

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО**

УДК 616. 24-002.1; 6.9816

На правах рукописи

МАХМАДАЛИЗОДА ФИРДАВС НАСИМ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ТЕРАПИИ НОВОГО ОСТРОГО
КОРОНАВИРУСНОГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ПНЕВМОНИТА В
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОЛОГИЧЕСКИХ РАЗЛИЧИЙ
ИНДИВИДУУМА**

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мустафакулова Намуна Ибрагимовна

Душанбе 2025

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений.....	5
Введение	6
Общая характеристика работы	10
Глава 1. Современное состояние коронавирусной инфекции (COVID-19) (обзор литературы)	17
1.1. Исторические предпосылки, этиопатогенетические основы и современные взгляды на коронавирусную инфекцию.....	17
1.2. Основные клинические проявления острого коронавирусного интерстициального пневмонита.....	20
1.3. Распространённые осложнения острого коронавирусного пневмонита ..	21
1.3.1. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	21
1.3.2. Особенности течения цитокинового шторма	23
1.3.3. Тромботические осложнения коронавирусной инфекции	24
1.3.4. Патогенетические основы дыхательного ацидоза при коронавирусной инфекции	26
1.3.5. Токсико-септический шок при коронавирусном интерстициальном пневмоните	27
1.3.6. Острый инфекционно-аллергический миокардит	28
1.3.7. Постковидный пневмофиброз лёгких	30
1.3.8. Психоневрологические нарушения при НОКИП	31
1.3.9. Анализ отечественной и зарубежной литературы о современной диагностике и терапии коронавирусной инфекции	34
Глава 2. Материал и методы исследования	42
2.1. Клиническая характеристика больных	42
2.2. Методы исследования	45

Глава 3. Анализ и оценка особенностей клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от психовегетативных и конституциональных особенностей	55
3.1. Частота развития, особенности психовегетативного статуса и телосложения пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом в зависимости от их психофизической конституции	55
3.2. Особенности клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от их типологических различий	61
3.3. Микробный пейзаж мокроты у пациентов с новым острым коронавирусным пневмонитом в зависимости от типов темперамента	64
3.4. Характерные рентгенологические особенности острого коронавирусного интерстициального пневмонита.....	66
3.5. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом	71
3.6. Мультикоморбидный статус и частые осложнения у пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом в зависимости от психофизической конституции	80
3.7. Характерные особенности постковидного пневмофиброза с учётом типологических особенностей индивидуума	86
Глава 4. Сравнительный анализ клинико-гематологических показателей у пациентов с НОКИП до и после принятия противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии	92
4.1. Сопоставление клинико-гематологических и гемокоагуляционных показателей у пациентов с НОКИП	92

4.2. Сравнение показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НОКИП	100
4.3. Состояние иммунологических показателей при НОКИП до и после использования противовирусных препаратов на фоне комплексного лечения	103
4.4. Сравнительный анализ насыщенности кислородом крови (сатурация) у пациентов с НОКИП.....	106
Обсуждение результатов	110
Выводы.....	139
Рекомендации по практическому использованию результатов.....	140
Список литературы	141
Публикации по теме диссертации.....	169

Перечень сокращений и условных обозначений

АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ГАК	– газы артериальной крови
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИПТ	– индивидуализированная психотерапия
КТВР	– компьютерная томография высокого разрешения
КУМ	– кислотоустойчивая микобактерия
КФК	– креатининфосфаткиназа
ЛДГ	– лактат дегидрогеназа
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
МТ	– меланхолический темперамент
НОКИП	– новый острый коронавирусный пневмонит
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ПКПФ	– постковидный пневмофиброз
ПЦР	– полимерная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТЭЛА	– тромбоэмболия лёгочной артерии
ФНО	– фактор некроза опухоли
ФТ	– флегматический темперамент
ХТ	– холерический темперамент
ЧДД	– частота дыхательных движений

Введение

Актуальность темы исследования. Поражение лёгких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется поражением интерстиция лёгочной ткани, стенок альвеол, сосудистой сети и дальнейшим развитием острой интерстициальной пневмонии (пневмонита) [Абдуллозода Д.А., 2020; Ельцов А.А. и др., 2021; Fonseca M., 2021; Shimizu T. et.al., 2022].

Основным фактором развития летальных исходов при новой коронавирусной инфекции является интерстициальная пневмония [Похасникова М.А., 2021].

Основные пути передачи COVID-19 – воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный [Говша Ю.А., Юсуфи С.Дж., 2020; Yang Z., 2020].

Сопоставление поражений лёгких при гриппе и коронавирусной инфекции показало, что в обоих случаях развивается острая интерстициальная пневмония, но тромбопатические осложнения при COVID-19 встречаются чаще [Hariri L., 2020].

В настоящее время в результатах прижизненной биопсии доказано, что в ранних стадиях COVID-19 обнаружены признаки интерстициальной пневмонии [Zeng Z., Claudio Doglioni., 2020; Ricardo M., 2021].

При формулировке диагноза ковидной пневмонии отечественные и зарубежные учёные рекомендовали изначально указать подтверждённую коронавирусную инфекцию (U07.1-U07.2), далее отметить наличие односторонней или двусторонней пневмонии [Синопальников А.И., 2021; Raghu G., 2020].

При новой острой коронавирусной интерстициальной пневмонии (НОКИП) на КТВР обнаруживают полисегментарное поражение паренхимы лёгких и уплотнение лёгочной ткани в виде матового стекла. Согласно исследованиям А.Г. Чучалина (2020) патофизиологический механизм НОКИП характеризуется специфическим поражением альвеолярной мембраны. В результате вирусного воздействия происходит экссудация

гиалуроновой кислоты в паренхиматозную ткань лёгких. Данный патологический процесс визуализируется при радиологическом исследовании как характерный феномен "матового стекла", обусловленный повышением плотности лёгочной паренхимы.

Различают лёгкие, средние и тяжёлые формы НОКИП. Пациентов с НОКИП беспокоят сухой кашель, выраженная одышка, повышение температуры тела, головная боль, головокружение, недомогание, гипотония, утрата обоняния и вкуса, рвота, конъюнктивит, наличие жидкого стула [Авдеев В.С., Бобоходжаев О.И., 2020; Zhu X., et al., 2020].

Во всех случаях тяжёлого течения НОКИП у пациентов наблюдается вирусно-бактериальные и грибковые микс-инфекции, что, несомненно, приводит к усугублению течения основного заболевания [Бенгоэча Х.А., 2020; Yongs J., et. al., 2020; Mahmoudi H., 2021].

Описана морфологическая картина интерстициальной пневмонии при танатологическом анализе умерших от тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции [Eltsov A.A., 2021].

Цитокиновый шторм может развиваться при любых остро протекающих воспалительных заболеваниях (внебольничная пневмония, аутоиммунные заболевания), отражая тяжесть течения заболевания. Наиболее исследованным цитокином при острой внебольничной пневмонии является IL-6 [Изюров И.В., 2022].

