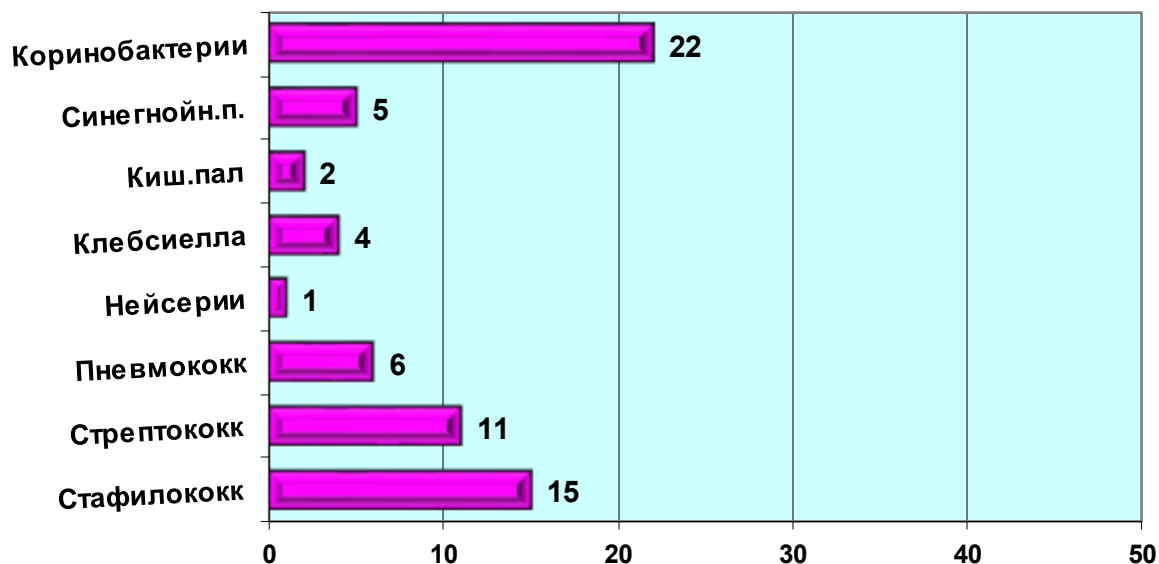
Микроорганизмы	Мокрота (n=50)	
	кол-во культур (abs) (n=74)	%
Стафилококк гемолитический	15	20,2
Стафилококк эпидермальный	6	8,1
Стрептококки	11	14,8
Пневмококк	6	8,1
Сарцины	3	4,1
Нейссерии	1	1,4
Клебсиелла	4	5,5
Кишечная палочка	2	2,7
Протей вульгарис	1	1,4
Синегнойная палочка	5	6,7
Коринебактерии	22	29,7
Посевы стерильны	0	0,0

Примечание: % рассчитан от общего количества культур (74)

Микробиологическая вирулентность и патогенность штаммов стафилококка и стрептококка была изучена методом коагулирования плазмы (метод плазмокоагуляции). Результаты показали, что все выделенные штаммы были способными коагулировать маннит и плазму, что ещё раз подтверждало возможность гемолиза плазмы и высокопатогенность бактериальной флоры у обследованных пациентов. Помимо грамположительной флоры нередко встречались пациенты, у которых регистрировался рост грамотрицательной флоры. Так, встречалась кишечная палочка (2,7%), протей (1,4%), синегнойная палочка (6,7%). Наиболее настораживающим фактом является частый рост коринобактерий, что может подтверждать их активацию в организме на фоне вирусной инфекции. Как следствие данный факт можно расценивать как неблагоприятный в отношении быстрого выздоровления, поскольку их обитание в бронхах может быть длительным (более 3-х месяцев). Также настораживает факт того, что не регистрировалось стерильных посевов, что

должно быть расценено как активация вторичной инфекции при вирусной пневмонии. Микробиологический анализ также подтвердил, что культуры были представлены в виде монокультуры, так и в сочетании с другими микроорганизмами и даже с грибами. Появление последних в виде дрожжевых грибов может указывать на факт того, что большинство пациентов незадолго принимали длительно антибактериальные препараты (нередко большие дозы в/в) и поступали в стационар только после отсутствия эффективности лечения. Так, рост ассоциаций микроорганизмов регистрировался в 12 (16,2%) случаях.

Таким образом, результаты бактериологического анализа показали, что у пациентов на фоне перенесенной коронавирусной пневмонии, может активироваться бактериальная инфекция и нередко с высокопатогенными свойствами (рисунок 5.3.). В тоже время имеются пациенты, у которых рост микроорганизмов составляет не более  $10^3$  КОЕ, т.е. их следует отнести к условно-патогенной флоре, которая может активироваться даже при незначительном снижении иммунитета, аденовирусных инфекциях.



**Рисунок 5.3.- Структура микроорганизмов бактериологического исследования мокроты больных при стационарном лечении (n=50)**

В отношении назначения таким пациентам высоких доз антибактериальных препаратов, в литературных источниках, остаётся малоизученным и спорным вопросом, который мы рассмотрим в главе обзора

результатов исследования. С целью адекватной терапии антибактериальными препаратами была изучена чувствительность выращенных микроорганизмов к наиболее часто применяемым препаратам практическими врачами республики (таблица 5.5).

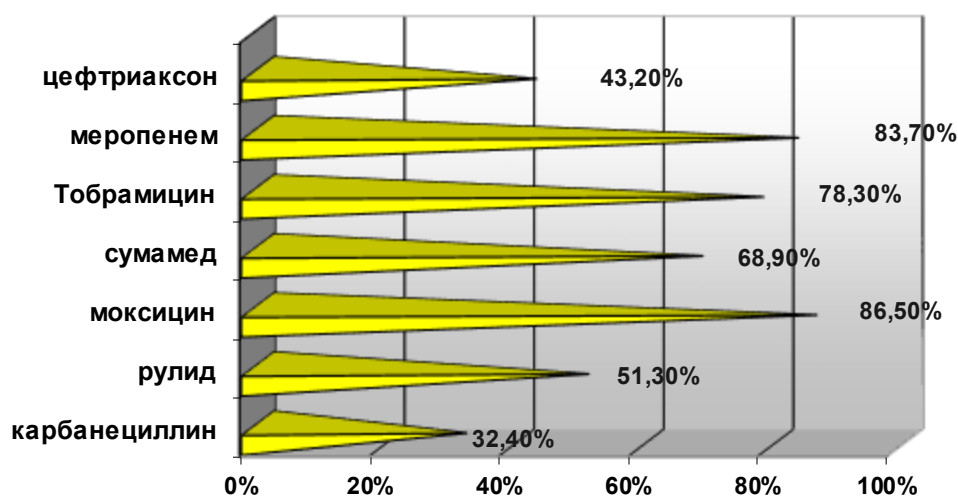
**Таблица 5.5.- Антибиотикограмма микроорганизмов, выделенных из мокроты в постковидном периоде**

Наименование антибиотика	Микроорганизм					
	Кокковая флора		Энтеробактерии		Коринебактерии	
	кол-во случаев	%	кол-во случаев	%	кол-во случаев	%
Моксифлоксацин	64	86,5	27	36,4	34	45,9
Меропенем	62	83,7	17	22,9	31	41,8
Цефтриаксон	32	43,2	23	31,0	37	50,1
Офлоксацин	21	28,3	24	32,4	19	25,6
Тобрамицин	58	78,3	18	25,6	35	47,2
Фузидин	58	78,3	0	0	43	58,1
Сумамед (в/в)	51	68,9	38	51,4	31	41,8
Рулид	38	51,3	11	14,8	25	33,7
Оксациллин	17	22,9	0	0	7	9,4
Линкомицин	3	4,0	0	0	0	0
Доксициклин	12	16,2	0	0	3	4,0
Карбеницилин	24	32,4	5	6,7	6	8,1
Левомецетин	16	21,6	7	9,4	11	14,8
Гентамицин	11	14,8	28	37,8	30	40,1
Полимиксин	0	0	2	2,7	0	0
Стрептомицин	39	52,7	16	21,6	28	37,8
Фурадонин	5	6,7	9	12,1	6	8,1

Примечание: процент активности рассчитан в абсолютных цифрах от общего количества выделенных штаммов у пациентов (74)

Из 18 антибактериальных препаратов, изученных из аптечной сети республики, были отобраны наиболее часто применяемые из различных групп (пенициллинов, макролидов, аминогликозидов, а также групп тетрациклина и фузидина). Так, результаты бактериальной чувствительности показали, что кокковая флора была наиболее чувствительна к препаратам из группы фторхинолов и в частности была наибольшая активность по отношению к меропенему (83,7%), моксифлоксацин (86,5%), тобрамицин и фузидин (78,3%). У

части пациентов активность менее проявлялась по отношению к сумамеду и рулиду, соответственно составляя 68,9% и 51,3% (рисунок 5.4).



**Рисунок 5.4.- Бактериологическая контроль за лекарственной чувствительностью у больных при стационарном лечении (n=50)**

Аналогичная тенденция проявилась и по отношению к энтеробактериям и коринобактериям. Наименьшая активность микроорганизмов составила к препаратам, таким как линкомицин, доксицилин, оксацилин, причём ко всем выделенным микроорганизмам. Полученные данные позволяют сделать вывод, что при бактериологических исследованиях мокроты и содержимого бронхов у пациентов позволили вырастить 74 культуры микроорганизмов полимикробной флоры. При этом нами не учитывались ассоциации бактерий и грибов, что позволяет отнести выделенные микроорганизмы к патогенным и вирулентным. Такое обстоятельство диктует необходимость применения антибактериальных препаратов в адекватных дозах, соответственно инструкциям, возрасту пациента, а также с учётом коморбидности патологических нарушений в печени, почках. Преобладание полимикробной флоры может указывать на их предварительное присутствие в виде условно-патогенной флоры. Следовательно, бактериологический анализ указывает на ведущую роль бактериальной флоры на фоне вирусной инфекции и требует определённого назначения антибактериальных препаратов с учётом бактериологического подтверждения и анализа прокальцитонина.

Многообразный микробный пейзаж мокроты на фоне ассоциаций микробов и грибковой флоры показал высокую степень высеваемости микроорганизмов, что обосновывает назначения в данных случаях антибактериальной терапии. В случаях необоснованного применения антибиотиков нами нередко наблюдались случаи развития грибкового поражения органов дыхания и пищеварения. Микробиологическое исследование на наличие грибковой флоры обследованных пациентов позволило выделить различные виды дрожжевых грибов (50 культур), а также единичный рост плесневых форм грибов (таблица 5.6).

**Таблица 5.6.- Рост грибов в мокроте обследованных пациентов в постковидном периоде**

Вид гриба	Количество культур (n=45)	
	Абс	%
<i>Candida albicans</i>	19	42,2
<i>Candida kefyр</i>	15	33,3
<i>Candida utilis</i>	8	17,7
Смешанные культуры	11	24,4
Всего культур	45	100,0
<i>Aspergillus flavus</i>	3	6,6

Примечание: общее кол-во без смешанных культур - 45, % подсчитан от общего количества выращенных культур

В структуре грибковой микрофлоры дрожжевых грибов наибольшее присутствие наблюдалось со стороны роста *Candida albicans*, составляя в общем количестве 19 культур. Рост *Candida kefyр* и *Candida utilis* составил соответственно 15 и 8 культур. Ассоциации смешанных культур насчитывались в количестве 11. Их подсчёт для получения достоверной информации о росте грибковой флоры нами не подсчитывался. В контрольных посевах регистрировался единичный рост дрожжевых видов грибов, которые регистрировались в титрах, не превышающих  $10^3$  КОЕ. Микологический анализ мокроты обследованных пациентов также позволил вырастить плесневые грибы. Наличие данных видов грибов даже в единичных случаях следует расценивать как неблагоприятный прогностический критерий, поскольку именно они имеют высокую резистентность ко всем видам противогрибковых

препаратов. Так, среди них регистрируется единичный рост плесневых грибов типа *Aspergillus*. Согласно протоколам Европейской ассоциации пульмонологов, каждый случай обнаружения плесневых грибов должен регистрироваться, и такие пациенты проходят динамическое наблюдение. Однако в нашей республике не ведётся учёт пациентов с плесневыми формами грибков.

*Клинический случай атипичного течения постковидного синдрома. Пациент П., 61 год, поступил в ГКБ №2 с жалобами на повышение температуры тела. Заболел остро с внезапного подъёма температуры тела до 39,3°C, далее стал отмечать появление покашливания и першения в горле. Симптомы начали появляться с 22-го дня после выписки из стационара, где лечился от полисегментарной вирусной пневмонии в течение 19 дней. Через три дня после появления вышеуказанных симптомов пациент стал отмечать лёгкий зуд кожи, который усиливался в вечернее время на конечностях, между пальцами рук и ног. Далее через сутки появления данных симптомов появилась гиперемия глаз, кожи рук, ног, кожи живота и спины, что начало сопровождаться мучительным зудом. На 4-й день заболевания больной стал отмечать появление папулёзной сыпи, появились отёки на лице, ногах и кистях рук. На фоне сохраняющейся высокой температуры тела, усилилась инъекция склер, сыпь покрыла почти всю кожу, появились трещины вокруг рта на губах, стала кровоточить слизистая полости рта и появился жидкий стул до 8 раз в стуки (рисунок 5.5).*



**Рисунок 5.5.- Геморрагическая сыпь у больного с постковидным синдромом**

На 8-й день после появления указанных симптомов пациент был госпитализирован в клинику из-за появления болей в животе. ПЦР тест на COVID-19 был отрицательным. Больной стал отмечать появление спастических болей в животе, которые не купировались спазмолитиками. Неврологическая симптоматика была отрицательна, менингеальные симптомы также отрицательны.

В клинике регистрировались эпизоды понижения артериального давления до 70/40 мм рт ст. Осмотр лор-врача: гиперемия всей слизистой полости рта с переходом на язвенные поражения в области твердого нёба, кровоточат. Язык обложен белым налетом. Тоны сердца приглушены во всех точках аускультации. Стул водянистый, до 8 раз в сутки. Диурез в норме. При пальпации живот болезненный, печень увеличена на 1-2 см и выступает из под края реберной дуги.

Показатели лабораторных анализов: лейкоцитоз -  $19,5 \times 10^9$ /л, С-реактивный белок - 211,6 мг/л, ферритин - 195,5 нг/мл, прокальцитонин - 0,9 нг/мл, глюкоза - 6,1 ммоль/л, мочевины - 8,2 ммоль/л, креатинин - 111 мкмоль/л, протромбиновое время (ПТВ) - 30,0 с. (норма 9–11 с), протромбиновый индекс (ПТИ) 46,1% (норма 78–123%), протромбин по Квику 11,7% (норма 70–120%), МНО-3,44 (норма 0,9–1,27), фибриноген 4,8 г/л (норма 2,2-5,0 г/л), АЧТВ 32,1 с. (норма 21,0–28,0 с.), тромбиновое время (ТВ) 18,5 с (15,0–19,0 с), Д-димер 3134 мкг/л (норма 440 нг/мл).