Цитокиновый шторм (ЦШ), ОРДС, тромбопатии, септический шок относятся к главным осложнениям при НОКИП [Муркамилов И.Т., Рахмонов Э.Р., 2020; Assiri A., 2016; Chousterman B.G., 2017; Al-Tawfiq, 2020].

Разработана клинико-лабораторная диагностика и ведущие факторы риска развития ЦШ у пациентов с COVID-19: появление диспепсических расстройств, тошноты, рвоты, гипертермии, недомогание, мышечных болей, увеличение уровня интерлейкина – 6 >23 пг/мл, ферритина >485 нг/мл, D-димера $>2,1$ и С-реактивного белка >50 мг/л, уменьшение количества

лимфоцитов в крови менее $0,72 \times 10^9/\text{л}$ [Анисенкова А. Ю. и др., 2020; Chousterman B.G., 2017; Chen X., 2020].

У пациентов, перенесших COVID-19, длительное время уровень Д-димера остаётся высоким, и могут сохраняться микротромбы не только в сосудистом русле, но и в сосудах головного мозга, сердца, почек, печени, органов гениталий, которые прижизненно доказать довольно сложно [Есипов А.В. и др., 2020; Одинаев Ш.Ф. и др., 2022; Astute I. et al., 2020].

В ранних стадиях НОКИП протекает с многообразием клинических проявлений у каждого индивидуума в зависимости от конституциональных и психовегетативных особенностей организма.

Пациенты, страдающие НОКИП, отличались психоневрологическими расстройствами в виде низкой стрессоустойчивости, паническими атаками и тревожно-депрессивными состояниями, и психологическими срывами [Голубова Н.В. Шаропова Н.М., 2020; Zhou F., 2020].

В клинической практике у определенных конституциональных типов чаще встречались тромботические осложнения, цитокиновый шторм, ранний фиброз лёгких, инфекционно-токсический миокардит, тогда как у некоторых пациентов осложнения были минимальными или же вовсе отсутствовали [Мустафакулова Н.И., 2019; Yang Z., 2020; Похасникова М.А., 2021].

Типологические особенности темперамента являются не только предиктором развития болезни, но и имеют прогностическую значимость в выявлении факторов риска развития болезни и в выборе индивидуализированной терапии [Усманова М.А., 2019; Караваева Т.А., 2020].

Анализ отечественной и зарубежной литературы и научных сообщений электронных баз Cochrane, Web of Sciences, Scopus, LitCovid/PubMed показал, что на современном этапе нет единой утверждённой патогенетической терапии [Zhang J., 2020]. В то же время существуют 3 важнейших этапа в терапии НОКИП: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая, включающая противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную,

дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения и развившихся осложнений.

Однотипное и необоснованное назначение лекарственных препаратов без учёта индивидуализированных особенностей пациента, несомненно, может привести к наложению к уже имеющимся осложнениям побочных действий лекарственных препаратов, что усугубляет течение НОКИП.

В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили работ, посвящённых изучению особенностей течения и терапии НОКИП в зависимости от типологических особенностей пациентов. Все вышеуказанные заключения диктуют, что пациенты с НОКИП не только остро нуждаются в индивидуализированной психологической коррекции, но и в подборе соответствующей патогенетической терапии.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. В Республике Таджикистан наибольшие трудности возникали при поздней обращаемости самих пациентов, самовольном лечении, несвоевременном назначении соответствующей терапии. В доступной отечественной и зарубежной литературе мы не встретили работ, посвящённых изучению особенностей течения и терапии НОКИП в зависимости от типологических особенностей пациентов. Все вышеуказанные заключения диктуют, что пациенты с ОКИП не только остро нуждаются в индивидуализированной психологической коррекции, но и в подборе соответствующей патогенетической терапии.

Связь исследования с научными программами (проектами), научной тематикой. Научное исследование связано с инициативной темой кафедры внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино. Исследование проводилось в рамках выполнения Постановления Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676 «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы».

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить особенности клинико-гематологических, рентгенологических характеристик и микробного пейзажа мокроты при НОКИП, а также разработать индивидуализированные подходы к терапии.

Задачи исследования:

1. Выявить группу риска, частоту развития, конституциональные и психовегетативные особенности НОКИП в зависимости от типа темперамента.
2. Изучить основные клинические особенности НОКИП и развившиеся осложнения в зависимости от типологических особенностей пациента.
3. Оценить диагностическую и прогностическую значимость состояния гемостаза, иммунного и мультикоморбидного статуса, микробного пейзажа мокроты и степени насыщенности крови кислородом у пациентов НОКИП с учётом видовых различий индивидуума.
4. Установить рентгенологические проявления у больных НОКИП в зависимости от объёма поражения и типа темперамента.
5. Разработать алгоритм ранней диагностики и терапии НОКИП в зависимости от типологических различий индивидуума.

Объектом исследования явились 573 пациента с НОКИП, находящихся под наблюдением и лечением в период 2020-2022 годов в пульмонологическом отделении ГУ Национальный медицинский центр «Шифобахш», г. Душанбе, являющимся базой кафедры внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ имени Абуали ибни Сино.

Предметом исследования являются пациенты с различными тяжестями течения НОКИП, изучение психовегетативных и конституциональных особенностей в зависимости от типологических различий и разработка алгоритма ранней их диагностики.

Научная новизна исследования

Впервые установлено, что у флегматиков (58,2%) наблюдается повышенный риск развития НОКИП, тогда как у меланхоликов и у холериков этот показатель составил лишь – 24,2%; 17,2%. Среди всех пациентов сангвиники не встречались. Флегматики отличались эндоморфным тучным телосложением, гиперстенической конституцией; меланхолики эктоморфным худощавым телосложением, астенической конституцией; холерики мезоморфным телосложением с нормостенической конституцией.

Впервые обнаружено, что эмоциональные и поведенческие реакции у пациентов с НОКИП были различными в зависимости от типа темперамента: флегматики отличались интровертностью, медлительностью, выдержкой к тяжёлому течению заболевания; меланхолики тревожно-депрессивными расстройствами и опасением смертельного исхода болезни; холерики экстравертностью, агрессивностью и паническими атаками. У флегматиков в 75,2% случаев впервые установлено доминирование тяжёлого течения НОКИП, дыхательной недостаточности и гипертонического синдрома; интоксикационного синдрома у холериков, тогда как у меланхоликов анемического и гипотонического синдрома.

Впервые установлено, что пациенты с НОКИП с ФТ отличались отягощённой коморбидной и мультиморбидной патологией, морфофункциональные параметры сердца и кардио-специфические маркеры были достоверно выше, чем у больных с холерическим и МТ, тогда как уровень всех указанных показателей у пациентов с МТ был значительно снижен.

Впервые доказано, что у пациентов с ФТ чаще развивался острый интерстициальный пневмонит, далее ОРДС, цитокиновый шторм, тромбопатии, острый инфекционно-аллергический миокардит и фиброз лёгких.

Впервые установлено превалирование факторов риска развития цитокинового шторма у пациентов с ФТ по сравнению с меланхолическим и ХТ (74,6%; 35,2%; 20,2%): повышение концентрации интерлейкина – 6 пг/мл, ферритина D-димера и СРБ.

Впервые обнаружено, что во всех случаях тяжёлого течения НОКИП у пациентов наблюдается вирусно-бактериальные и грибковые микс-инфекции, что, несомненно, приводит к усугублению течения основного заболевания. У пациентов с НОКИП с ФТ обнаружено более значительное подавление сатурации и показателей как клеточного и гуморального иммунитета, так и активация системы гемостаза, снижение воздушности лёгочного интерстиция по типу «матового стекла» и фибротические изменения по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ.

Впервые разработан алгоритм ранней диагностики и комплексной терапии НОКИП на основании клинико-гематологических, психовегетативных, иммунологических, гемокоагуляционных, рентгенологических показателей, микробного пейзажа мокроты и сатурации крови с учётом развивающихся осложнений и персонализированного подхода к психо-коррекционным мероприятиям и патогенетической терапии.

Установлена, что на фоне комплексной терапии включающая фавипиравир, показала более высокую эффективность по сравнению с использованием арбидола.

Положения, выносимые на защиту:

1. Конституциональные и психовегетативные особенности у пациентов с НОКИП различны в зависимости от типов темперамента. Среди больных с НОКИП доминировали мужчины с ФТ (58,2%), тогда как меланхолики (24,2%) и холерики (17,2%) составили гораздо меньшее количество больных. Среди всех больных пациенты с сангвиническим темпераментом не встречались. Флегматики отличались эндоморфным и тучным телосложением, гиперстенической конституцией,

интровертностью, медлительностью, инертностью, эмоциональной холодностью, терпеливостью и выдержкой к болезни; меланхолики эктоморфным худощавым телосложением и дефицитом массы тела, астенической конституцией, тревожно-депрессивным состоянием и страхом смерти; холерики мезоморфным телосложением, нормостенической конституцией, экстравертностью, раздражительностью и паническими атаками.

2. Среди пациентов с ФТ (75,2%) преобладало тяжёлое течение НОКИП, и в большинстве случаев этой категории лиц сопутствовали сахарный диабет и ожирение III и IV степени, клинические проявления отличались выраженной дыхательной недостаточностью и артериальной гипертензией; интоксикационный синдром был более выражен с холерическим темпераментом, тогда как у пациентов с МТ анемический и гипотонический синдромы занимали лидирующее место.
3. Пациенты с флегматическим и МТ, страдающие НОКИП отличались отягощённым коморбидным и мультиморбидным анамнезом по сравнению с лицами ХТ. Наиболее частыми осложнениями ОКИП являются: цитокиновый шторм, ОРДС, тромбопатии, острый инфекционно-аллергический миокардит и фиброз лёгких, морфофункциональное состояние ССС при НОКИП, в основном, зависит от тяжести течения заболевания, от возрастного аспекта, выраженности интоксикационного, анемического и гипертонического синдромов, а также от типов темперамента.
4. При вирусных пневмониях из-за активации бактериальной и грибковой флоры развиваются тяжёлые формы вирусно-бактериальных и грибковых пневмоний. При грибково-бактериальной и вирусной ассоциации наблюдается более значительное снижение показателей как клеточного и гуморального иммунитета, сатурации крови; увеличение тромботических и фибротических осложнений,

уплотнение лёгочной паренхимы по типу «матового стекла» у пациентов с НОКИП с ФТ по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ.

5. На современном этапе нет единой утверждённой патогенетической терапии НОКИП. В то же время существуют 3 важнейших этапа в терапии НОКИП: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая, включающая противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения и развившихся осложнений. При НОКИП риск развития бактериальной пневмонии возрастает, что требует срочного назначения антибактериальной терапии с учётом выявленной флоры и чувствительности к антибиотикам, сопутствующей патологии и возрастного аспекта. Комплексная терапия с применением фавипиравира продемонстрировала большую эффективность по сравнению с лечением арбидолом.
6. Разработанный алгоритм ранней диагностики и комплексной терапии НОКИП основывается на клинико-гематологических, психовегетативных, иммунологических, гемокоагуляционных, рентгенологических показателях, микробного пейзажа мокроты и сатурации крови с учётом развившихся осложнений и персонализированного подхода к психо-коррекционным мероприятиям.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования

Персонализированный подход к типологическим особенностям каждого больного в отдельности с учётом психовегетативного, морфофенотипического портрета, развившихся осложнений и лабораторно-инструментальных исследований у пациентов с НОКИП даёт возможность на начальных стадиях заболевания обнаружить группу риска, ранние симптомы болезни и индивидуализировать прогноз.

Психо-коррекционные мероприятия в зависимости от типологических особенностей индивидуума при НОКИП являются неотъемлемой частью патогенетической терапии.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов диссертации подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Цель, задачи и тематика исследования, а также применённые в ходе работы клинико-инструментальные и социологические методы диагностики и лечения соответствуют паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследование

Автор проводил подробный анализ как отечественных, так и зарубежных источников литературы, включающих исторические предпосылки коронавирусной инфекции, этиопатогенетические особенности, индивидуально-типологические особенности человека и их значение в течении болезни, влияние коморбидного и мультиморбидного фона на течение ОКИП, названные главные ошибки, совершаемые в попытках диагностировать и лечить коронавирусную инфекцию.

Апробация и реализация результатов диссертации. Материалы диссертации доложены на 68-й, 69-й и 70-й годовых научно-практических конференциях ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования» (Душанбе, 2020); «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины» (Душанбе, 2021).

Публикации по теме диссертации. Опубликовано 16 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 172 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 234 источников, из них 112 – на русском и 123 – на английском языках. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 15 рисунками.

Глава 1. Современное состояние коронавирусной инфекции (COVID-19) (обзор литературы)

1.1. Исторические предпосылки, этиопатогенетические основы и современные взгляды на коронавирусную инфекцию

Впервые коронавирус HCoV-B814 был выделен у человека ещё в 1965 г. На протяжении многих лет коронавирусы не вызывали тяжёлых заболеваний со стороны органов и систем. Коронавирусы до 2002 года служили причиной развития лёгких форм заболеваний верхних дыхательных путей [15, 35, 78, 88, 159].

Необходимо отметить, что клинические проявления новой коронавирусной инфекция схоже с сезонным гриппом. В обоих случаях могут развиваться респираторные заболевания от скрытого или лёгкого (80%) до тяжёлого течения (15%), тогда как в 5% случаев заболевание отличается крайне тяжёлым течением [19, 125, 151, 155]. При коронавирусной инфекции тяжёлое и крайне тяжёлое течение заболевания превалирует по отношению к лицам, страдающим гриппом [25, 32, 67, 71, 77, 164].

Известны 4 вида коронавирусов (HCoV-229E, - OC43, - NL63 и -HCU1), которые постоянно обнаруживаются в структуре ОРВИ, и, обычно, поражают верхние дыхательные пути [13, 20, 30, 31, 173, 174].