В клинике пациенту было назначено лечение иммуномодуляторами, амоксиклав, антикоагулянты, латрен, аминокислоты, препараты цинка, аскорбиновая кислота. На 20-й день заболевания стала снижаться температура тела и нивелироваться симптомы геморрагического синдрома. Д-димер понизился до 1112 мкг/л. Учитывая тяжесть состояния и высокую лихорадку на фоне геморрагического синдрома и применения антибактериальных препаратов в домашних условиях (меропенем 3 г/сутки), нами было проведено бактериологическое исследование: выделено: стафилококк  $6 \times 10^5$  КОЕ, дрожжевые грибы *albicans* -  $3 \times 10^4$  КОЕ. Учитывая эпидемиологическую ситуацию, нами проведено исследование антител к SARS-CoV-2. При этом было выявлено повышенный уровень IgG к нуклеокапсиду вируса COVID-19.

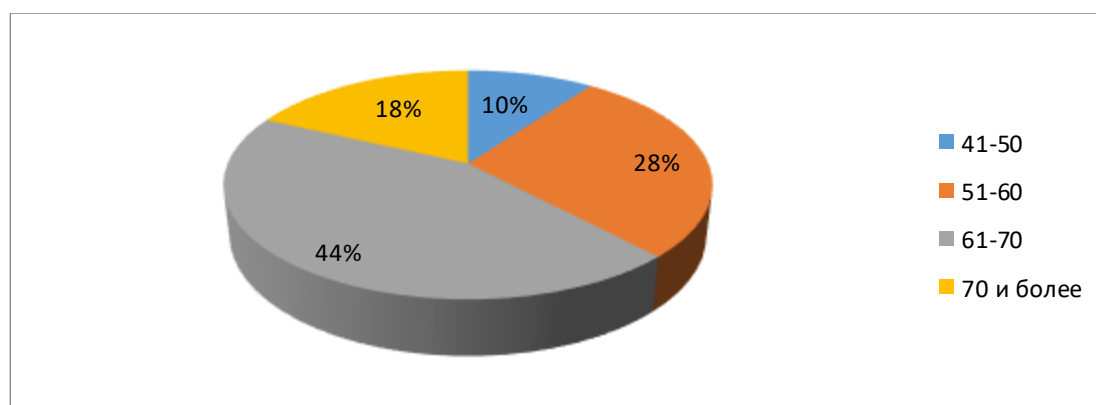
Дальнейшее наблюдение за пациентом проходило в условиях Республиканского кардиологического центра, поскольку при ЭхоКГ регистрировалось снижение ФВ до 47%, расширение полостей сердца, расширение левой коронарной артерии на 5,1 мм от устья до 3,4 мм (норма 1,8 мм). Жидкость в полости перикарда составила 100-110 мл.



**Обсуждение.** Данный клинический пример наглядно демонстрирует, что респираторная система после COVID-19 может вовлекать в процесс бессимптомно различные органы и системы и в частности поражение сердца и кожную патологию. При этом начальные симптомы поражения лёгочной ткани нами установить не удалось. Однако со стороны других органов и систем мы наблюдаем полиорганность поражения в виде мультисистемного воспалительного процесса.

**Заключение.** Следовательно, мультисистемный воспалительный синдром может быть выделен как одно из частых проявлений и клинического течения post-COVID-19. Наличие бактериальной, грибковой флоры на фоне ослабленного иммунитета, а также не исключено наличие микоплазмы и герпесвирусной инфекции может стать основой для формирования такого мультисистемного воспаления с вовлечением в патологический процесс многих органов. К сожалению, все указанные обстоятельства присущи для населения Республики Таджикистан в полном объёме. В этой связи такие случаи разнообразия клинического течения постковидного синдрома мы будем регистрировать в будущем.

Для полного суждения о клиническом портрете тяжёлого больного с постковидным синдромом, факторах риска, особенностях изменений со стороны гематологических показателей нами проведён углубленный лабораторно-биохимический анализ результатов пациентов, находившихся на стационарном лечении. Из результатов исследования возрастного состава 50 тяжёлых больных обращает внимание, что большая часть пациентов составляют лица пожилого и старческого возраста (рисунок 5.6). Так, средний возраст составил 65,5 лет, а индекс массы тела при этом оказался повышенным и в среднем составил  $29,5 \text{ кг/м}^2$ .



**Рисунок 5.6.- Возрастной анализ обследованных пациентов**



Почти все пациенты на момент осмотра имели патологические состояния, которые выражались в формировании таких осложнений как ишемических процессов в миокарде, появление артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической лёгочной патологии, дыхательной недостаточности (таблица 5.7).

**Таблица 5.7.-Демографическая характеристика пациентов (n=50)**

Показатель	Значение
Возраст, годы	65,5±0,5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5 (25,4–32,1)
Мужчины/женщины	25/25
Время от начала заболевания до поступления, сут	8 (5–10)
Лабораторно раннее ПЦР-подтвержденный SARS-CoV-2, n (%)	50 (100)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	22 (44,0)
Артериальная гипертензия, n (%)	32(64,0)
Прием ингибиторов АПФ, n (%)	18 (36,0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (2,0)
Заболевания печени, n (%)	3 (6,0)
Сахарный диабет, n (%)	19 (38,0)
Заболевания лёгких, n (%)	11(22,0)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	8 (16,0)
Онкологические заболевания, n (%) (исключили из обсл.)	2 (4,0)
Хронические курильщики, n (%)	6 (12,0)

Примечание: % рассчитан от общего количества обследованных пациентов в пульмонологическом отделении (50 чел)

В лабораторных анализах пациентов отличительными признаками являются критерии выраженного мультисистемного воспалительного процесса, среди которых на первый план выступает повышенный уровень С-реактивного белка,

прокальцитонина, причём на фоне ежедневно усиливающейся лимфоцитопении до  $0,85 \times 10^9/\text{л}$  (таблица 5.8.).

**Таблица 5.8.- Лабораторные показатели тяжёлых пациентов в постковидном периоде**

Показатель	Значение	Показатель референс
Гемоглобин, г/л	115,0±9,0	110–170
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	10,9 (5,6–12,0)	4–9
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	211,0±24	120–380
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,85 (0,5–1,0)	1,2–3
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	6,4 (4,4–8,8)	1,7–7,7
Фибриноген, г/л	5,2±1,1	2–4
D-димер, мкг/мл	780 (400-900)	400
Сывороточный уровень калия, ммоль/л	4,1±0,4	3,8–5,3
Сывороточный уровень натрия, ммоль/л	136 (133–140)	136–152
Сывороточный уровень глюкозы, ммоль/л	7,5 (5,5–10,7)	3,9–6,4
Сывороточный уровень альбумина, г/л	34,0±5,5	35–50
Уровень высокочувствительного тропонина Т, пг/мл	16,8 (6,7–30,4)	до 14
Сывороточный уровень креатинина, мкмоль/л	103 (74–119)	53–97
Сывороточный уровень билирубина, мкмоль/л	12 (8–16)	3,4–17,1
C-реактивный белок, мг/л	135 (98–186)	до 5
Прокальцитонин, нг/мл	0,4 (0,1–0,6)	до 0,05
Ферритин мкг/л	359	20-250
АСТ, Ед/л	44 (30–55)	5–31
АЛТ, Ед/л	38 (20–48)	5–31
Сывороточный уровень ферритина, нг/мл	802 (455–1390)	15–160
Сывороточный уровень витамина D, нг/мл	14 (9–25)	25–80

*Примечание: даны средние значения по группе*

У части пациентов регистрировался повышенный лейкоцитоз крови. В показателях реологии крови отмечали повышение D-димера, уровня ферритина на фоне массивной гиперфибриногенемии. Регистрировались повышенные белки острой фазы и выражались в повышенном ферритине, Т-тропонине и низких

значениях альбумина. Наиболее важным аспектом явился факт гиповитаминоза и дефицита витамина D практически у всех обследованных пациентов, который составил от 9 до 25 нг/мл, в среднем составляя 14 нг/мл. Также обращает внимание, что появляются косвенные признаки нарушения метаболизма в печени, что выражается повышенными уровнями печеночных ферментов.

Практически у всех обследованных пациентов имелась дыхательная недостаточность различной степени выраженности, что было обусловлено снижением показателя сатурации, составляя в среднем 87%. Большая часть больных имела ДН 3-4-й степени и поражение лёгочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). На фоне такого состояния и выраженной гипоксии, снижения насыщения крови кислородом у всех больных вторично снижалась фракция ФВ левого желудочка (до 54%) на фоне повышения давления в лёгочной артерии. По всей вероятности, речь идёт о быстром фиброзно-склеротическом процессе лёгких с формированием признаков хронического лёгочного сердца.

Вполне понятно, что такое состояние для пациентов с коморбидностью с АГ, ИБС и ХСН может оказаться фатальным. Хотя у обследованных нами пациентов не выявлены ЭхоКГ признаки перегрузки правых отделов сердца, но при этом частым спутником таких состояний были тромбозы различного размера в нижних конечностях 14 (28,0%).

Зависимость показателей от исходов заболевания показала, что среди умерших было больше мужчин. Так, летальность из общего количества обследованных пациентов за год с тяжелым течением постковидного периода и развитием осложнений составила 23 (3,7%) пациента, среди которых было 15 мужчин и 8 женщин. Среди умерших большая часть пациентов была в старших возрастных группах, более 70 лет ( $73,0 \pm 1,2$ ). Сравнительный анализ лабораторно-биохимических показателей умерших пациентов, с аналогичным числом выписанных регистрирует выраженную лимфопению и высокий уровень D-димера, глюкозы и прокальцитонина. Это обстоятельство может свидетельствовать о присоединении бактериальной и грибковой флоры.

Высокие показатели тропонина на фоне длительно протекающего дефицита витамина Д могут свидетельствовать об угнетении иммунного ответа и большей вероятности формирования жизнеугрожающих осложнений у умерших пациентов (таблица 5.9).

**Таблица 5.9.- Сравнительные данные по исходам заболевания**

Показатель	Выписанные, <i>n</i> =27	Умершие, <i>n</i> =23	<i>p</i>
Возраст, лет	62±1,5	73,0±1,2	0,003*
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,1 (25,0–30,4)	28,8 (26,5–31,5)	0,747
Мужской пол, <i>n</i> (%)	10 (20,0)	15 (30,0)	0,021*
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1,1 (0,8–1,1)	0,8 (0,5–1,0)	0,023*
D-димер, мкг/мл	450 (370–900)	1150 (770–1200)	0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,1–7,2)	7,3 (6,6–9,9)	0,004*
Альбумин, г/л	38,0±4,5	33,0±2,5	0,050
Тропонин Т, пг/мл	11,4 (6,2–23,2)	31,0 (19,2–78,0)	0,009*
Креатинин, мкмоль/л	86 (73–110)	99 (82–147)	0,055
Прокальцитонин, нг/мл	0,174 (0,071–0,294)	0,380 (0,164–1,101)	0,019*
Витамин D, нг/мл	13,5 (10,0–16,2)	9 (7,4–11,5)	0,005*
SpO <sub>2</sub> при поступлении, %	88 (86–90)	86 (83–88)	0,057
ФВЛЖ, %	57 (55–58)	55 (51–56)	0,019*
ДЛАСист., мм.рт.ст.	35 (29–38)	40 (30–47)	0,045*

Примечание:\*—*p*<0,05

Следовательно, «клинический портрет» тяжелого пациента в постковидный период выглядит следующим образом: чаще это пожилой возраст, выраженная дыхательная недостаточность 3-4 степени, повышенный индекс массы тела более 27 кг/м<sup>2</sup>. У таких пациентов наиболее часто встречается сопутствующая патология, особенно сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ, сахарный диабет). На до госпитальном этапе большинство таких пациентов не соблюдают режим лечения, предписанный врачом, нередко приходят к самолечению или симптоматической терапии. Со стороны гематологических отклонений

практически у всех пациентов регистрируется лимфоцитопения, указывающая на угнетение иммунного ответа в ответ на поступление в организм вируса SARS-CoV-2. Нередко спутником таких состояний является опосредованное повышение лейкоцитов, что свидетельствует о присоединении бактериальной флоры. Зачастую у таких пациентов высеиваются стафилококки и стрептококки, причём способные коагулировать маннит и плазму.

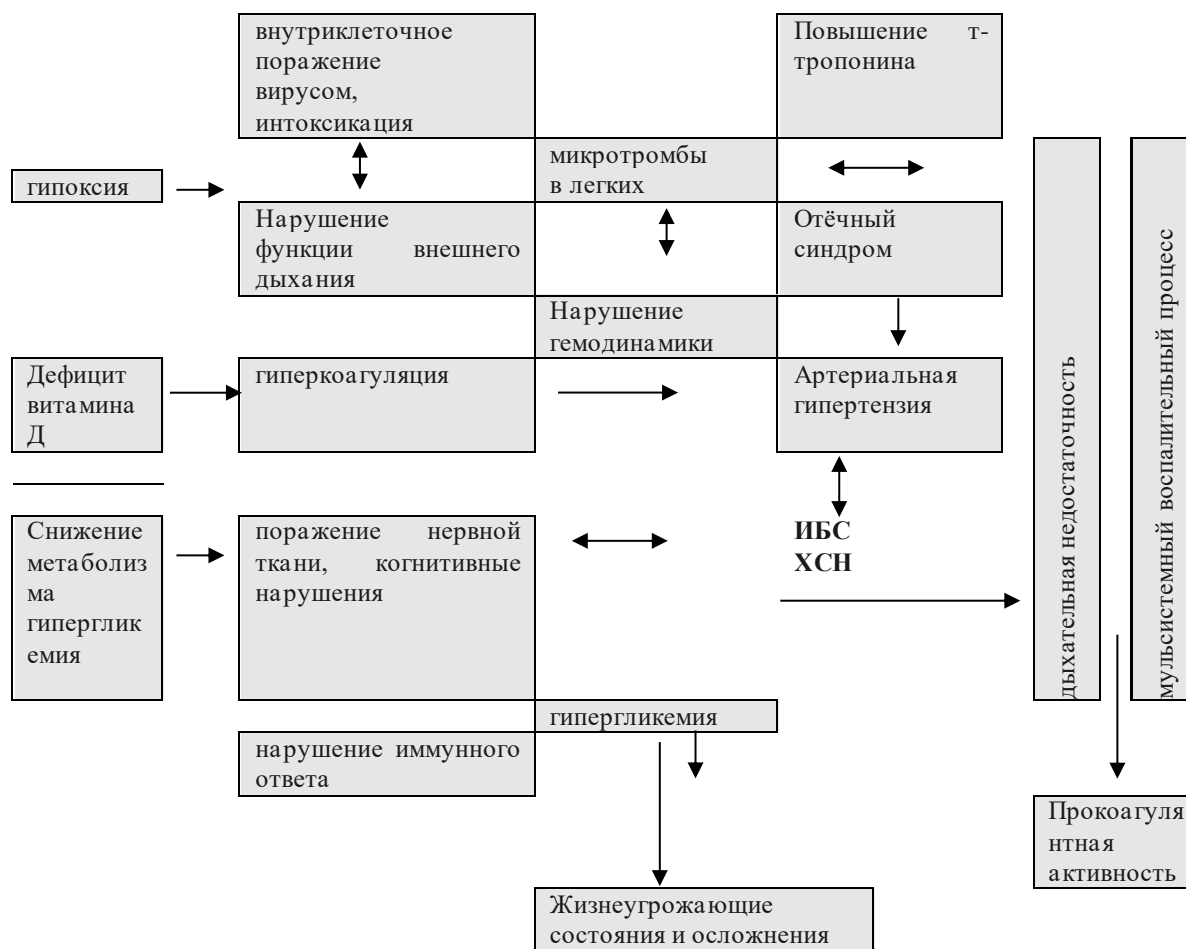
Это обстоятельство еще раз подчеркивает высокую вирулентность бактериальной флоры. Нередко в бактериологических анализах мокроты наблюдается рост грибковой флоры, указывающий на имеющиеся хронические заболевания лёгких. Причём грибковая микрофлора представлена дрожжевыми и плесневыми грибами. Это усугубляет не только дыхательную недостаточность, но и способствует более выраженному угнетению иммунной системы. Не последнее место надо отвести в патогенезе формирования дыхательной недостаточности повышенным показателям реологии крови, сменяющимся в сторону гиперкоагуляции. Свидетельством тому часто являются повышенные уровни Д-димера и белка острой фазы – ферритина, превышающие референсные значения в десятки раз. Вся клиническая картина усугубляется гиповитаминозом витамина Д, или его полным дефицитом. Кроме того, гиперкоагуляционный синдром способен и вызывает тромбоз не только вен нижних конечностей, но микроциркуляторного русла системы малого круга кровообращения. Косвенным признаком мы можем считать повышенные цифры ДЛА, хотя прижизненно этот факт доказать невозможно. Особого внимания заслуживает у обследованных нами пациентов гипергликемия, которая может формироваться не только у пациентов с сахарным диабетом, но и первично на фоне основного заболевания. Так, повышенный уровень сахара крови усугубляет гиперкоагуляцию, усиливает дыхательную недостаточность и, как правило, снижает эффективность проводимой терапии. Как указывалось ранее, нами обнаружен у всех пациентов дефицит витамина Д, тогда как его недостаток может быть основной причиной многих метаболических нарушений. В первую очередь снижение клеточного и гуморального

иммунитета, уменьшение выработки антимикробных пептидов и антиоксидантов, а также противовоспалительных цитокинов. Кроме того, надо указать ведущую роль витамина D в системе гемостаза. На стадии разгара заболевания достоверно регистрируется снижение фракции выброса ЛЖ на фоне повышенных показателей Т-тропонина. Следовательно, нарушение гемодинамики сопровождается повреждением кардиомиоцитов, что обусловлено гипертермией, высокой лихорадкой и вирусной интоксикацией. Еще более важным подтверждением полиорганной недостаточности являются повышенные уровни С-реактивного белка (причём во многом раз) на фоне повышения прокальцитонина, что можно расценивать как мультисистемное воспаление и риск формирования опасных осложнений.