В период пандемии болезни COVID-19 США занимали главенствующее место (4,4 млн. человек), второе место занимала Бразилия (2,5 млн), на третье место выходила Индия (1,5 млн) и Россия - на четвёртом месте (832,9 тыс.). В Англии зарегистрирована самая высокая смертность [78, 159, 178, 192, 195, 207].

На сегодняшний день существует четыре рода коронавирусов: альфакоронавирус, бетакоронавирус, гаммакоронавирус и дельтакоронавирус. Бетакоронавирусы, в свою очередь, подразделяются на эмбековирус (линия А), сарбековирус (линия В), мербековирус (линия С) и

нобековирус (D) [3]. С 2002 по 2004 гг. из рода *Betacoronavirus* развилась эпидемия атипичной пневмонии, в результате которой в странах мира зарегистрированы 774 смертных случая [57, 88, 157, 212, 217].

В 2012 г. в Саудовской Аравии развилась пандемия коронавирусом MERS-CoV (из рода *Betacoronavirus*) и были зарегистрированы 866 смертельных случаев. Начало заболеваемости коронавирусом SARS-CoV-2 из рода *Betacoronaviru* (РНК-содержащих вирусов) впервые было зарегистрировано в Ухане (Китай) в декабре 2019 года и 11 марта 2020 года ВОЗ было объявлено как пандемия [76, 134, 197].

Вирус COVID-19 отличается наличием на поверхности булавовидных шипцов на подобие короны [16, 26, 31, 119].

Вирус COVID-19 высоко заразен и жизнестойкий – на наружных поверхностях сохраняется до 2 суток. Учёные доказали, что вирус SARS-CoV-2 спустя 15 минут был разрушен при температурном режиме до 92°C. Длительность сохранения вируса на поверхностях была различной: на человеческой одежде и древесине до 2-х дней, на бумажных и стеклянных изделиях от 2 до 3 часов, на пластических материалах – до 7 дней [47, 74, 89, 179].

Вирус COVID-19 при низкой температуре в пределах +4°C может сохраняться более 2-х недель, при подогревании до 37°C вирус дезактивируется на протяжении одного дня, при нагревании до 56°C инактивируется в течение 45 минут, при 70°C – на протяжении 5 минут [72, 76, 87].

В 2023 году по состоянию на 13 июля зарегистрировано более 767 миллионов случаев COVID-19 по всему миру; доказано более 6,9 миллиона летальных случаев [48, 62, 92].

Таким образом, общеизвестны 4 вида коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые постоянно обнаруживают в структуре ОРВИ, тогда как вирус COVID-19 может вызвать тяжёлые формы ТОРС и летальные случаи.

Новое отображение коронавируса под электронным микроскопом отличается наличием щипцов в виде клубков, имеющих биохимическую общность с человеческими клетками [20, 124, 194, 209, 221, 228].

Вирус COVID-19 в основном проникает через эпителиальные оболочки эндотелия верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. На современном этапе общеизвестно, что АПФ2 расположен на поверхности эндотелия сосудов органов дыхания, ССС, пищеварительной, мочевыделительной и центральной нервной системы. Доказано, что вирус COVID-19, проникая через ток крови или через решетчатую кость носа может поражать головной мозг. Нарушение обоняния в начальных стадиях заболевания подтверждает поражение центральной нервной системы и обонятельного нерва с последующим развитием васкулита [123, 127, 134, 209, 224].

Патогенез цитокинового шока в основном связан с активацией макрофагов, иммунологического ответа организма, противовоспалительных цитокинов и воспалительных маркеров: повышение сывороточного ферритина и СРБ. У пациентов при COVID-19 с эндотелиальной дисфункцией сосудов, воспалительным процессом интимы сосудов, при спазме сосудов могут образоваться коагулопатии в виде микротромбоза, геморрагических нарушений и ДВС [102, 113, 130, 226].

Прогрессирование коронавирусной инфекции связано с присоединением вторичной бактериальной и грибковой инфекции [206].

Иммунодефицитное состояние приводит к развитию интерстициального пневмонита, миокардита, гастроэнтероколита, менингита, инфаркта миокарда [160, 188, 191, 192, 231].

Коронавирусы, активируя катехоламины и провоспалительные цитокиназы, способствуют развитию различных видов аритмий [8, 90, 181, 182, 184].

При тяжёлом течении НОКИП показатели гуморального иммунитета нарушаются в виде резкого повышения в плазме крови количества антител

IgM и IgG, и спустя 2 или 3 недели, их уровень падает. Дисфункция иммунной системы сопровождается эндокринными расстройствами и нефропатией, с прогрессированием гломерулосклероза [49, 53, 102, 126, 128].

Следует отметить, что последовательность поражения мембраны альвеоцитов коронавирусом и патогенетические механизмы играют большую роль при подборе терапии. Несоблюдение одного из патогенетических механизмов не приведёт к желаемым эффектам [48, 64, 69, 81, 157].

Таким образом, COVID-19 – относится к семейству РНК-содержащих вирусов. Пути передачи: воздушно-капельный и контактно-бытовой. Имеющие шипы в форме клубков у вируса располагают биохимическим сродством с нашими клетками, поэтому вирус свободно проходит через них, геном вируса входит и подчиняет наши клетки себе.

При COVID-19 лидирующим осложнением является двусторонний интерстициальный пневмонит, далее на второй план выходит ОРДС, затем цитокиновый шторм, тромбоэмболические осложнения, острый инфекционно-аллергический миокардит, септический шок, фиброз лёгких и психоневрологические нарушения.

1.2. Основные клинические проявления острого коронавирусного интерстициального пневмонита

Клинические проявления НОКИП зависят, прежде всего, от тяжести течения заболевания, от состояния коморбидного и мультиморбидного состояния. Основными клиническими проявлениями при НОКИП являются: непродуктивный кашель, одышка, гипертермия, вялость, утомляемость, гипотония, покраснение глаз, рвота, нарушение обоняния и вкуса, диарея, головная и мышечная боль. [6, 7, 50, 84, 144]

Лёгкое течение заболевания отличается повышением температуры тела ниже 38,5°C, появлением сухого кашля, слабости и боли в горле. При средней тяжести течения появляется одышка, боль при глотании, чихании, клиническая картина ринита, головная боль, кашель, озноб и мышечная боль, температура тела повышается выше субфебрильных цифр, SpO₂ < 95%,

аускультативное выслушивание крепитирующих хрипов в лёгких свидетельствует о поражении интерстиция лёгких [16, 21, 22, 131, 198].

При тяжёлом течении НОКИП ЧДД более 30/мин, температура тела возрастает до критических цифр, появляется миалгия и постоянная одышка, гипотония и $SpO_2 \leq 93\%$ [12, 70]. При прогрессировании коронавирусной инфекции степень поражения лёгких достигает более чем 50%. Крайне тяжёлое течение сопровождается ОДН и проявлением прижизненных тромбозов, с необходимостью респираторной поддержки [34, 38, 45, 70, 183].