Таким образом, лечение пациентов с тяжелым постковидным синдромом в тяжёлом состоянии является крайне сложной задачей, поскольку вовлечено в патологический процесс множество органов и систем. Если клинический портрет тяжёлого больного во всех странах мира схож, то остаются загадкой меры патогенетической терапии, которые не всегда всем пациентам приносят облегчение. В этой связи летальность остаётся высокой. Результаты позволили нам установить ряд предикторов тяжести течения пневмонии, среди которых на первый план выступает возрастная категория старше 70 лет. Из лабораторных неблагоприятных факторов нами установлены: что мужской пол, лимфоцитопения менее  $0,8 \times 10^9/\text{л}$ ; повышенные уровни D-димера более 550 мкг/мл, прокальцитонина более 0,380 нг/мл, повышенный уровень глюкозы более 9,2 ммоль/л также являются сугубо неблагоприятными факторами риска. Нередко у обследованных пациентов имелись признаки повреждения миокарда, что подтверждалось повышением уровня Т-тропонина более 22 пг/мл, а также расширением полостей сердца и коронарных артерий по данным ЭхоКГ.

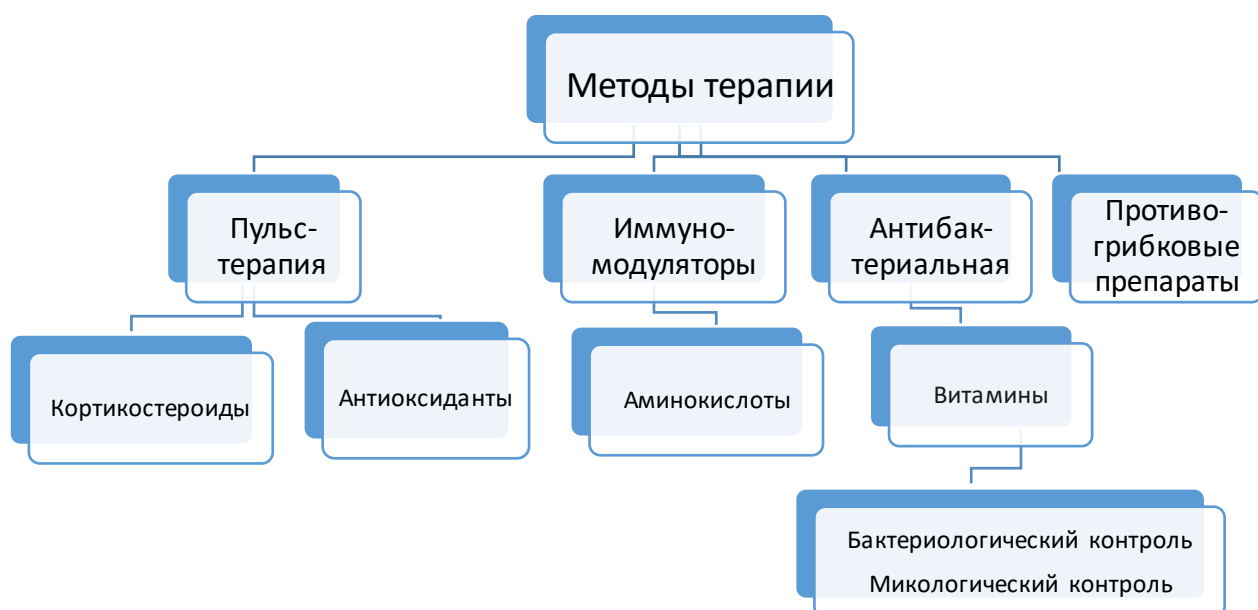
У скончавшихся пациентов наиболее часто выявлялись лабораторно-клинические признаки септического состояния или выраженной бактериальной и грибковой флоры в легочной ткани, на фоне минимальных значений

витамина D (менее 7,5 нг/мл). Многие из этих факторов являются модифицированными при своевременном обращении на них внимания и помогут снизить летальность во много раз. На основе выявленных нарушений в лабораторно-биохимических анализах нами разработана схема патогенетических изменений, на которые необходимо обратить внимание при разработке методов лечения (рисунок 5.7.).



**Рисунок 5.7.- Патогенетические звенья нарушений в организме, способствующие формированию постковидных осложнений.**

Также нами разработана обоснованная схема принципов лечения больных с постковидным синдромом (рисунок 5.8.).



**Рисунок 5.8.- Методы комплексной терапии пациентов с тяжёлыми формами постковидного синдрома**

## **5.2. Алгоритм тактики ведения пациентов в постковидном периоде и анализ возможных клинических трудностей**

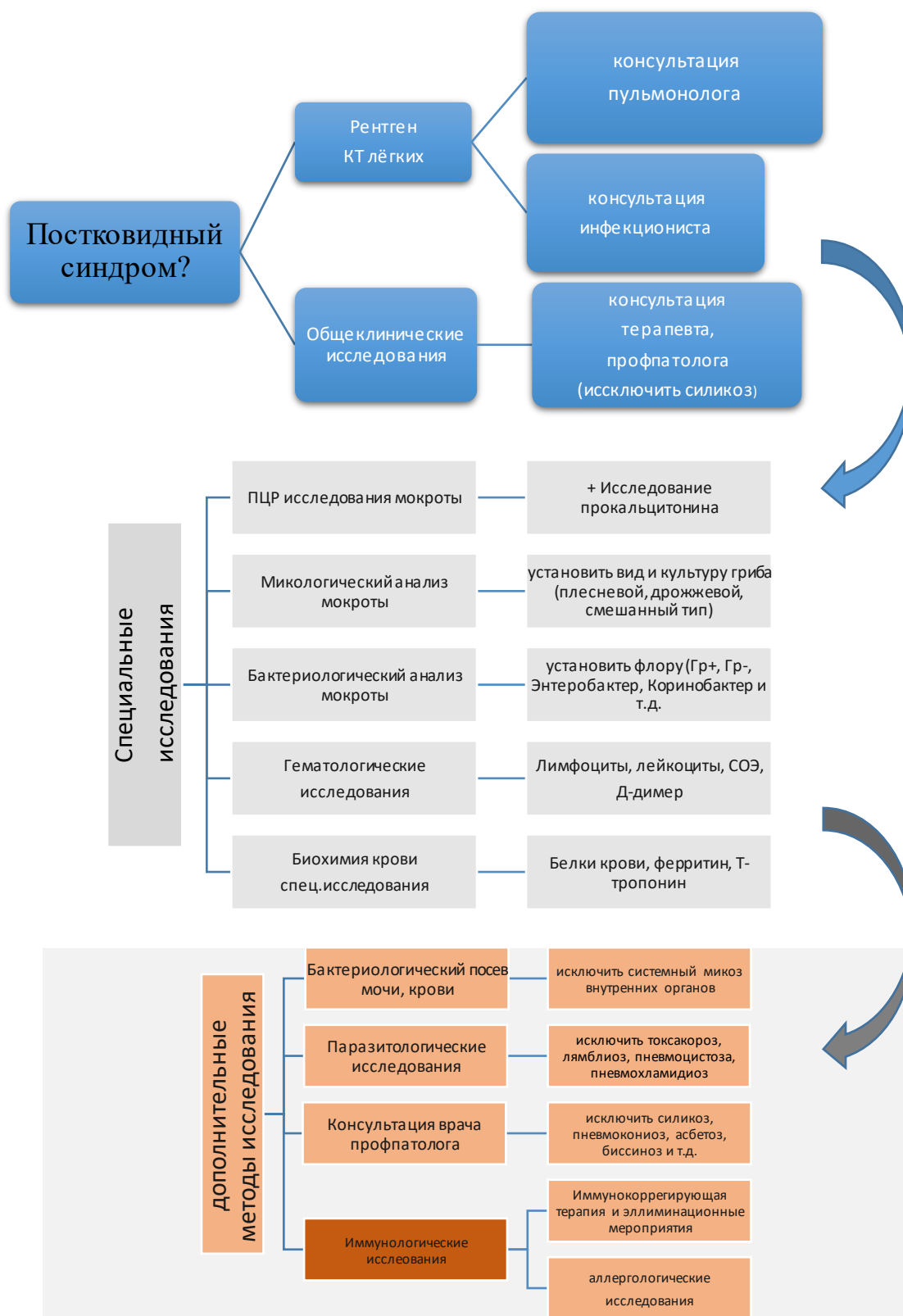
Повсеместное распространение вируса по земному шару наводит панику и страх на людей по сегодняшний день. В тоже время получить ответ на самый частый вопрос населения: «Когда закончится пандемия», не представляется возможным. Для медицинской общественности вполне понятно, что ответ предполагается во времени, когда всё население мира получит популяционный и коллективный иммунитет к SARS CoV-2. Известным и доказанным остаётся тот факт, что, когда организм будет способен полностью к нейтрализации чужеродного вируса, то пандемия будет минимальна. Однако на сегодняшний день нет эффективных мер борьбы с данным вирусом, поскольку он постоянно трансформируется, выступая в виде новых штаммов. В этой связи остаётся единственным эффективным методом борьбы – профилактика, знание патогенетических особенностей его поведения в различных регионах мира, а также изыскание эффективных препаратов, основанных на доказательной базе. В этой связи на основе полученных сведений, результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследования нами разработаны рекомендации и меры профилактики против вируса, адаптированные к



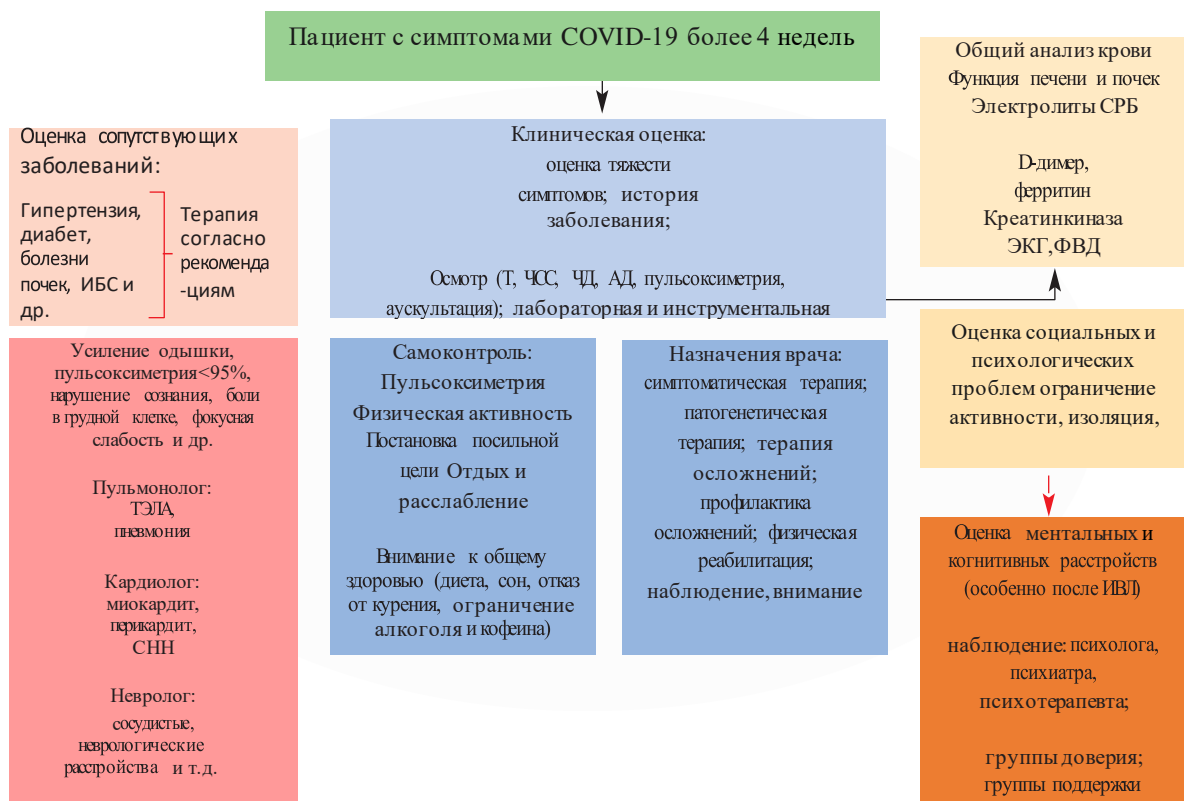
условиям Республики Таджикистан. На первом этапе нами проведён анализ и интерпретация лабораторных результатов клинических историй болезней пациентов, перенесших тяжелые и среднетяжелые формы полисегментарной вирусной пневмонии. Результаты годового анализа и наблюдения за пациентами в постковидный период позволяют нам сегодня уверенно констатировать трудности в практическом лечении пациентов:

- ✓ Наиболее важным в лечении оказалось назначение антибактериальных препаратов необоснованно, в самых высоких дозировках. Так, такое обстоятельство в будущем приведёт к формированию «бактерий-монстров» резистентных практически ко всем антибиотикам. Более того по сегодняшний день мы наблюдаем пациентов с колитами, вызванными назначением меропенема в дозе до 6-7 г/сутки;
- ✓ Формирование непобедимых патогенных плесневых и дрожжевых ассоциаций-грибов. По сегодняшний день не существует эффективных препаратов в лечении плесневых грибов, тогда как после ковидной инфекции число таких пациентов увеличилось;
- ✓ Зачастую многие практические врачи назначали препараты подавляющие иммунитет. Вполне понятно, что гиперреакция иммунной системы способна убивать организм. Однако для более целесообразным является использование кортикостероидов или нового поколения иммуносупрессоров на основе моноклональных антител. Слишком раннее назначение иммуносупрессивных препаратов или, наоборот, их применение в слишком поздние сроки может способствовать ухудшению состояния;
- ✓ Самолечение или назначение терапии врачами другого профиля, тогда как на фоне неадекватной терапии формируется иммуносупрессивное состояние и пациент после лечения от COVID-19 начинает страдать грибковыми заболеваниями и другими инфекциями. Повсеместное и неадекватное применение кортистероидов. Необоснованность зачастую приводила от обострения и появления грибов до дебюта сахарного диабета;
- ✓ Неправильное дозирование и отмена гормонов;

- ✓ Нет учёта сопутствующей патологии и более того практические врачи отменяли поддерживающие дозы препаратов для лечения АГ, ИБС.
- ✓ Бесконтрольное применение антикоагулянтов. Нет учёта ПТВ, ТВ, фибриногена и показателей свёртывания крови;
- ✓ Нет единого алгоритма обследования. В этой связи нами предложен единый алгоритм диагностики и тактики ведения пациентов (рисунок 5.8.-5.9)
- ✓ Без выделения бактерий, вида и возбудителя, назначались антибактериальные и противогрибковые препараты. Тогда как современные лабораторные службы республики хорошо владеют методиками бактериального посева и выделения бактерий и грибов с учётом чувствительности;
- ✓ Редко применяется исследование прокальцитонина, тогда как именно он обосновывает назначение антибиотиков и позволяет предупредить появление такого грозного осложнения как септический шок;
- ✓ Массивная инфузионная терапия различными растворами зачастую приводила к перегрузке не только системы кровообращения, но и дыхательной системы. Так, при выраженной гипоксемии нередко приводило к отёку лёгких. Как доподлинно известно, что для проникновения SARS-CoV-2 вирус использует рецептор АПФ-2. Так, по этой причине, многими врачами были отменены препараты ИАПФ. Однако доказательной базы ухудшения, блокирования или ингибирования этого рецептора не существует по сегодняшний день. В этой связи нет оснований и для отмены этих препаратов. Основываясь на данных литературы и результатах собственных исследований и наблюдений, нами разработан алгоритм тактики ведения пациентов с подозрением на ковидную инфекцию (рисунок 5.9.) и алгоритм профилактики осложнений в постковидном периоде (рисунок 5.10.).



**Рисунок 5.9.- Алгоритм диагностических мероприятий больных с подозрением на вирусную пневмонию**



**Рисунок 5.10.- Алгоритм профилактики осложнений в постковидном периоде**

## ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования

Появление нового вида коронавируса показало неготовность к противостоянию вирусу со стороны медиков, что для населения всего мира стало настоящим испытанием [60, 61]. Стремительная заболеваемость и высокая летальность до настоящего времени наводят панику и страх на население всего мира. Для выздоровевших пациентов и для медиков стало понятно, что переболев новым видом вируса, у пациентов проблемы не заканчиваются. На практике оказалось, что постковидный синдром существует и причём сроки, указанные в литературе, не совпадают с реальностью и его осложнения представляют большую опасность даже спустя 5-6 месяцев. Среди множества жалоб обследованных нами 615 пациентов в годовой период показано, что пациенты предъявляют самые различные жалобы со стороны всех органов и систем. Так, нами выявлена патология сердца, мозга, кишечника, почек, кожи, неврологические расстройства и многие другие. В этой связи возникает только единственная мысль о необходимости создания реабилитационных центров. На основе результатов анкетирования и обследования наших пациентов в постковидном периоде мы можем утверждать, что в первую очередь состояние после ковидной инфекции укладывается и напоминает клиническую картину вторичных иммунодефицитных состояний. Большинство авторов, аналогично нашим исследованиям отмечали полиорганность поражения [1, 28]. В наших исследованиях отмечены жалобы со стороны большинства систем организма. Жалобы наших пациентов затрагивали нарушения со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, костно-мышечной системы и др. Нередко нами наблюдались пациенты с патологией лор-органов, аллергическими процессами, нарушениями памяти, снижением остроты зрения, составляя 186 (30,2%), одышка 213 (34,6%). Изменения со стороны неврологической симптоматики нередко укладывались в такие симптомы как головокружение 122 (19,8%), головную боль 214 (34,7%), мышечную боль - 87 (14,4%), усталость - 238 (38,6%), нервозность 144 (23,4%), плохой сон - 171

(27,8%), депрессивные состояния - 133 (21,6%), нарушение памяти - 196 (31,8%). Лихорадку и боль в суставах отмечали 94 (15,2%) и 138 (22,4%) пациентов, выпадение волос и даже повышение уровня сахара в крови. Сведения по вопросам сроков постковидного периода совпадают с литературными данными, поскольку данные симптомы наблюдали практически все практические врачи мира, которые также регистрировали постковидные жалобы до 12 месяцев [108, 104, 97]. Более того, часть авторов описывает частые случаи массового поражения психики пациентов в виде различных расстройств [17, 105]. Данные показатели могут быть занижены по сравнению со многими азиатскими странами по объективным причинам, таким как поздняя госпитализация, лечение на дому, а также в виду отсутствия регистрации симптомов в начальном периоде пандемии. Более того, надо отметить, что штаммы, выделенные в Ухане и других регионах Китая, были более нейротропными. Следовательно, вирус попадает через обонятельные нервы и напрямую имеет нейротропное влияние на головной мозг, гипоталамус. Аналогичные жалобы предъявляли пациенты многих стран мира, перенесшие вирусную атаку. В данном плане авторы многих статей не сходятся во мнении о сроках постковидного периода и клинической картине [101, 107]. Анализ литературных источников показал, что клиническая картина в разных странах имела сходную картину с приоритетами по различным симптомам [33, 34]. Так, по нашим данным, эти сроки регистрировались в период до года. Так, например, китайские коллеги регистрируют постковидные симптомы по сегодняшний день. Можем полагать, что вирус остаётся в организме, т.е. вирусная персистенция характерна для многих пациентов.

Учитывая разнонаправленность жалоб у всех обследованных нами пациентов, были распределены на три группы соответственно системам поражения. Основные группы пациентов составили больные с жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы - 1 группа - 129 (20,0%); 2-ю группу составили пациенты с патологией дыхательной системы; 3-ю группу 84 (13,6%) составили пациенты с неврологическими, психическими и аллергическими

расстройствами. Такое распределение помогло нам правильно выбрать методику исследований и распределить полученные результаты.

В первой группе возрастной состав составил преимущественно 67,5+1,5 лет, что коррелирует с мировыми данными. Именно у лиц пожилого и старческого возраста многие авторы регистрировали большинство летальных случаев и осложнений в постковидном периоде. Исследования сердечно-сосудистой системы позволили нам выделить настораживающие изменения в виде ишемических процессов, гипертрофии миокарда левого желудочка, а также признаков перегрузки правых отделов сердца. У 11 пациентов неизбежные фиброзные изменения в лёгких способствуют повышенному давлению в малом круге кровообращения и последовательно нагрузке на правый желудочек миокарда. Таким образом, нарушения ритма и проводимости миокарда регистрировались у 95 (15,4%) обратившихся пациентов за год. Как показали результаты анализа ЭКГ наиболее часто регистрировалась синусовая тахикардия, экстрасистолии различного происхождения, а также нарушения сердечного ритма по типу нарушения синусового ритма и временами выпадения комплекса QRS, атрио-вентрикулярной проводимости. Так, синдром  $SV_1 \pm RV_5 > 35$  мм, указывающий на гипертрофию или признаки перегрузки левых отделов сердца, встречался у 46 пациентов. Признаки ишемических процессов в миокарде регистрировались у 38 (6,1%) от общего числа обследованных. Нарушения ритма сердца наблюдались у 88 (14,3%) пациентов из 129, выявленных с патологией сердечно-сосудистой системы, и пациентов старших возрастных групп (старше 50 лет) у которых часто диагностировалось повышение артериального давления - у 46 пациентов (7,4%), ГБ I ст. – 26 (4,2%) и ГБ II ст – 20 пациентов (3,2%). Диагноз ИБС установлен у 38 (6,1%) пациентов, среди которых стенокардия напряжения I функционального класса диагностирована у 24 (3,9%) пациентов, II-го функционального класса – 14 пациентов (2,2%). Надо согласиться с мнениями авторов, что токсическое действие вируса на сердце является не только прямым, но опосредованным через нервную и эндокринную систему, посредством нейrogормонов [11].

Литературные сведения, появившиеся во время пандемии, доподлинно установили факт того, что вирус имеет способность к размножению в эндотелии сосудов, тем самым вызывая микротромбозы в сосудах и органах [90]. На практике мы видим последствия клинической картины данных изменений. Обращают внимание повышенные показатели Д-димера, а также тромбинового времени с ферритином, что может косвенно указывать на повышение реологических свойств крови в сторону гиперагрегационного синдрома. В нашей республике в сравнение с данными средней полосы РФ показатели реологии были незначительно меньше, хотя коморбидность с другими заболеваниями была значительно выше [41, 44]. Результаты клинических и лабораторных особенностей свидетельствуют о том, что некоторые изменения и особенности могут сохраняться в течение длительного времени и наиболее часто затрагивают изменения в дыхательной системе, кроветворной системы. Так, обращает внимание повышенный лейкоцитоз крови  $12,8 \cdot 10^9/\text{л}$ , повышенный уровень патологического С-реактивного белка, который сохраняется повышенным во всех группах пациентов и особенно имеющих патологические изменения в лёгких до 204,3 мг/л, повышенный уровень ферритина до 416,0 нг/мл, а также Д-димера до 1010. Помимо данных особенностей нами замечены некоторые изменения в уровне прокальцитонина, повышенного уровня сахара крови, а также у пациентов с патологией почек выраженная гипонатриемия. Со стороны свёртывающей системы крови характерны изменения, которые не являются характерными для острой формы ковидной инфекции, но наиболее часто являются следствием перенесённой инфекции. К таким изменениям мы можем отнести протромбиновое время (ПТВ) 21,4 (норма 9,7–11,8 с), протромбиновый индекс (ПТИ) 124,2% (78,1–123,3%), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) до 29,1 сек., повышенный уровень фибриногена сохраняется до 5,4 г/л.

В литературных источниках все больше публикаций о клинической значимости гиперагрегационного синдрома. Так, как показали результаты наших исследований, это подтверждается лабораторно и клинически. В части



исследований указывается на патогенетический вклад дыхательной недостаточности и гипоксии на состояние гиперкоагуляции, усиливая тромбозы микроциркуляторного русла малого круга [57, 83]. В данном плане мы понимаем, что прижизненная диагностика таких состояний невозможна, однако в наших исследованиях мы регистрируем увеличение давления в лёгочной артерии до 40 мм рт ст, что регистрируется и другими авторами [58].

Клиническая ситуация усугубляется сопутствующей патологией такой как системные воспалительные процессы в организме, сосудистые расстройства, ИБС, АГ, сахарный диабет и многие другие. В этом плане не последнее место у наших пациентов имела микрофлора лёгких. Установлен выраженный и достоверный рост 5 видов дрожжевых грибов, а также 3-х видов плесневых грибов. В общем количестве было высеино 94 культуры грибов, из которых 89 (94,6%) составила микрофлора, выращенная дрожжевыми видами грибов. Общий микологический спектр выращенных культур был представлен 5 культурами грибов рода *Aspergillus* 5 (5,4%), в общем количестве составляя 94 культуры грибов. Смешанные культуры и микст-инфекция в питательных средах не подсчитывались, поскольку были представлены различными колониями бактериальной и грибковой флоры. Так, общее количество ассоциации смешанной флоры и микст-инфекции составили 21 культуру (22,4%). Причём у данного контингента пациентов наиболее часто высеивается рост плесневых форм грибов типа *Aspergillus flavus* 3 (3,2%). Также наблюдался единичный рост *Aspergillus niger* и *Mucor*. Опыт работы с пациентами, имеющими положительный рост грибов, позволяет утверждать о длительном и хроническом течении основного заболевания и продолжительном присутствии грибов в организме. В аэробных условиях стандартного культивирования было выращено в общем количестве 194 культур различных бактериальных микроорганизмов. Наиболее частыми представителями бактериальной флоры оказались микроорганизмы, стафилококки и стрептококки, соответственно составляя (37,1 и 13,4%) от общего количества микроорганизмов. Грамотрицательная флора обследованных пациентов была представлена

массивным ростом кишечной палочки, протей, синегнойной палочки и другими микроорганизмами. Среди энтеробактерий преобладает кишечная палочка: 5 штаммов из мокроты (2,5%), синегнойная палочка 1 (0,5%) и 2 (1,9%) штамма, соответственно. По всей вероятности речь идёт не только о вирусной пневмонии, но и об активации бактериальной флоры посредством снижения иммунитета и других факторов [109]. В частности бактериальная флора наиболее часто представлена полимикробностью с приоритетом в сторону грамполо-жительных типов стафилококка и стрептококка. Необходимо также отметить, что большая часть стафилококков и стрептококков по патогенности имеют высшую степень, что подтверждается способностью ферментировать манит и коагулировать плазму. В этой связи для практического врача возникает необходимость и обоснование применения антибактериальной терапии. В этой связи хотелось бы обратить внимание на необходимость исследования прокальцитонина. Этот вид исследования в различных странах мира проводился с первых дней поступления пациента в клинику. На наш взгляд, это исследование также является необходимым для пациентов Таджикистана, поскольку сопутствующая инфекция и грибковая флора в республике распространены повсеместно, много больных с хронической патологией лёгких. В тоже время выделенные штаммы от пациентов с COVID-19 обладают высокой устойчивостью к антибиотикам и их комбинациям. В данном плане необходимо согласиться с мнениями авторов по всему миру о том, что селекция ассоциаций грибов и бактерий в будущем может привести к формированию новых видов возбудителей пневмоний, пневмонитов, атипичных форм бронхиальной обструкции и т.д. [2, 27, 82, 99]. Многие авторы сходятся во мнении, что фиброзные процессы, обусловленные вирусным поражением, в последствии усиливаются под воздействием инфекционных агентов, вызывая нарушения вентиляционной способности лёгких на долгие годы. Так, в развитых странах мира исследователями отмечено нарушение вентиляции по рестрективному типу [35]. В этом плане хотелось бы отметить, что для нарушения такого типа необходимы годы, тогда как у наших пациентов он

формируется в месячный период. Это обстоятельство авторы объясняют прогрессирующим фиброзом и склерозом с развитием общего пневмосклероза. Наши исследования также показали аналогичные нарушения и выявили понижение показателя ФЖЕЛ, который составил  $77,1 \pm 2,0\%$ . Пониженные показатели от должных величин указывают на прогрессирующий процесс фиброзирование лёгочной ткани и установление стойкой дыхательной недостаточности, которая может на первых этапах не проявляться. Однако при этом обращает внимание, что показатель ОФВ<sub>1</sub> остаётся в пределах нормы и незначительно снижен в среднем, и составляет  $82,5 \pm 11,2\%$ . При сравнении с группами до и после года достоверное снижение регистрируется у пациентов с длительностью одышки и других респираторных заболеваний, что составляет соответственно  $84,5 \pm 21,3$  и  $80,8 \pm 21,6\%$ . В тоже время соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ повышается до  $80,1 \pm 7,2$ , что может свидетельствовать о большей степени рестриктивных нарушений у обследованных пациентов. Так, снижение ФЖЕЛ регистрируется у 141 (22,9%), а ОФВ<sub>1</sub> – у 90 (14,6%) пациентов. Общей тенденцией для всех пациентов было достоверное снижение ОЕЛ и ЖЕЛ, что может свидетельствовать о снижении вентиляционной способности лёгких, особенно при поражении лёгких более 50%. На наш взгляд, эти изменения могут быть обусловлены морфологическими изменениями в интерстициальной ткани, которые сводятся к нарушениям в эндотелии капилляров и альвеолярном эпителии на фоне микротромбозов в лёгочной ткани. Это и объясняет рентгенологическую картину, где происходит чередование зон фиброза с нормальной тканью лёгких. К такому же мнению пришли патологоанатомические исследования, проведённые во многих странах мира [48]. Однако в наших исследованиях присутствуют пациенты, у которых регистрируются и смешанные нарушения вентиляции на фоне обструктивных нарушений, что может подтверждать наличие эмфиземы, бронхиальной астмы и других неспецифических заболеваний лёгких до появления вирусной пневмонии. Во всех случаях многие авторы считают предельные нарушения вентиляции прогнозом летальности [71].

В данном аспекте уместно привести данные томографии, которые были у всех пациентов во всех регионах земного шара идентичными. В этом плане Таджикистан не является исключением и у наших пациентов также визуализировались распространённые помутнения в виде «матового стекла», размытые междольковые и септальные разрастания и утолщения, утолщение прилегающей плевры. При этом надо отметить, что характер появления таких изменений и сроки различны у всех пациентов. Наши коллеги из РФ отмечали появления развёрнутой рентгенологической картины уже на 3-4 день, у наших пациентов рентгенологическая картина проявлялась на 6-7 день заболевания, тогда как у китайских коллег на 10 день заболевания. С клинической точки зрения КТ мы не можем считать специфичным признаком, поскольку аналогичная картина КТ может сопровождать и другие поражения лёгких (биссиноз, пневмокониоз, силикоз, аспергилёз лёгких). Несмотря на сложное переплетение иммунологических реакций с воспалительными процессами и биохимическими нарушениями, научные исследования остаются малоизученными и спорными [3,4,5,7,16,17]. В этой связи нами проведен анализ иммунологического ответа у 20 пациентов с тяжелым постковидным синдромом для выяснения основных нарушений в иммунном ответе. Результаты количественного состава иммуноглобулинов у обследованных пациентов показали высокую степень гуморального ответа, что выражается в сравнительно высоком уровне Ig M ( $2,2 \pm 0,11$  г/л). Если принимать во внимание, что у практически здоровых лиц также имелись высокие уровни Ig M, то можно говорить о непродолжительном контакте с вирусом. Со стороны Ig A регистрируется аналогичная тенденция увеличения до  $2,86 \pm 0,22$  г/л ( $p < 0,05$ ). Это обстоятельство можно расценивать как усиление иммунного ответа в виде антителобразования и высокой клеточной цитотоксичности вируса в результате продолжительного воздействия. В большей степени для практической медицины представляют интерес уровни IgG, поскольку именно они являются ответственными в формировании антител и иммунитета к ковидной инфекции после перенесённой вирусной пневмонии. Ig G в среднем у обследованных

пациентов составил  $13,5 \pm 0,4$ . Этот результат можно считать низким, что позволяет полагать отсутствие элиминации вируса из клеток, а также их токсинов. Однако, у части пациентов регистрировались высокие уровни IgG, достигающие более  $20,1 \pm 0,4$ . Следовательно, такие пациенты имеют стойкий сформировавшийся иммунитет после вирусной атаки. В общем, расценивая ситуацию с уровнем иммуноглобулинов, можно говорить о формировании состояния иммунодефицита на фоне вирусной инфекции. Это обстоятельство позволяет в практической медицине применение иммуномодуляторов. Проведённые исследования иммунологического ответа в постковидном периоде у пациентов позволяют выявить стойкие изменения со стороны иммунного ответа и особенно в Т- и В-клеточных звеньях иммунитета. Так, у большинства обследованных пациентов регистрируется повышенный уровень лейкоцитоза, на фоне выраженной лимфопении (до  $0,8$  нг/л), а также изменения со стороны субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Выраженное снижение в периферической крови абсолютного и процентного уровня CD<sub>3</sub>- и CD<sub>8</sub>-лимфоцитов может быть связано в перераспределением клеток из крови в ткани на фоне воспалительного процесса. Такого же мнения придерживается большинство авторов, которые также выявили повышенные уровни в периферической крови CD<sub>20+</sub>-клеток-, как ответную реакцию гуморального иммунитета. Подводя итог иммунологическим нарушениям, надо отметить, что иммунная система организма с первых дней инфицирования отзывается ответными реакциями, которые зачастую могут являться недостаточными, что во многом обуславливает длительную персистенцию вируса в организме и постковидные симптомы. Так, результаты наших исследований коррелируют с данными большинства авторов о том, что сохраняющиеся лимфопения, CD<sub>4</sub>+ Т-клеток, CD<sub>8</sub>+ Т-клеток на фоне активации Т-лимфоцитов могут быть предвестниками длительного постковидного периода, а во время разгара заболевания риском длительно протекающего заболевания. Наши исследования сходны с рядом исследований по наиболее частому признаку, как лимфопения, представленному в предыдущих работах [108, 199]. Однако, необходимо

отметить, что лимфопения является характерным признаком тяжелого течения заболевания [91]. Также как и множество авторов мы не можем назвать причины лимфоцитопении у тяжелых больных, что требует фундаментальных исследований. С другой стороны утверждаем, что лимфоциты экспрессируют лишь небольшое количество АПФ – рецептора входа как SARS-CoV-2 [12, 16]. Если принимать во внимание, что геном вируса очень редко выявляется в крови (даже у больных с подтвержденным диагнозом ПЦР), то можем уверенно сказать, что лимфоцитопения никак не обусловлена вирусом SARS-CoV-2. Для практической медицины должно быть настораживающим фактом снижение уровня CD4+ Т-лимфоцитов, что связано с высоким риском присоединения оппортунистических инфекций. Важным аспектом иммунологического ответа большинства пациентов является то, что на фоне снижения абсолютного числа CD8+ Т-лимфоцитов, многие авторы регистрируют гиперактивность этих клеток, экспрессию ингибиторных молекул Т-клеток и множества цитотоксичных гранул. Это обстоятельство больше напоминает иммунологическую картину септических состояний, малярию и Q-лихорадку [24, 25]. Следовательно, вопросы иммунологии при ковидной инфекции остаются малозученными и спорными.

Аспекты лечения можно разделить на два этапа - 1-й стационарный и 2-й лечение осложнений, который проводился в наших исследованиях. Первый этап направлен на сокращение количества вирусов в клетках, а второй - лечение осложнений, что направлено на коррекцию патогенетических изменений в лабораторно-биохимических процессах. Во многих клиниках мира этиотропная терапия с первых дней включала назначение противовирусных препаратов, включающих препараты групп фавипиравир, интерферона лопинавир, ритонавир, умифеновир, ремдесивир, и другие [74, 91]. Однако, по результатам наших исследований, даже в I периоде регистрируется угнетение иммунной системы, что выражается в угнетении лимфоцитов и CD клеток. В этом плане, как и многие авторы, мы считаем, что лимфопения, снижение CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток на фоне активации Т-лимфоцитов являются прогностическим

критерием тяжелого течения инфекции и неблагоприятным прогностическим фактором [69].

На начальных стадиях манифестации вируса стимулирование иммунной системы может быть оправдано, но по мере формирования цитокинового шторма может вызвать негативное влияние на организм и даже убить его. По вопросам комбинированного применения противовирусных препаратов в литературе не найдено обоснованных научных подтверждений, тогда как комбинация гидроксихлорихина и азитромицина в значительной степени снижали вирусную активность. Однако в наших исследованиях лечения такими видами препаратов не было необходимости, поскольку пациенты поступали в неактивной фазы, а только с осложнениями от ковидной инфекции. Учитывая литературные сведения, нами в лечении на стационарном этапе применялись препараты типа антиоксидантов, витаминов, антикоагулянтов и других препаратов. Второй группой, часто назначаемых препаратов, нами применялись кортикостероиды, поскольку наши пациенты относились к крайне тяжелым. Обоснованность назначения метилпреднизолона, метипреда и дексаметазона высказывались также множеством клиницистов по всему миру. В литературных сведениях по сегодняшний день нет исследований по выявлению основного индуктора цитокинового криза. Однако назначение кортикостероидов оказывает эффект и по всей вероятности блокирует провоспалительные цитокины, тем самым снижая активность процесса [27]. Наши исследования показали аналогичность «клинического портрета» тяжелого пациента с постковидным синдромом с данными большинства авторов [33]. Так, схожесть портрета выглядит следующим образом: чаще это пожилой возраст, выраженная дыхательная недостаточность 3-4 степени, повышенный индекс массы тела более  $27 \text{ кг/м}^2$ . У таких пациентов наиболее часто встречается сопутствующая патология, особенно сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ, сахарный диабет). На до госпитальном этапе большинство таких пациентов не соблюдают режим лечения, предписанный врачом, нередко приходят к самолечению или симптоматической терапии. Со

стороны гематологических отклонений практически у всех пациентов регистрируется лимфоцитопения, указывающая на угнетение иммунного ответа в ответ на поступление в организм вируса SARS-CoV-2. Нередко спутником таких состояний является опосредованное повышение лейкоцитов, что свидетельствует о присоединении бактериальной флоры. Нередко в бактериологических анализах мокроты наблюдается рост бактериальной и грибковой флоры, указывающий на имеющиеся хронические заболевания лёгких. Это усугубляет не только дыхательную недостаточность, но и способствует более выраженному угнетению иммунной системы. Не последнее место надо отвести в патогенезе формирования дыхательной недостаточности повышенным показателям реологии крови, сменяющимся в сторону гиперкоагуляции. Свидетельством тому часто являются повышенные уровни Д-димера и белка острой фазы – ферритина, превышающие референсные значения в десятки раз. Вся клиническая картина усугубляется гиповитаминозом витамина Д, или его полным дефицитом. Кроме того гиперкоагуляционный синдром способен и вызывает тромбоз не только вен нижних конечностей, но микроциркуляторного русла системы малого круга кровообращения. Косвенным признаком мы можем считать повышенные цифры ДЛА, хотя прижизненно этот факт доказать невозможно. Особого внимания заслуживает у обследованных нами пациентов гипергликемия, которая может формироваться не только у пациентов с сахарным диабетом, но и первично на фоне основного заболевания. Так, повышенный уровень сахара крови усугубляет гиперкоагуляцию, усиливает дыхательную недостаточность и, как правило, снижает эффективность проводимой терапии. Как указывалось ранее, нами обнаружен у всех пациентов дефицит витамина Д, тогда как его недостаток может быть основной причиной многих метаболических нарушений. В первую очередь снижение клеточного и гуморального иммунитета, уменьшение выработки антимикробных пептидов и антиоксидантов, а также противовоспалительных цитокинов. Кроме того, надо указать ведущую роль витамина в системе гемостаза. На стадии разгара



заболевания достоверно регистрируется снижение фракции выброса ЛЖ на фоне повышенных показателей Т-тропонина. Следовательно, нарушение гемодинамики сопровождается повреждением кардиомиоцитов, что обусловлено гипертермией, высокой лихорадкой и вирусной интоксикацией. Еще более важным подтверждением полиорганной недостаточности являются повышенные уровни С-реактивного белка на фоне повышения прокальцитонина, что можно расценивать как мультисистемное воспаление и риск формирования цитокинового криза. У части наших обследованных пациентов выявлена повышенная гликемия, которая достигала более 15 ммоль/л в отделении реанимации. По мнению авторов, высокий уровень сахара является неблагоприятным прогностическим фактором, поскольку связан с гиперпродукцией цитокинов, нарушением эндотелия [150]. Так, состояние наших пациентов усугублялось гиповитаминозом витамина D, что согласно протоколам ведущих клиник мира, является риском летального исхода. За счет регуляции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов витамин D уменьшает «цитокиновый шторм» [43, 44]. Кроме этого, описано влияние витамина D на систему гемостаза и выявлена корреляция недостаточности витамина D с повышенным риском тромбозов [6].

Таким образом, лечение пациентов с постковидным синдромом и дыхательной недостаточностью является крайне сложной задачей, поскольку вовлечено в патологический процесс множество органов и систем. Если клинический портрет тяжёлого больного с полисегментарной пневмонией во всех странах мира схож, то остаются загадкой меры патогенетической терапии, которые не всегда всем пациентам приносят облегчение. В этой связи летальность остаётся высокой. В этой связи нами сделана попытка провести клинико-лабораторный анализ всех 50 пациентов, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации. Также задачей нашего стационарного этапа исследования является установка предикторов тяжести состояния, обусловленной вирусом SARS-CoV-2. Анализ проводился с помощью интерпретации лабораторно-клинических, анамнестических данных

50 крайне тяжёлых больных с дыхательной недостаточностью после вирусной пневмонии. Результаты позволили нам установить ряд предикторов тяжести формирования осложнений, среди которых на первый план выступает возрастная категория старше 70 лет. Из лабораторных неблагоприятных факторов можно выделить: мужской пол, лимфоцитопению менее  $0,8 \times 10^9/\text{л}$ , повышенные уровни D-димера более 550 мкг/мл, прокальцитонина более 0,6 нг/мл, повышенный уровень глюкозы более 9,2 ммоль/л, что также является сугубо неблагоприятными факторами риска. Нередко у обследованных пациентов имелись признаки повреждения миокарда, что подтверждалось повышением уровня Т-тропонина более 22 пг/мл, а также расширением полостей сердца и коронарных артерий по данным ЭхоКГ. Скончавшиеся пациенты за годовой период было 23 человека и у них наиболее часто выявлялись лабораторно-клинические признаки септического состояния или выраженной бактериальной и грибковой флоры в легочной ткани, на фоне минимальных значений витамина D (менее 7,5 нг/мл). Многие из этих факторов являются модифицируемыми при своевременном обращении на них внимания и помогут снизить летальность во много раз.