У пациентов в пожилом и старческом возрасте наблюдается тяжёлое течение COVID-19. Это возможно связано со снижением иммунитета и наличием мультиморбидной патологии: сахарный диабет, ИБС, ожирение, гипертоническая болезнь, ХОБЛ, бронхиальная астма [93, 94, 220].

Таким образом, клинические проявления НОКИП зависят, прежде всего, от тяжести течения заболевания, от возрастного аспекта, от коморбидного и мультиморбидного состояния и развившихся осложнений.

1.3. Распространённые осложнения острого коронавирусного пневмонита

1.3.1. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

Острый респираторный дистресс-синдром (шоковое лёгкое) – это крайне тяжёлое состояние, сопровождающееся гипоксией, отёком лёгких, дыхательной недостаточностью, и при несвоевременном оказании медицинской помощи летальность достигает до 50-60% [5, 9, 67, 71, 103].

Различают острую, подострую и хронические фазы ОРДС. Острая фаза болезни продолжается от 2-х до 5 суток с развитием интерстициального и альвеолярного отёка лёгких и микро-ателектазов; подострая фаза отличается формированием бронхоальвеолярного и интерстициального воспаления, при хронической фазе развивается фиброзирующий альвеолит [8, 14, 15, 20, 154].

Основным патогенетическим механизмом развития ОРДС является: появление эмболов в мелких сосудах лёгких на фоне биологически активных

веществ — кининов и простагландинов, состоящих из сгустков крови, жиров повреждённых тканей. Вследствие чего проницаемость мембран увеличивается и развивается интерстициальный и альвеолярный отёк, гипоксемия, гиперкапния и дыхательная недостаточность [65, 96, 160, 215, 217].

В начальных фазах ОРДС (I стадия) клинические и рентгенологические проявления не выражены. Вторая стадия сопровождается от 6 до 12 часов. У пациентов наблюдается выраженная одышка, синюшность кожных покровов и слизистых оболочек, сердцебиение, кашель с пенистой мокротой и прожилками крови. Сатурация крови резко снижается. В лёгких выслушиваются крепитирующие хрипы; на рентгенографии появляется картина диффузного интерстициального отёка. В 3 стадии развивается острая дыхательная недостаточность, гиперкапния, появляется клокочущее дыхание с пенистой розовой мокротой. Артериальное давление начинает падать. В лёгких появляются множественные влажные хрипы. На компьютерной томографии высокого разрешения обнаруживают слияние очаговых теней с двух сторон. В этой стадии заболевания летальность составляет в пределах 80% [200].

В четвертой, терминальной стадии заболевания, прогрессируют клинические проявления метаболического ацидоза, гипоксемии и гиперкапнии, сопровождающиеся полиорганной недостаточностью и отличающиеся: гипотоническим синдромом, появлением фибрилляций предсердий, выраженной тахикардии и левожелудочковой сердечной недостаточности, сопровождающиеся проявлениями сепсиса и ДВС-синдрома, лейкопенией, тромбоцитопенией, кровотечениями различной степени тяжести, ОПН (увеличение уровня мочевины и креатинина, олигурия), гипербилирубинемией, увеличением уровня трансаминазы и гипоальбуминемией, подавлением функциональных возможностей головного мозга вплоть до развития гипоксической комы [98, 131, 132, 136, 139, 167].

На КТВР на периферии обнаруживают множественные, диффузные тени и снижение прозрачности лёгочной ткани. В терминальной стадии ОРДС на фоне полиорганной недостаточности чаще всего пациенты умирают [56, 61, 62, 84, 141, 206, 223].

Таким образом, ОРДС характеризуется крайне тяжёлым течением, сопровождавшимся гипоксией, отёком лёгких, дыхательной недостаточностью и при несвоевременном оказании медицинской помощи летальность достигает до 50-60%.

1.3.2. Особенности течения цитокинового шторма

Цитокиновый шторм может развиваться при любых остро протекающих воспалительных заболеваниях (внебольничной пневмонии, ревматоидном артрите, аутоиммунных заболеваниях). Наиболее исследованным цитокином при острой внебольничной пневмонии является IL-6 [158, 175].

При проникновении вирусов в альвеоциты уровень цитокинов резко увеличивается, и они начинают штурмовать органы и системы, вслед за этим повышается активность иммунной системы [64, 102, 142, 158, 175].

Клинические проявления цитокинового шторма характеризуются гипертермией, диареей, тошнотой, рвотой, недомоганием, миалгией, снижением насыщенности крови кислородом [98, 133, 143, 189, 190].

Основным патофизиологическим механизмом развития цитокинового шторма при COVID-19 является иммунная дисфункция, сопровождающаяся неконтролируемой выраженной системной воспалительной реакцией, в результате повышенного синтеза воспалительных цитокинов развивается цитокиновый шторм. Клинически цитокиновый шторм проявляется гипертермией, цитопенией, повышением уровня ферритина, тромбопатией и поражением лёгочного интерстиция [5]. Основными медиаторами воспаления цитокинового шторма являются – интерлейкины (IL) 1 α , 18, 6 и интерферон гамма. Наличие цитокинового шторма при COVID-19 требует разработки критериев его диагностики [163, 198, 224].

Установлены критерии диагностики цитокинового шторма у пациентов с COVID-19: повышение уровня интерлейкина - 6 >23 пг/мл, ферритина >485 нг/мл, D-димера $>2,1$, С-реактивного белка >50 мг/л, количество лимфоцитов в крови $<0,72 \times 10^9$ /л. Выделены 3 группы риска по развитию цитокинового шторма: у больных I группы – фактор 0-1, риск развития цитокинового шторма отсутствует; во II группе – фактор 2-3, возможность развития цитокинового шторма повышается до 55% (увеличивается в 35,5 раза), в III группе – наличие более 4 факторов риска до 96% случаев вызывает ЦШ (возрастает в 718 раз) [4, 5, 98, 180, 219, 228, 229].

Таким образом, основным этиопатогенетическим механизмом при цитокиновом шторме является прогрессивное высвобождение цитокинов и негативное их влияние на органы и системы. Клинические проявления отличаются повышением температуры тела, диспептическими расстройствами, тошнотой, рвотой, диареей, недомоганием, прогрессирующей слабостью и мышечными болями. Развившийся острый двусторонний пневмонит, в основном, связан с переизбытком ферритина, сопровождающимся полиорганной недостаточностью. В свою очередь, ферритин активизирует клетки неспецифического иммунитета (макрофаги), борющиеся с вирусом.

1.3.3. Тромботические осложнения коронавирусной инфекции

Тромбоэмболические осложнения представляют собой одно из клинических проявлений и грозных осложнений COVID-19. Научные исследования, проведенные в Китае, США, Нидерландах и во Франции, свидетельствуют, что тромбоз возникает у 20-30% пациентов с коронавирусом и является одной из причин летального исхода [94, 110, 160, 212].