## Выводы

1. Постковидный синдром сохраняется до 12 месяцев и характеризуется формированием осложнений обусловленные гиперкоагуляционным, гипертензионным синдромами, формированием ишемических и дистрофических процессов в миокарде, нарушениями ритма сердца, нарушением вентиляции легких. Полиорганный характер поражения отражается на высокой частоте жалоб среди которых наиболее часто регистрируется одышка- у 213 (34,6%), кашель у 119 (19,3%), мокрота у 102 (16,5%), снижение остроты зрения у 186 (30,2%), аносмия у 74 (12,0%), дисгевзия у 112 (18,2%), приступы сердцебиения у 170 (27,6%), головокружение у 122 (19,8%), головная боль у 214 (34,7%), а также психо-неврологические, диспепсические расстройства, аллергические процессы [2-А, 5-А, 9-А].
2. У пациентов, перенесших тяжёлые формы полисегментарной вирусной пневмонии, регистрируется нарушение вентиляционной способности лёгких по рестриктивному типу у 121 (46,1%), по обструктивному типу у 46(17,5%), с выраженным снижением ФЖЕЛ до 79,2%, а десатурация менее 90% регистрируется у 48 (18,3%) пациентов. Основными изменениями со стороны биохимических показателей крови являются повышенные уровни фибриногена до 5,4г/л, СРБ до 204,3 мг/л, Д-димера до 240 мкг/л, ферритина до 416 нг/мл, ПТИ до 124,2% [3-А, 7-А].
3. Бактериологический анализ мокроты 102 пациентов представлен ростом высокопатогенных штаммов грамположительной флоры: стафилококка 72 (37,1%), пневмококка 26 (13,4%), стрептококка 24 (12,3%), грамотрицательной флоры клебсиелла 11 (5,6%), кишечной палочкой 5 (2,5%) и единичным ростом протей вульгарис и синегной палочки. Микологический анализ мокроты представлен 89 культурами дрожжевых грибов рода *Candida albicans* и 5 культурами плесневых грибов типа *Aspergillus* [4-А, 8-А].
4. Длительно протекающий постковидный синдром характеризуется снижением иммунологического ответа, что выражается лимфопенией, селективным снижением субпопуляционного типа CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-

клеток на фоне активации Т-лимфоцитов. Умеренная гиперглобулинемия IgM может быть расценена как ответная реакция иммунной системы на непродолжительный контакт с вирусом. Повышенный уровень IgG можно считать недостаточным для образования антител к вирусу на долгий период времени [1-А, 6-А, 10-А].

5. Клинический портрет тяжёлого больного с постковидной дыхательной недостаточностью и высоким риском летального исхода выглядит следующим образом: сочетание нескольких факторов риска, пожилой или старческий возраст (старше 65 лет), мужской пол, сопутствующая АГ или ИБС, гипергликемия (более 9,2 ммоль/л), повышенные в 3-4 раза уровни белков острой фазы (ферритин, С-реактивный белок), Д-димера (более 550 мкг/мл, прокальцитонин (более 0,9 нг/мл). Положительный эффект лечения пациентов, перенесших пневмонию, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обусловлен коррекцией гиперкоагуляционного синдрома на фоне антиоксидантов, аминокислот (аргинина), коррекции иммунного ответа [1-А, 2-А, 7-А].

## Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Пациентам в постковидный период рекомендуется комплексное обследование, включающее: гематологический анализ крови, витамин Д, бактериологический анализ мокроты и контроль за лекарственной чувствительностью, вирусологические, микологические и аллергологические исследования, проведение двухэтапной компьютерной томографии и цифровой рентгенографии лёгких (в первый и последующий месяцы).
2. Патогенетически обоснованным в тактике ведения пациентов в постковидном периоде является исследование иммунного ответа с определением Т-лимфоцитов и их субпопуляционного состава, иммуноглобулинов и повторного ПЦР-теста, а при иммунной недостаточности рекомендована коррекция иммуномодуляторами.
3. При наличии сопутствующей бактериальной флоры на фоне грибковой флоры пациентам рекомендуется исследование бактериологического пейзажа мокроты и назначение антибактериальной терапии с учётом определения чувствительности диско-диффузионным методом.
4. Обоснованием для назначения антибактериальных препаратов следует считать повышение уровня прокальцитонина более 0,5 нг/л. Лечение антибактериальными и противогрибковыми препаратами должно проводиться строго с учётом бактериологических исследований и контроля.
5. Полисегментарная вирусная пневмония способна первично вызывать сенсibilизацию организма, вторично обуславливая аллергические заболевания, тяжесть и длительность клинического течения постковидного периода. Это обстоятельство обосновывает применение антигистаминных препаратов и кортикостероидов.

## Список литературы

### Список использованных источников

1. Абдурахимов, А.А. Лечение и реабилитация больных после COVID-19, осложненного пневмофиброзом [Текст] / А.А. Абдурахимов, Б. Пирмахмад-зода, Н.С. Нурулхаков // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.12-13.
2. Аверьянов, А.В. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая COVID-19 [Текст] / А.В. Аверьянов, А.Г. Сотникова, В.Н. Лесняк // Клиническая практика.-2020.-№11(2).-С.26-39.
3. Азизова, Н.Н. Изменение периферической крови при заражении корона вирусом [Текст] / Н.Н. Азизова, Ш.Н. Шамсудинов // Здоровоохранение Таджикистана. -2021.-№4.-С.23-28.
4. Ахмеджанова, М.Ш. Влияние вируса COVID-19 на работу сердечно-сосудистой системы [Текст] / М.Ш. Ахмеджанова, М.М. Ахмедова // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.21-22.
5. Бобиева, Н.Х. Частота и структура осложнений коронавирусной инфекции у больных с хроническим гломерулонефритом [Текст] / Н.Х. Бобиева, Р.Дж. Джамолова, Дж.Т. Рахмонов // Материалы НПК «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.33-34.
6. Бычинин, М.В. Распространенность гиповитаминоза D у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии [Текст] / М.В. Бычинин, И.А. Мандель, Т.В. Клыпа // Клиническая практика.-2021.-№12(1).-С.25-32.
7. Вакцины "Гриппол" и "Инфлювак" - индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека [Текст] /

- Т.М. Соколова, [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-2014.-№5.-С.37-43.
8. Викулов, Г.Х. Клинико-иммунологические особенности COVID-19, ассоциированной с герпесвирусными инфекциями человека: алгоритмы ведения сочетанных инфекций [Текст] / Г.Х. Викулов, И.В. Орадовская // Инфекционные болезни.-2021.-№4.-С.79-90.
  9. Войтенков, В.Б. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов [Текст] / В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева // Клиническая практика.-2020.-№11(2).-С.81–86.
  10. Вологжанин, Д.А. Генетика COVID-19 [Текст] / Д.А. Вологжанин, А.С. Голота // Клиническая практика.-2021.-№12(1).-С.41-52.
  11. Воробьева, О.В. Острый инфаркт миокарда и коронавирусная инфекция (COVID-19) [Текст] / О.В. Воробьева, А.В. Ласточкин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2021.-Т.10.-№1.-С.93-97.
  12. Воронин, Г.В. Резистентность к антибиотикам у пациентов на фоне многократных интравитреальных инъекций [Текст] / Г.В. Воронин, М.В. Будзинская, М.Г. Страховская // Вестник офтальмологии.-2019.-№135(3).-С.109–112.
  13. Восидов, У.З. Лабораторный мониторинг больных COVID-19 и преимущество коагулограммы [Текст] / У.З. Восидов, З.Х. Амонов, А.С. Сайфиддинов // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения».-2020.-С.38-40.
  14. Восприятие угрозы личной безопасности в условиях пандемии COVID-19 медицинскими сотрудниками США и России [Текст] / К.Н. Царанов, [и др.]// Вестник Московского государственного областного университета. - 2020.-№2.-С.1008.
  15. Гадоев, С.Х. Влияние коронавирусной инфекции на почки [Текст] / С.Х. Гадоев, Н.Х. Бобиева, И.М. Рашидов // Материалы НПК на тему:

- «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.43-44.
16. Гадойбоев, М.Р. Состояние гемостаза и особенности лечения больных тяжёлой формой новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [Текст] / М.Р. Гадойбоев, Х.Н. Пачаджанова, Ш.Б. Хабибуллоев // Материалы НПК с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». -2021.-Т.1.-С.617-618
  17. Ганиева, М.Т. Астено-депрессивный синдром при COVID-19 [Текст] / М.Т. Ганиева, М.О. Исрофилов, Д.П. Зуурбекова // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.48-49.
  18. Ганиева, М.Т. Неврологическое проявление коронавирусной инфекции [Текст] / М.Т. Ганиева, Т.В. Мадаминова, М.Б. Исоева // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.50-51.
  19. Горелов, А.В. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации [Текст] / А.В. Горелов, С.В. Николаева, В.Г. Акимкин // Инфекционные болезни. -2020.-Т.18.-№3.-С.15-20
  20. Грановская, М.В. COVID-19 - набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 1. Особенности полиорганных нарушений [Текст] / М.В. Грановская, К.Я. Заславская // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2020.-Т.9.-№3.-С.3-9.
  21. Гурьянова, С.В. Глюкозаминилмурамилдипептид - ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики) [Текст] / С.В. Гурьянова, Р.М. Хаитов // Иммунология. -2020.-№41(2).-С.174-183.



22. Давлятова, М.Ф. Оценка некоторых предикторов развития тяжёлых форм SARS-COV-2 во время беременности [Текст] / М.Ф. Давлятова, Д.Г. Каримова // Здоровоохранение Таджикистана.-2021.-№4.-С.33-40
23. Двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, у реципиента трансплантированной печени [Текст] / Р.В. Ищенко, [и др.] // Клиническая практика.-2020.-№11(2).-С.101–106.
24. Джураева, С.Д. Частота и некоторые аспекты течения COVID-19 на фоне сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [Текст] / С.Д. Джураева, Н.Х. Мираллиев // Материалы международной НПК, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2020.-Т.1.-С.79-81
25. Иноятова, Н.А. Наш опыт ведения больных с сахарным диабетом при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст] / Н.А. Иноятова, С.А. Махмадов, П.К. Джумаева // Материалы НПК с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2021.-Т.2.-С.470-471
26. Инфекция мышей респираторно-синцитиальным вирусом, вызывающая дисфункцию дыхательных путей, связанную с воспалением в ткани лёгких, как модель патологии человека [Текст] / И.П. Шиловский, [и др.] // Иммунология.-2019.-№40(5).-С.72-83.
27. Йокота, Ш. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и "цитокиновый шторм". Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса [Текст] / Ш. Йокота, Е. Куройва, К. Нишиока // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2020.-Т.9.-№4.-С.13-25.
28. Камалова, С.С. Особенности течения и реабилитации больных с COVID-19 у лиц пожилого возраста [Текст] / С.С. Камалова, З.А. Азизов, Л.С. Кузиева // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в

Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.74-75.

29. Караулов, А.В. Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований [Текст] / А.В. Караулов, А.В. Горелов // Журнал инфектологии.-2019.-№11(4).-С.31-41.
30. Карпова, О.В. Особенности ведения пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи на фоне COVID-19. Клиническое наблюдение [Текст] / О.В. Карпова, Ю.Д. Удалов, А.С. Самойлов // Клиническая практика.-2020.- №11(2).- С.107–117.
31. Клинико-лабораторный профиль пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар г. Москвы в период с мая по июль 2020 года [Текст] / Л.В. Колобухина, [и др.] // Инфекционные болезни.-2021.-Т.19.-№2.-С.5-15
32. Клинико-эпидемиологическая и этиологическая характеристика тяжёлых острых респираторных инфекций у госпитализированных пациентов [Текст] / С.С. Смирнова, [и др.] // Инфекционные болезни.-2021.-Т.19.-№1.-С.64-70
33. Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники [Текст] / Г.Е. Баймаканова, [и др.] // Терапевтический архив.-2021.-№93(11).-С.1283–1289.
34. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжёлого течения [Текст] / Т.В. Клыпа, М.В. Бычинин // Клиническая практика.-2020.-№11(2).-С.6–20.
35. Кобылянский, В.И. Морфофункциональные изменения в проводящих и респираторных отделах бронхолегочной системы при COVID-19 (аналитический обзор) [Текст] / В.И. Кобылянский // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2021.-№2(10).-С.69-77.

36. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы [Текст] / Е.В. Цыганова, [и др.] // Терапевтический архив.-2021.-№93(9).- С.1091–1099.
37. COVID-19 и тонкая кишка [Текст] / С.Д. Бахарев, [и др.] // Терапевтический архив.-2021.-№93(3).-С.343-347
38. COVID-19 у больных, получающих лечение программным гемодиализом [Текст] / Н.Ф. Фролова, [и др.]// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2021.-Т.10.-№1.-С.14-23.
39. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение [Текст] / В.П. Баклашев, [и др.]// Клиническая практика.-2020.-№11(1).-С.7–20.
40. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Ареплививир (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования [Текст] / М.В. Грановская, [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2020.-Т.9.-№3.-С.10-16.
41. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / К.В. Лобастов, [и др.]// Амбулаторная хирургия.-2020.-№(3–4).-С.36-51
42. Коллективный иммунитет к SARS-COV-2 жителей Москвы в эпидемический период COVID-19 [Текст] / А.Ю. Попова, [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№4.-С.8-16
43. Колосова, Е.А. Антитела к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2: связь с возрастом, пневмонией, длительностью периода после COVID-19 [Текст] / Е.А. Колосова, О.Н. Шапова, Ю.А. Никулина // Журнал инфектологии.-2022.-№1.-Т.14.-С.69-77.
44. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиоло-гические механизмы и клиническое значение [Текст] / А.М. Чаулин, [и др.] // Клиническая практика.-2020.-№11(1).-С.112–121.

45. Костинов, М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора MERS-CoV патогенетической терапии [Текст] / М.П. Костинов // Иммунология. -2020.-№41(1).-С.83-93.
46. Костинов, М.П. Может ли вакцинация против гриппа быть неспецифической профилактикой SARS-COV-2 и других респираторных инфекций? [Текст] / М.П. Костинов, Е.А. Хромова, А.М. Костинова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. -2020.-Т.9.-№3.-С.36-40.
47. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19 [Текст] / Т.С. Круглова, [и др.] // Терапевтический архив.-2021.-№93(11).-С.1316–1324.
48. КТ-картина коронавирусной болезни: результат по итогам работы COVID-центра на базе НМИЦ кардиологии [Текст] / Д.В. Устюжанин, [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики.-2020.-№10(2).-С.27-38
49. Кубиддинов, А.Ф. Разработка программы антиагрегантной и антикоагулянтной терапии после госпитализации в зависимости от степени тяжести заболевания у больных с COVID-19 [Текст] / А.Ф. Кубиддинов, Л.М. Мадмаров, Д.П. Усмонова // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения».-2020.-С.87-88.
50. Львов, Д.К. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (Merbecovirus) [Текст] / Д.К. Львов, С.В. Альховский // Вопросы вирусологии.-2020.-№65(2).-С.62–70.
51. Меглюмин акридонацетат против COVID-19: перспективы использования [Текст] / П.В. Мазин, [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№4.-С.42-52

52. Методы специфического лабораторного тестирования новой коронавирусной инфекции [Текст] / О.А. Перевезенцев, [и др.] // Медицинский вестник Юга России.-2020.-№11(3).-С.27-33
53. Механизмы повреждения печени при COVID-19 [Текст] / М.Г. Мнацаканян, [и др.]// Терапевтический архив.-2021.-№93(4).-С.427–430.
54. Минеральный обмен и COVID-19: есть ли связь? [Текст] / И.С. Маганева, [и др.]// Терапевтический архив.-2021.-№93(10).-С.1227–1233.
55. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции [Текст] / Г.О. Гудима, [и др.] // Иммунология.-2021.-№42(3).-С.198-210.
56. Мустафакулова, Н.И. Тромботические осложнения острого коронавирусного интерстициального пневмонита [Текст] / Н.И. Мустафакулова, М.А. Шоназарова, Ш.К. Холова // Материалы международной НПК, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2020.-Т.1.-С.165-167
57. Мустафакулова, Н.И. Частота и структура развившихся осложнений при коронавирусном интерстициальном пневмоните [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова, Ф.Н. Махмадалиев // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения».-2020.-С.114-115.
58. Навджуванова, Г.С. Оценка функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших COVID-19 [Текст] / Г.С. Навджуванова, Н.М. Навджуванов // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения».-2020.-С.126-127.
59. Насонов, Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 [Текст] / Е.Л. Насонов // Пульмонология.-2020.-№30(5).-С.629-44