Внутрисосудистое прижизненное формирование тромбов состоит из 3-х механизмов: поражение сосудистой стенки, снижение скорости кровотока и гиперкоагуляции крови [63]. У пациентов, перенесших COVID-19, длительное время уровень D-димера (продукт распада фибрина и

разрушения тромба) остаётся высоким и могут сохраняться микротромбы не только в сосудистом русле, но и в сосудах головного мозга, сердца, почек, печени, органов гениталий, и которые прижизненно доказать довольно сложно. Высокий уровень Д-димера является предиктором смерти [19, 77, 101, 126, 1876].

Проведённое научное исследование показало наличие прижизненных тромботических проявлений НОКИП. Они отличались отягощённым коморбидным статусом: среди них обнаружены артериальная гипертензия (69,0%), ИБС (63,0%), сахарный диабет (47,0%), ожирение различной степени (43,0%) в основном в пожилом и старческом возрасте. Косвенные проявления прижизненных тромбопатий отличались появлением внезапной одышки (80,0%), кардиалгии (75,0%), головокружения (28,0%), приступов удушья (47,0%), тахикардии (49,0%), гипотонии (79,0%) и набухания шейных вен (33,0%), страха смерти (68%), сухого кашля (82,0%), кровохарканья (43,0%), цианоза кожных покровов (43,0%), гипертермии (78,0%), наличием II и III степени ожирения и избыточного веса. Гемокоагуляционные нарушения проявлялись ускорением времени свёртывания крови, увеличением уровня Д-димера (>500 нг/мл) (88,0%), ферритина ($> 300,0$ мкг/л; 92,0%) и протромбинового времени ($130,0 \pm 9,0$) [188].

Медики из США обратили внимание на рост количества инсультов среди молодых пациентов. Есть данные, что COVID-19 оказывает влияние не только на лёгкие, но и на все жизненно важные органы, в том числе приводит к закупорке крупных кровеносных сосудов [137, 230].

Коронавирус поражает клетки всех органов и систем приводя к их массивной гибели, развивая дыхательную, сердечную, почечную и печёночную недостаточности [146].

Через кровь COVID-19 атакует весь организм. Учёные уже назвали тромбообразование одним из ключевых факторов, делающих заболевание столь опасным [1, 42].

При использовании антикоагулянтов при COVID-19 увеличивается риск развития кровотечения и поэтому нужно быть осторожным. С другой стороны, некоторыми учёными было обнаружено, что стандартные дозы антикоагулянтов просто не действовали в связи с высокой сгущенностью крови [23, 37, 39, 74].

Таким образом, у больных с коронавирусной инфекцией тромботические осложнения увеличиваются, что отличается повышением уровня Д-димера и ферритина. Наличие признаков перегрузки правого желудочка на эхокардиографии и внезапное снижение артериального давления беспричинно могут расцениваться как диагностика ТЭЛА, что требует проведения безотлагательного тромболизиса.

1.3.4. Патогенетические основы дыхательного ацидоза при коронавирусной инфекции

При значительном поражении объёма лёгких у пациентов с НОКИП развивается дыхательный ацидоз и гиперкапния. Существует респираторный, метаболический, смешанный, компенсированный, субкомпенсированный и декомпенсированный ацидозы. При компенсированном ацидозе рН капиллярной крови колеблется в пределах – 7,35–7,45; при «субкомпенсированном ацидозе» рН крови достигал до 7,3–7,26; при «декомпенсированном ацидозе» рН крови оставался в пределах от 7,18 до 6,8 [22, 151]. Респираторный ацидоз сопровождается гиповентиляцией, избытком углекислоты, обструкцией дыхательных путей и нарушением эластичности лёгких. Метаболический ацидоз формируется вследствие увеличения уровня кислот и снижения её выведения и сопровождается выраженной гипоксией, нарушением кровообращения и поражением органов и систем. У пациентов в предтерминальном состоянии бывают частое и глубокое шумное дыхание или дыхание Куссмауля, головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, рвота, диарея, нарушение сознания вплоть до комы, снижение артериального давления,

нарушение ритма сердца в виде экстрасистолии и фибрилляции желудочков [28, 98, 171, 176, 231].

Клиническими проявлениями дыхательного ацидоза являются: произвольные ритмичные колебательные движения частей (рук, ног, головы), подёргивания пальцев вверх и вниз [54, 180, 186].

Диагноз устанавливают на основании клинических данных и результатов определения газов артериальной крови (ГАК) и электролитов сыворотки. При прогрессировании дыхательного ацидоза появляется чрезмерная сонливость, переходящая в ступорозное или коматозное состояние, в последующем может развиваться остановка дыхания. Окончательный диагноз ставится на основании исследования рН крови и измерения уровня углекислого газа в крови.

Бикарбонат натрия (NaHCO_3) почти всегда противопоказан из-за повышения чувствительности гладкой мускулатуры бронхов к бета-агонистам. С другой стороны, натрия бикарбонат при внутривенном введении не проходит через клеточную мембрану эритроцитов и, взаимодействуя с ионами водорода, превращается в углекислый газ, вызывая гипервентиляцию лёгких, создавая дополнительную нагрузку при дыхательной недостаточности. Углекислый газ, развивающийся при дыхательной недостаточности, находится внутри самой клетки, в отличие от бикарбоната, который находится вне клетки [22].

Таким образом, при необоснованном приёме и инфузии натрия бикарбоната кислотность внутри клетки повышается, повышается и осмолярность внеклеточной жидкости, и это может стать основной причиной осложнений вплоть до смертельного исхода.

1.3.5. Токсико-септический шок при коронавирусном интерстициальном пневмоните

Сепсис — генерализованная форма инфекции. Вследствие снижения иммунитета человека происходит массивное поступление в кровь вирусов и бактерий, и их токсинов с развитием токсико-септического шока.

Клинически проявляется в виде резкого снижения артериального давления, выраженного озноба, гипертермии, тахикардии, геморрагических или папулёзных высыпаний, снижения диуреза, миалгии. Смертность при септическом шоке достигает 63% [98, 100].

Вирусемия сопровождается резкой активацией лейкоцитов и токсемией интерлейкином-1, тромбоцит-агрегирующим фактором, перекисными соединениями, сопровождающимися нарушением микроциркуляции и развитием полиорганной недостаточности [119, 121].

Септический шок, ассоциированный ОРДС или ДВС, прежде всего, связан с подавлением иммунологической реактивности организма при ОКИП [125, 129].

При септическом шоке с полиорганной недостаточностью необходимо применение антибиотиков широкого спектра действия [205, 222]. Как правило назначают сочетание цефалоспоринов с аминогликозидами [122, 140, 182, 191, 203].

Таким образом, вследствие снижения иммунологических свойств организма происходит массивное поступление в кровь вирусов и бактерий, и их токсинов с развитием токсико-септического шока. Токсико-септический шок сопровождается падением систолического артериального давления, выраженным ознобом, гипертермией, тахикардией, геморрагическими или папулёзными высыпаниями, снижением диуреза, миалгией, резкой активацией лейкоцитов и выделением больших количеств токсических веществ, приводящих к нарушению микроциркуляции и развитию полиорганной недостаточности.

1.3.6. Острый инфекционно-аллергический миокардит

Острый инфекционно-аллергический миокардит при коронавирусной инфекции развивается в результате токсического влияния вирусной инфекции, иммунологической перестройки организма, сопровождающихся воспалением мышц сердца, сердечной недостаточностью и снижением

фракции выброса. Различают лёгкое, среднетяжёлое и тяжёлое течение миокардита, его 4 патогенетические стадии [18, 32, 83, 152].

Существует молниеносная, подострая, хроническая активная и хроническая персистирующая и эозинофильная форма миокардита. Пациенты в основном жалуются на одышку, сердцебиение, головные боли, головокружение, тошноту и рвоту, на чрезмерную потливость, быструю утомляемость, боли в костно-суставной системе, на субфебрильную температуру, набухание шейных вен. При инфекционно-токсическом миокардите в сыворотке крови увеличивается уровень α - и γ -глобулинов, кардиоспецифичных ферментов и белков: тропонина, КФК, ЛДГ, сиаловых кислот и СРБ. На ЭКГ определяются различные аритмии в виде: наджелудочковых экстрасистол, приступов мерцания предсердий [46, 82, 176, 230].

Электрокардиографические изменения отличаются нарушением процессов реполяризации миокарда, расстройством ритма и проводимости, инверсией зубца Т, смещением ST-сегмента. На фонокардиографии регистрируется систолический шум. На УЗИ, ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки определяют кардиомегалию и перикардит [41, 44, 138, 231].

Таким образом, острый инфекционно-аллергический миокардит в основном при НОКИП развивается вследствие его токсического влияния и характеризуется воспалением мышц сердца, сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса. Течение клиники зависит, прежде всего, от тяжести течения, формы и стадии инфекционного миокардита. Основными клинико-лабораторными инструментальными проявлениями острого инфекционного миокардита являются: одышка, сердцебиение, головные боли, головокружение, тошнота и рвота, чрезмерная потливость, быстрая утомляемость, боли в костно-суставной системе, увеличение уровня α - и γ -глобулинов, кардиоспецифичных ферментов и белков: тропонина, КФК, ЛДГ, сиаловых кислот и СРБ, определение различных аритмий, инверсией зубца Т, смещением ST-сегмента на ЭКГ в виде: наджелудочковых

экстрасистол, приступов мерцания предсердий, на УЗИ, ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки определяют кардиомегалию и перикардит.

1.3.7. Постковидный пневмофиброз лёгких

Постковидный пневмофиброз (ПКПФ) относится к поздним осложнениям НОКИП и характеризуется поражением эпителиальной ткани альвеол, пролиферацией фибробластов, отложением коллагеновых волокон [24, 25, 28, 51, 52].

Различают подострый (от 3-х до 12 недель), затяжной (более 12 недель) и хронический постковидный синдромы (более 6 месяцев). Длительное время вирус, оставаясь в организме, может провоцировать новые аутоиммунные реакции. В результате чего развивается новый воспалительный процесс. Сохранённые вирусные частицы и продукты распада клеток могут создать новые микротромбы, приводя вновь к высвобождению антигенов [221, 224].

Верификация диагноза ПКПФ ставится на основании клинико-рентгенологических и патологических данных [38, 43, 149, 155, 177].

Проведение инвазивных вмешательств, таких как бронхоскопия или биопсии лёгких для постановки диагноза, не оправдывает себя, так как их результаты не влияли бы на ведения пациентов [9, 17, 38, 56, 225].

Рентгенологическая картина ПКПФ характеризуется появлением на паренхиме лёгких диффузных фиброзных изменений, паренхиматозных тяжей, сетчатых затемнений и бронхоэктазов с сотовыми изменениями [17, 22, 27, 58, 68]. Основными причинами формирования ПКПФ являются: вирусно-бактериальная пневмония; ОРДС, септикопиемия, связанная с COVID-19; тромбопатии; снижение сатурации крови, большой объем поражения лёгких, снижение иммунологической реактивности организма и преклонный возраст [9, 18, 19, 20, 21, 23, 36].

Таким образом, ПКПФ является одним из поздних осложнений НОКИП, сопровождающимся диффузными фибротическими изменениями в паренхиме лёгких. Различают подострый (от 3-х до 12 недель), затяжной

(более 12 недель) и хронический постковидный синдромы (более 6 месяцев). Вирус длительное время, скрываясь в организме, может развивать новые аутоиммунные реакции. В результате чего развивается новый воспалительный процесс. Длительное время сохранённые вирусные частицы и продукты распада клеток создают новые микротромбы, приводя вновь к высвобождению антигенов.

Рентгенологическая картина ПКПФ характеризуется появлением диффузных фибротических сетчатых изменений с бронхоэктазами в лёгких в виде сетчатых изменений.

1.3.8. Психоневрологические нарушения при НОКИП

Ещё в глубокой древности Гиппократ и Авиценна, и учёные отечественной терапевтической школы Мудров М.Я., Захарьин Г.А., Пирогов Н.И., Боткин С.П. утверждали, что врач должен «лечить не болезнь, а больного», учитывая индивидуальные особенности организма [2, 11, 27].

Гиппократ различал флегматический, сангвинический, холерический и меланхолический темпераменты [27].

Авиценна в "Каноне врачебной науки" указывал, что «Мизадже» – это состояние организма, где происходит перемещение 4-х жидких материй: сафры, савды, крови и лимфы. Люди с преобладанием «сангвис» - крови (sangvis) относятся к сангвиническому темпераменту. Они отличаются энергичностью, живостью, подвижностью, общительностью. Лица с избытком лимфы (flegma) относятся к ФТ («флегма» - слизь). Они отличаются эмоциональной холодностью, инертностью, медлительностью. Лица с избытком сафры относятся к ХТ (от греческого слова «холе» - желчь). Они активны, возбудимы, вспыльчивы, агрессивны. Лица с преобладанием савды относятся к МТ («меланос» - черная желчь). Излишек савды проявляется в виде сухости и холодности кожных покровов, и худощавости телосложения. Им характерны явления меланхолии, они подозрительны, нерешительны, эмоциональны, трусливы [2].

Русский учёный Боткин С.Б. отметил, что болезнь не повреждает определенные области тела или орган, а оказывает воздействие через ЦНС на весь организм. Он утверждал, что перед лечением необходимо настроить больного на выздоровление, лечить надо комплексно с учётом конституциональных особенностей и факторов риска болезни. Он утверждал, что конституция – отражает комплекс морфофункциональных особенностей организма (телосложение, морфологические признаки и физиологические процессы), формирующихся вследствие наследственных и приобретённых качеств организма [11].