60. Некоторые особенности воспаления у пациентов с атопической бронхиальной астмой при воздействии респираторных вирусов [Текст] / М.А. Галицкая, [и др.] // Иммунология.-2020.-№41(2).-С.154-163.
61. Некоторые эпидемиологические аспекты новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области [Текст] / Т.И. Твердохлебова, [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№3.-С.21-29
62. Неоднозначное влияние рекомбинантного интерферона  $\alpha 2b$  на нетрансформированный и трансформированный фенотип функционально значимых субпопуляций нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте *in vitro* [Текст] / И.В. Нестерова, [и др.] // Иммунология.-2020.-№41(2).-С.112-124.
63. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты [Текст] / В.В. Никифоров, [и др.] // Архив внутренней медицины.-2020.-№2.-С.52.
64. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир [Текст] / Л.А. Балыкова, [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2020.-Т.9.-№3.-С.17-29.
65. Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19 [Текст] / Е.В. Мелехина, [и др.] // Инфекционные болезни.-2021.-Т.19.-№2.-С. 27-36
66. Опыт успешного применения новой методики лечения тяжёлой формы COVID-19 [Текст] / А.С. Самойлов, [и др.] // Клиническая практика.-2020.-№11(2).-С.93–100.
67. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 и возможности раннего начала этиотропной терапии. Результаты клинического применения фавипиравира [Текст] / Л.А.Балыкова [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№3.-С.30-40

68. Особенности нарушения системы свёртывания крови у больных COVID-19 [Текст] / Н.Г. Евтюгина, [и др.] // Терапевтический архив.-2021.-№93(11).- С.1255–1263.
69. Ось "легкие-кишечник" и COVID-инфекция [Текст] / В.П. Новикова, [и др.] // Инфекционные болезни.-2021.-Т.19.-№1.-С.91-96
70. Оценка профилактической эффективности препаратов рекомбинантного интерферона  $\alpha$ -2В у сотрудников скорой помощи, контактирующих с пациентами с COVID-19 [Текст] / В.П. Вавилова, [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№4.-С.33-41
71. Пащенко, М.В. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов [Текст] / М.В. Пащенко, М.Р. Хаитов // Иммунология.-2020.-№41(1).-С.5-18.
72. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19 [Текст] / В.В. Белопасов, [и др.] // Клиническая практика.-2020.-№11(2).-С.38–50.
73. Применение препарата интерферона альфам в комплексном лечении пациентов с COVID-19 [Текст] / А.В. Мордык, [и др.] // Инфекционные болезни.-2021.-Т.19.-№1.-С.16-25
74. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминоксидигидрофталазиндионом натрия (Галавит®) у медицинского персонала "красной зоны" [Текст] / С.В. Колесов, [и др.] // Иммунология.-2020.-№41(6).-С.527-539.
75. Пшеничная, Н.Ю. Эпидемический процесс Covid-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2 [Текст] / Н.Ю. Пшеничная, И.А. Лизинфельд // Инфекционные болезни.- 2021.-№ 1(Т9).- С. 10-15
76. Разумова, И.К. Пандемия COVID-19 и режим самоизоляции: влияние на библиометрические показатели и использование научных публикаций. Часть I. Число и структура публикаций [Текст] / И.К. Разумова // Наука и научная информация.-2020.-№3(2-3).-С.166-187.

77. Рахманов, Э.Р. Причины смерти людей от коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / Э.Р. Рахманов, Ш.Б. Хабибуллоев, Х.Х. Хабибзода // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения».-2020.-С.160-161.
78. Результаты ПЦР-тестирования на наличие sars-cov-2 материала из различных органов пациентов, умерших в постковидный период от причин, непосредственно не связанных с COVID-19 [Текст] / Рахманин Ю.А. //Инфекционные болезни.- 2022.-№1.-С. 5-15.
79. Ретроспективный анализ факторов риска развития COVID-19 среди работающего населения [Текст] / Е.А. Жидкова, [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2021.-Т.10.-№2.-С.25-30.
80. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19 [Текст] / В.Н. Городин, [и др.]// Инфекционные болезни.-2021.-Т.19.-№2.-С.16-26
81. Руженцова, Т.А. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения [Текст] / Т.А. Руженцова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2020.-Т.9.-№4.-С.26-38.
82. Румянцев, А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания [Текст] / А.Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).-2020.-№7(3).-С.47-53.
83. Сафиуллина, С.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19 [Текст] / С.И. Сафиуллина, Р.И. Литвинов // Казанский медицинский журнал.-2020.-№101(4).-С.485-488.
84. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2 [Текст] / М.П. Костинов, [и др.]// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2020.-Т.9.-№2.-С.33-42.



85. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови [Текст] / Г.П. Арутюнов, [и др.] // Кардиология.-2020.-№60(5).-С.9-19.
86. Соколова, Т.М. Вакцины "Гриппол" и "Ваксигрип" активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1 [Текст] / Т.М. Соколова, В.В. Полосков, А.Н. Шувалов // Евразийский Союз Ученых.-2016.-№5(26).-С.61-63.
87. Социально-экономические аспекты COVID-19 на примере Ростовской области [Текст] / Т.И. Твердохлебова, [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№4.-С.27-32
88. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп [Текст] / Фомина Д.С., [и др.]// Пульмонология.-2020.-№30(2).-С.164-72
89. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата "Рибонуклеат натрия" и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro* [Текст] / Т.М. Соколова, [и др.]// Молекулярная медицина.-2015.-№1.-С.12-17
90. Структура серопревалентности к вирусу SARS-COV-2 среди жителей Московской области в период эпидемической заболеваемости COVID-19 [Текст] / А.Ю. Попова, [и др.]// Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№4.-С.17-26
91. Субпопуляции В-лимфоцитов: функции и молекулярные маркеры [Текст] / А.А. Лушова, [и др.]// Иммунология.-2019.-№40(6).-С.63-76.
92. Тапальский, Д.В. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара [Текст] / Д.В. Тапальский // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2021.-Т.10.-№3.-С.15-22.

93. Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020 [Текст] / Н.Ю. Пшеничная, [и др.] // Терапевтический архив.-2021.-№93(11).-С.1306–1315.
94. Федоров, В.С. Иммуный ответ на новую коронавирусную инфекцию [Текст] / В.С. Федоров, О.Н. Иванова // Клиническая практика.-2021.-№12(1).-С.33–40.
95. Фурман, Е.Г. Коронавирусная инфекция и дети [Текст] / Е.Г. Фурман // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.-2020.-№99(3).-С.245–51.
96. Хаитов, Р.М. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств [Текст] / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, М.В. Пащенко // Иммунология.-2020.-№41(2).-С.107-113.
97. Халиуллина, С.В. Постковидный синдром у детей [Текст] / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин // Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2021.-№66(5).-С.188-193.
98. Хасанов, Дж.М. COVID-19 на фоне хронического лимфолейкоза (случай из практики) [Текст] / Дж.М. Хасанов, А.Т. Шамсов, Г.Б. Ходжиева // Материалы международной НПК, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2020.-Т.1.-С.254-255
99. Хасанов, Х.К. Некоторые особенности клинического течения сахарного диабета 2 типа в сочетании с новой коронавирусной инфекцией [Текст] / Х.К. Хасанов, Ш.С. Анварова, Б.С. Насырова // Материалы международной НПК, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2020.-Т.1.-С.255-256
100. Худоёрзода, К.Х. Влияние мелатонина на аффективные расстройства у больных с коронавирусной инфекцией [Текст] / К.Х. Худоёрзода, Р.Г. Сохибов, А.Н. Нурализода / Материалы НПК с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2021.-Т.1.-С.503-504

101. Чой, Е.Д. «Долгий ковид» (постковидный синдром). Механизм возникновения, диагностика и реабилитация [Текст] / Е.Д. Чой // Медицинский Совет.-2021.-№(21-1).-С.156-164.
102. Чувствительность антибиотикорезистентных коагулазонегативных стафилококков к антисептику пиклоксидину [Текст] / А.С. Халатян [и др.] // Клиническая практика.-2020.-№11(1).-С.42–48.
103. Чучалин, А.Г. COVID-19 и безопасность человека [Текст] / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив.-2021.-№93(3).-С.253–254.
104. Шамсов, А.Т. Случай благополучного исхода лечения COVID-19 у больной с острым лимфобластным лейкозом [Текст] / А.Т. Шамсов, К.З. Уроков, М.П. Ганиева, М.М. Шарифов // Материалы международной НПК, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2020.-Т.1.-С.268-269
105. Шаропова, Н.М. Психическое здоровье и COVID-19 [Текст] / Н.М. Шаропова, З.Х. Нисанбаева, А.А. Тагоев // Материалы международной НПК, посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)».-2020.-Т.1.-С.275-276
106. Шиповалов, А.В. Изучение восприимчивости линий мышей к вызывающим беспокойство вариантам вируса SARS-CoV-2 [Текст] / А.В. Шиповалов, Г.А. Кудров, А.А. Томилов // Проблемы особо опасных инфекций.-2022.-№1.-С.148-155.
107. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 [Текст] / Н.Ю. Пшеничная, [и др.] // Инфекционные болезни.-2020.-Т.18.-№3.-С.7-14
108. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар в 2015-2018 гг. [Текст] / Т.И. Рябиченко, [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.-2021.-Т.10.-№2.-С.47-53.
109. Юсуфи, С.Дж. Об употреблении противомикробных препаратов в период пандемии COVID-19 в Таджикистане [Текст] / С.Дж. Юсуфи, С.Б.

- Бекмуродзода, Н.Х. Максудова // Материалы НПК на тему: «Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан: эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения». -2020.-С.14-15.
110. Явелов, И.С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности анти тромботической терапии [Текст] / И.С. Явелов, О.М. Драпкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2020.-№19(3).-С.2571.
111. Aguiar, A.C.C. Chloroquine analogs as antimalarial candidates with potent in vitro and in vivo activity [Text] / A.C.C.Aguiar, E. Murce, W.A. Cortopassi // Int J Parasitol Drugs Drug Resist. -2018.-№8(3).-P.459–64.
112. Akira, S. Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [Text] / S.Akira, S.Uematsu, O.Takeuchi // Cell. -2006.-V.124.-№4.-P.783–801.
113. Arabi, Y.M. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two stage group sequential randomized controlled trial [Text] / Y.M.Arab, A.Y. Asiri, A.M. Assiri // Trials. -2020.-V.21.-№1.-P.8.
114. Bannardo, F. New therapeutic opportunities for COVID-19 patients with tocilizumab: possible correlation of interleukin-6 receptor inhibitors with osteonecrosis of the jaws [Text] / F.Bannardo, C.Buffone, A.Giudice // Oral Oncol. -2020.-№106.-P.104659.
115. Bernheim, A. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection [Text] / A.Bernheim, X. Mei, M. Huang // Radiology. -2020.-№295(3).-P.200463.
116. Betakova, T. Cytokines induced during influenza virus infection [Text] / T.Betakova, A. Kostrabova, V. Lachova // Curr. Pharm. Des. -2017.-V.23.-№18.-P. 2616–2622.
117. Braciale, T.J. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection [Text] / T.J.Braciale, J.Sun, T.S.Kim // Nat Rev Immunol. -2012.-№12 (4).-P.295–305
118. Caussy, C. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France [Text] / C. Caussy // Lancet Diabetes. Endocrinol. 2020. №1. P134.

119. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [Text] / N. Chen, M. Zhou // *Lancet*.-2020.-№395(10 223).-P.507–13.
120. Chinese Clinical Trial Registry. A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19) 2020 [Text] / N. Chen, [et al.] // *Lancet*.-2020.-V.395.-№10(223).-P.507–513.
121. Chinese Clinical Trial Registry. ChiCTR2000029765 – A multicenter, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19) 2020 [cited 2020 06/04/2020]. Available from <http://www.chictr.org.cn/showprojen>.
122. CD8+ T cells and macrophages regulate pathogenesis in a mouse model of Middle East respiratory syndrome [Text] / C.M. Coleman, [et al.] // *J. Virol.*-2017.-V.91.-№1.- P. 34
123. De Wit, E. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses [Text] / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano // *Nat. Rev. Microbiol.*-2016.-V.14.-№8.-P.523–534.
124. Deng, S.Q. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China [Text] / S.Q.Deng, H.J.Peng // *J Clin Med.*-2020.-№9(2).-P.575.
125. Docherty, A.B. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study [Text] / A.B. Docherty, E.M. Harrison, C.A. Green // *BMJ*.-2020.-№369.-P.1985
126. Eating habits and lifestyle changes during COVID-19 lockdown: an Italian survey [Text] / L. Di Renzo, [et al.] // *J Transl Med.*-2020.-№229.-P. 113
127. Fu, D. COVID-19 infection in a patient with end stage kidney disease [Text] / D. Fu, B. Yang, J. Xu // *Nephron*.-2020.-№144(5).-P.245–7.
128. Galano, A., Melatonin: a versatile protector against oxidative DNA damage [Text] / A.Galano, D.-X.Tan, R.J.Reiter // *Molecules*.-2018.-№23.-P.530.

129. Garg, S. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 [Text] / S. Garg, L. Kim // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.*-2020.-№69(15).-P.458–64.
130. Gao, Z., A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19 [Text] / Z. Gao // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020.-№12(3).-P.1123-202
131. Gaunt, E.R. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method [Text] / E.R.Gaunt // *J ClinMicrobiol.*-2010.-№8.-P.2940–7.
132. Goncharova, E.A. One-step quantitative RT-PCR assay with armored RNA controls for detection of SARS-CoV-2 [Text] / E.A. Goncharova, V.G. Dedkov, A. Dolgova // *J. Med. Virol.*-2021.-№93(3).-P.1694–701.
133. Guan, W.J. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [Text] / W.J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu // *N. Engl. J. Med.*-2020.-№382(18).-P.1708–20.
134. Guo, L. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19) [Text] / L. Guo, L. Ren, S. Yang // *Clin. Infect. Dis.*-2020.-№71(15).-P.778–85.
135. Guo, L. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19) [Text] / L. Guo // *Clin. Infect. Dis.*-2020.-№71(15).-P.778–85.
136. Hamada, H. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection [Text] / H. Hamada, E. Bassity, A. Flies // *J. Immunol.*-2013.-V.190.-№1.-P.296–306.
137. Hashimoto, Y. Evidence for phagocytosis of influenza virus-infected, apoptotic cells by neutrophils and macrophages in mice [Text] / Y. Hashimoto, T. Moki, T. Takizawa // *J. Immunol.*-2007.-V.178.-№4.-P.2448–2457.
138. He, J.H. Molecular mechanism of evolution and human infection with the novel coronavirus (2019-nCoV) [Text] / J.H. He, H.Y. Tao, Y.M. Yan // *Biorxiv.*-2020.-№14(1).-P.2-24.

139. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang, Y. Wang, X. Li // Lancet.-2020.-V.395.-№10(223).-P.497–506.
140. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang // Lancet.-2020.-№395(10 223).-P.497–506.
141. Huang, L.M. Preconditioning rat with three lipid emulsions prior to acute lung injury affects cytokine production and cell apoptosis in the lung and liver [Text] / L.M. Huang, Q. Hu, X. Huang // Lipids Health Dis.-2020.-№19.-P.19.
142. Iwasaki, A. Innate immunity to influenza virus infection [Text] / A. Iwasaki, P.S. Pillai // Nat. Rev. Immunol.-2014.-V.14.-№5.P.315–328.
143. Keith. P. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19 [Text] / P. Keith, M. Day // Crit Care.-2020.-№24(1).-P.128.
144. King, A. An uncommon cold [Text] / A. King // New Sci.-2020.-№246(3280).-P.32–5.
145. Kuba, K. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [Text] / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao // NatMed.-2005.-№11(8).-P.875–9.
146. Kuba, K. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [Text] / K. Kuba // Nat.Med.-2005.-V.11.-№8.-P.875–879.
147. Kucirka, L.M. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure [Text] / L.M. Kucirka, S.A. Lauer, O. Laeyendecker // Ann. Intern. Med.-2020.-№173(4).-P.262–7.
148. Lau, S.K.P. Molecular Epidemiology of human coronavirus OC43 reveals evolution of different genotypes over time and recent emergence of a novel genotype due to natural recombination [Text] / S.K.P. Lau // J Virol.-2011.-№85(21).-P.11325–37.

149. Lauer, S.A. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application [Text] / S. A. Lauer, K.H. Grantz, Q. Bi // *Ann. Intern. Med.*-2020.-№172(9).-P.577–82.
150. Lee, N. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong [Text] / N. Lee, D. Hui, A. Wu // *N. Engl. J. Med.*-2003.-V.348.-№20.-P.1986–1994.
151. Li, G. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [Text] / G. Li, E. De Clercq // *Nat Rev.*-2020.-№19.-P.149–50.
152. Li, Q. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia [Text] / Q. Li, X. Guan, P. Wu // *N. Engl. J. Med.*-2020.-V.382.-№13.-P.1199–1207.
153. Li, W. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [Text] / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva // *Nature.*-2003.-№426(6965).-P.450–4.
154. Lucena, T.M.C. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19 [Text] / T.M.C. Lucena, A.F. Silva Santos, B.R. Lima // *Diabetes Metab. Syndr.*-2020.-V.14.-№4.-P.597–600.
155. Ma, J. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19 [Text] / J. Ma, P. Xia, Y. Zhou // *Clin Immunol.*-2020.-№214.-P.108408.
156. Maffetone, P.B. The perfect storm: Coronavirus (COVID-19) pandemic meets overfat pandemic [Text] / P.B. Maffetone, P.B. Laursen // *Front Public Health.*-2020.-№8.-P.135.
157. Maier, H.E. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults [Text] / H.E. Maier, R. Lopez, N. Sanchez // *J Infect Dis.*-2018.-№218(9).-P.1378–82.
158. Man, S.M. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [Text] / S.M. Man, R. Karki, T.D. Kanneganti // *Immunol Rev.*-2017.-№277.-P.61–75.



159. Mayo, J.C. Melatonin transport into mitochondria [Text] / J.C. Mayo, R.M. Sainz, P. González-Menéndez // Cell Mol Life Sci.-2017.-№74.-P.3927–40.
160. Misumi, I. Obesity expands a distinct population of T cells in adipose tissue and increases vulnerability to infection [Text] / I. Misumi, J. Starmer, T. Uchimura // Cell Rep.-2019.-№27.-P.514–24e515.
161. Mohanty, A. Mitochondria: the indispensable players in innate immunity and guardians of the inflammatory response [Text] / A. Mohanty, R. Tiwari-Pandey, N.R. Pandey // J Cell Commun Signal.-2019.-№13(3).-P.303–18.
162. Mraz, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation [Text] / M. Mraz, M. Haluzik // J Endocrinol.-2014.-№222.-P.113–127.
163. Ortega, F.B. Obesity and cardiovascular disease [Text] / F.B. Ortega, C.J. Lavie, S.N. Blair // Circ Res.-2016.-№118(11).-P.1752–70.
164. Ortega, J.T. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: an insilico analysis [Text] / J.T. Ortega, M.L. Serrano // EXCLIJ.-2020.-№19.-P.410–7.
165. Pal, R. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics [Text] / R. Pal, S.K. Bhadada // Diabetes Metab Syndr.-2020.-14(4).-P.513–517
166. Peiris, J. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome [Text] / J. Peiris, S.T. Lai, L.L.M. Poon // Lancet.-2003.-№9366.-P.1319–25.
167. Pene, F. Coronavirus 229E-related pneumonia in immunocompromised patients [Text] / F. Pene, F. Vabret, A. Rozenberg // Clin Infect Dis.-2003.-№37.-P.929–32
168. Petrilli, C.M. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City [Text] / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang // medRxiv.-2020.-№2.-P.94.
169. Ponterio, E. Adenovirus 36 DNA in human adipose tissue [Text] / E. Ponterio, R. Cangemi // Int J Obes (Lond).-2015.-№39.-P.1761–4.

170. Qin, C. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [Text] / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu // Clin Infect Dis.-2020.-№71(15).-P.762–8.
171. Richardson, S. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area [Text] / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan // JAMA.-2020.-№323(20).-P.2052–9.
172. Rodriguez-Morales, A.J. Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and metaanalysis [Text] / A.J. Rodriguez-Morales, J.A. Cardona-Ospina, E. Gutiérrez-Ocampo // Travel. Med. Infect. Dis.-2020.-№34.-P.101623.
173. Ruan, Q. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Text] / Q. Ruan, K. Yang, W. Wang // Intensive Care Med.-2020.-№46(5).-P.846–8.
174. Samad, F. Inflammation, obesity, and thrombosis [Text] / F. Samad, W. Ruf // Blood.-2013.-№122(20).-P.3415–22.
175. Sandhir, R. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response [Text] / R. Sandhir, A. Halder, A. Sunlaria // BiochimBiophysActa Mol Basis Dis.-2017.-№1863(5).-P.1090–7.
176. Sattar, N. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms [Text] / N. Sattar // Circulation.-2020.-№12.-P.23.
177. Savarino, A. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? [Text] / A. Savarino, J.R. Boelaert, A. Cassone // Lancet Infect Dis.-2003.-№3(11).-P.722–7.
178. Selewski, D. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy [Text] / D. Selewski, T.T. Cornell, N.B. Blatt // CritCareMed.-2012.-№40(9).-P.2694–9.

179. Sethuraman, N. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 [Text] / N. Sethuraman, S.S. Jeremiah, A. Ryo // JAMA.-2020.-№323(22).-P.2249–51.
180. Shakoory, B. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: re-analysis of a prior phase III [Text] / B. Shakoory, J.A. Carcillo, W.W. Chatham // CritCareMed.-2016.-№44.-P.275–81.
181. Shi, H. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [Text] / H. Shi, X. Han, N. Jiang // Lancet Infect. Dis.-2020.-№20(4).-P.425–34.
182. Shimabukuro-Vornhagen, A. Cytokine release syndrome [Text] / A. Shimabukuro-Vornhagen, P. Gödel, M. Subklewe // J Immunother Cancer.-2018.-№6(1).-P.56.
183. Silvestri, M. Melatonin: its possible role in the management of viral infections-a brief review [Text] / M. Silvestri, G.A. Rossi // Ital J Pediatr.-2013.-№39.-P.61.
184. Simonnet, A. High prevalence of obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation [Text] / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy // Obesity (Silver Spring).-2020.-№28(7).-P.1195–9.
185. Sindhu, S. Obesity is a positive modulator of IL-6R and IL-6 expression in the subcutaneous adipose tissue: significance for metabolic inflammation [Text] / S. Sindhu, R. Thomas, P. Shihab // PLoS One.-2015.-№10.-P.e0133494.
186. South, A.M. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences [Text] / A.M. South, D. Diz // Am J Physiol Heart Circ Physiol.-2020.-№318(5).-P.84–90.
187. Tang, N. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [Text] / N. Tang, D. Li, X. Wang // J. Thromb. Haemost.-2020.-№18(4).-P.844–7.
188. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) [Text] – China, 2020. China CDC Weekly.-2020.-№2.-P.10.

189. Tian, S. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [Text] / S. Tian // J Thorac Oncol.-2020.-№15(5).-P.700–4.
190. Usumani, G.N. Advances in understanding the pathogenesis of HLH [Text] / G.N. Usumani, B.A. Woda, P.E. Newburger // Br J Haematol.-2013.-№161.-P.609–22.
191. Vincent, M.J. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread [Text] / M.J. Vincent, E. Bergeron, S. Benjannet // Virol J.-2005.-№2.-P.69.
192. Waffarn, E.E. Protective B cell responses to flu-nofluke! [Text] / E.E. Waffarn, N. Baumgarth // J. Immunol.-2011.-V.186.-№7.-P.3823–3829.
193. Wang, D. A multi-center, randomized controlled trial for the efficacy and safety of tocilizumab in the treatment of new coronavirus pneumonia (COVID-19) [Text]. Chinese Clinical Trial register. Registration number: ChiCTR2000029765. Date of Registration: 2020-02-13.
194. Wang, W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [Text] / W. Wang, Y. Xu, R. Gao // JAMA.-2020.-№323(18).-P.1843–4
195. Wang, W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens [Text] / W. Wang // JAMA.-2020.-№323(18).-P.1843–4.
196. Wang, Z. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment [Text] / Z. Wang, X. Chen, Y. Lu // Biosci. Trends.-2020.-V.14.-№1.-P.64–68.
197. Wilding, J.P.H. Exposure-response analyses of liraglutide 3.0 mg for weight management [Text] / J.P.H. Wilding, R.V. Overgaard, L.V. Jacobsen // Diabetes ObesMetab.-2016.-№18(5).-P.491–9.
198. Williams, E. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2 [Text] / E. Williams, K. Bond, B. Zhang // J. Clin. Microbiol.-2020.-№58(8).-P.72.

199. Wu, C. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [Text] / C. Wu, X. Chen, Y. Cai // JAMA Intern. Med.-2020.-№180(7).-P.934–43.
200. 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 [Text] / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA.-2020.-№323(13).-P.1239–42.
201. Xu, X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab [Text] / X. Xu, M. Han, T. Li // ChinaXiv.-2020.-№12(1).-P.34.
202. Xu, Z. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [Text] / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang // Lancet RespirMed.-2020.-№8(4).-P.420–2.
203. Yamamoto, M. Identification of Nafamostat as a potent inhibitor of middle east respiratory syndrome coronavirus S protein-mediated membrane fusion using the split-protein-based membrane fusion assay [Text] / M. Yamamoto, S. Matsuyama, X. Li // Antimicrob Agents Chemother.-2016.-№60(11).-P.6532–9.
204. Yang, M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection [Text]. 2020. DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3527420>
205. Yokota, S. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial [Text] / S. Yokota, T. Imagawa, M. Mori // Lancet.-2008.-№371.-P.998–1006.
206. Yokota, S. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with Tocilizumab [Text] / S. Yokota, Y. Itoh, T. Morio // J Rheum.-2015.-№42.-P.712–22.
207. Yumuk, V. European Guidelines for Obesity Management in Adults [Text] / V. Yumuk, C. Tsigos, M. Fried // Obes Facts.-2015.-№8(6).-P.402–24.
208. Zhang, C. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce

- the mortality [Text] / C. Zhang, Z. Wu, J.W. Li // *Antimicrob Agents*.-2020.-№55(5).-P.105954.
209. Zhang, J.J. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [Text] / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao // *Allergy*. 2020, Feb 19.-№12.-P.238.
210. Zhang, W. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China [Text] / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang // *Clin. Immunol*.-2020.-№6(12).-P.87.
211. Zhao, J. Airway memory CD4(+) T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses [Text] / J. Zhao, A.K. Mangalam // *Immunity*.-2016.-V.44.-№6.-P.1379–1391.
212. Zhao, J. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019 [Text] / J. Zhao Q. Yuan, H. Wang // *Clin. Infect. Dis*.-2020.-№71(16).-P.2027–34.
213. Zhao, J. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses [Text] / J. Zhao, A.N. Alshukairi, S.A. Baharoon // *Sci. Immunol*.-2017.-V.2.-№14.-P.12-17.
214. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [Text] / F. Zhou, T. Yu, R. Du // *Lancet*.-2020.-№95.-P.23-36
215. Zvezdaryk, K.J. Human cytomegalovirus infection of human adipose-derived stromal/stem cells restricts differentiation along the adipogenic lineage [Text] / K.J. Zvezdaryk, M.B. Ferris, A.L. Strong // *Adipocyte*.-2016.-№5.-P.53–64.

## **Публикации по теме диссертации**

### **Статьи в рецензируемых журналах**

- [1.-А] Ахмедов, Ф.С. Иммунологическая характеристика пациентов, перенесших COVID-19 [Текст] / Ф.С. Ахмедов, Ш.Ф. Одинаев, Н.З. Зоидбоева // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана.-2022.-Т.12.-№3(43).-С.14-20.
- [2.-А] Ахмедов, Ф.С. Структура и частота симптомов в постковидном периоде [Текст] / Ф.С. Ахмедов, Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев // Симург.-2022.-№15(3).-С.60-65.
- [3.-А] Ахмедов, Ф.С. Басомади дучоршави ва сохтори симптомҳо дар бемороне, ки COVID-19-ро аз сар гузаронидаанд [Матн] / Ф.С. Ахмедов // Авчизухал.-2022.-№3(48).-С.21-25.
- [4.-А] Ахмедов, Ф.С. Особенности микрофлоры лёгких у пациентов в постковидном периоде [Текст] / Ф.С. Ахмедов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.-2022.-№3.-С.20-25.

### **Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций**

- [5.-А] Ахмедов, Ф.С. Частота возникновения осложнений в постковидном периоде у лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией [Текст] / Одинаев Ш.Ф., Назирова Р.О., Ахмедов Ф.С., Муминджонов С.А. // Кардиология Узбекистана.-2021.-№3(61).-С.39-40.
- [6.-А] Ахмедов, Ф.С. Состояние иммунного ответа у пациентов после полисегментарной пневмонии [Текст] / Ф.С. Ахмедов, Н.З. Зоидбоева // Актуальные вопросы современных научных исследований. 16 международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов.-2022.-С.25-26.
- [7.-А] Ахмедов, Ф.С. Частота осложнений в постковидном периоде у лиц с патологией сердца [Текст] / Р.О. Нозирова, Ф.С. Ахмедов, И.Х. Эмомзода // Актуальные вопросы современных научных исследований.

16 международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов.-2022.-С.115.

- [8.-А] Ахмедов, Ф.С. Бактериологический анализ мокроты лёгких пациентов в постковидном периоде [Текст] / Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев, Ф.С. Ахмедов // Современная медицина: традиции и инновации. Материалы 70 юбилейной научно-практической конференции с международным участием.-2022.-Т.2.-С.83-85.
- [9.-А] Ахмедов, Ф.С. Основные клинические проявления постковидного синдрома [Текст] / Ф.С. Ахмедов, Н.З. Зоидбоева, Ш.Ф. Одинаев // Современная медицина: традиции и инновации. Материалы 70 юбилейной научно-практической конференции с международным участием.-2022.-Т.2.-С.20-22.
- [10.-А] Ахмедов, Ф.С. Состояние иммунологического ответа после COVID-19 [Текст] / Ф.С. Ахмедов, Ш.Ф. Одинаев, Н.З. Зоидбоева // Современная медицина: традиции и инновации. Материалы 70 юбилейной научно-практической конференции с международным участием.-2022.-Т.2.-С.22-23.