И. П. Павлов (1951) указывал на 4 типа темперамента, в основе которых лежат такие понятия как "сила", "слабость" нервной системы и процессы возбуждения и торможения [68]. К основным в нервной системе относятся: сила, подвижность и уравновешенность нервных процессов [10, 33, 65, 68, 97]. Доказано, что состояние углеводного, жирового, белкового обмена зависит от типологических особенностей нервной системы [60].

Существует тесная взаимосвязь между темпераментом здоровых людей и психическими заболеваниями, которые лежат в континууме нейро-поведенческой регуляции с участием нейрохимических регуляторных систем и корковых регуляторных систем [204, 209].

Тихонова Н.Н. (1991) доказала, что при экземе интенсивность зуда зависит от типа темперамента: у флегматиков зуд сопровождается малой интенсивностью, у холериков – сильным зудом, тогда как у меланхоликов отличался меньшей выраженностью [99].

Установлено, что у холериков вегетативные функции легко адаптируются к изменениям окружающей среды, и после ликвидации факторов риска быстрым темпом полностью восстанавливаются [33, 104, 106, 115, 214]. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что при коронавирусной инфекции наблюдаются нейропсихологические расстройства [75,127,147, 189].

Akbari M. (2021) подтверждает, что реагирование и восприимчивость

людей на COVID-19 варьируется в зависимости от их темперамента, индивидуальных различий и особенностей личности [111].

Накопленный клинический опыт за время пандемии свидетельствует, что COVID-19 чаще, чем другие вирусные респираторные заболевания, поражает ЦНС [54, 75, 148, 151].

Психовегетативные расстройства при COVID-19 могут развиваться при прогрессировании интоксикационного синдрома, токсическом влиянии медикаментозной терапии, при наличии страха заражения болезнью и чувства неуверенности в себе [112, 114, 124, 233].

По результатам многочисленных исследований установлено, что вирус COVID поражает оболочки и сосуды головного мозга, черепные и периферические нервы, проявляющиеся картиной менингита, энцефалита, энцефалопатии, полинейропатии [54].

В постковидном периоде панические атаки, сопровождающиеся необоснованными тревогами и страхом, являются самыми частыми психическими расстройствами [29, 73, 75, 147, 170, 180].

Применяемые препараты при коронавирусной инфекции (ГКС, противовирусные препараты) сами по себе развивают тревожно-депрессивные расстройства [29, 40, 210]. Отечественными и зарубежными учёными установлено, что у флегматиков и сангвиников обнаруживается высокий уровень ЛПНП и ожирение различной степени, сопровождающиеся различными осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт) [60]. Психологическая коррекция у пациентов с ФТ направлена на устранение эмоциональной холодности и инертности, у пациентов с ХТ на развитие положительных черт темперамента и удержание слишком большой возбудимости, у больных с меланхолическим темпераментом на ликвидацию явлений меланхолии [123].

Таким образом, психоневрологические нарушения при COVID-19 могут развиваться в результате прогрессирования интоксикационного синдрома, длительной изоляции пациента, наличия страха заражения

болезнью и токсического влияния медикаментозной терапии. Изучение типологических особенностей индивидуума позволяет прогнозировать предикторы развития заболевания, особенности клинического течения, биохимическую индивидуальность, предрасположенность человека к определенным патологиям, и разработать наиболее эффективные методы терапии.

1.3.9. Анализ отечественной и зарубежной литературы о современной диагностике и терапии коронавирусной инфекции

Анализ отечественной и зарубежной литературы о диагностике и терапии коронавирусной инфекции показал, что у врачей есть возможность ставить диагноз «коронавирусная инфекция» ещё до лабораторного подтверждения [16, 36].

Для лабораторного подтверждения COVID-19 биологический материал берётся из слизистых оболочек ротовой полости и носоглотки методом экспресс-тестирования и ПЦР. Для этого берут кровь из указательного пальца для определения антитела к коронавирусу. Антитела в крови появляются на 5-7 дни, и в первые дни тест может быть отрицательным. Результаты теста будут готовы в течение часа. Достоверность результата проведённого теста низкая — до 50%.

Иммуноглобулин М в организме выявляется в течение 7–10 дней, далее выявляется иммуноглобулин G. Выявление иммуноглобулина М свидетельствует об острой фазе заболевания, если одновременно обнаружены иммуноглобулин М и G или только G, это значит, что коронавирусная инфекция перенесена и выработан определенный иммунитет, есть антитела. Спустя 10 дней после проведённого 1-го теста проводят вторичное тестирование, для подтверждения или исключения коронавирусной инфекции. Повторное тестирование проводится и при выписке пациентов с коронавирусной инфекцией. Обязательными лабораторно-инструментальными методами исследования являются:

компьютерная томография лёгких, определение насыщенности кислородом – сатурация с пульсоксометром [21, 55].

Во временных методических рекомендациях указывается, что сам коронавирус, передвигаясь сверху вниз, попадает в трахеобронхиальное дерево. В связи с этим, результаты экспресс ПЦР-теста не всегда бывают положительными [172].

Названы главные ошибки, совершаемые в попытках диагностировать и лечить коронавирус: стремление людей при недомогании активно сбивать температуру. Известно, что вирусы и бактерии не жизнеспособны при высокой температуре. В связи с этим ниже 38,5 градусов нельзя применять жаропонижающие препараты [18, 22].

При горизонтальном положении пациентов вентиляция лёгких ухудшается. В связи с этим необходимо пациентов переворачивать на живот, для улучшения вентиляции нижних долей обоих лёгких. При гиперферритинемии у пациентов с коронавирусной инфекцией развивается двусторонняя пневмония. Гиперферритинемия прогрессирует при кислородном голодании организма и в ответ на внедрение коронавирусной инфекции, приводя к полиорганной недостаточности.

Ранняя диагностика гиперферритинемии и своевременная терапия способствуют снизить летальность больных при НОКИП. При вирусных заболеваниях ферритин способен активировать макрофаги, так называют клетки неспецифического иммунитета, они начинают бороться с болезнью. [125, 203]

Иммуномодуляторы могут быть опасными при пневмоните – COVID-19. На практике часто наблюдается, что пациенты самовольно без назначения врача используют иммуностимуляторы. По мнению немецких и американских учёных, иммуностимуляторы вызывают цитокиновый шторм, который ухудшает общее состояние пациента и приводит к смерти. При этом повышается температура тела, появляется рвота, диарея, слабость,

боль в различных частях тела и в крови резко снижается концентрация кислорода [208].

Исследования учёных показывают, что не только коронавирусная инфекция существенно подавляет иммунитет, но и применяемые токсические лекарственные препараты обладают иммуносупрессивным действием [196].

Проводя анализ отечественной и зарубежной литературы и базы данных научной информации в электронных базах Cochrane, Web of Sciences, Scopus, LitCovid/PubMed, можно сделать заключение, **что до настоящего времени нет единой утверждённой патогенетической терапии SARS-Cov-2.**

На современном этапе существуют 3 важнейших направления в терапии SARS-19: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая.

Этиологическое лечение начинается с противовирусной терапии. Американские учёные из противовирусных препаратов наиболее чаще рекомендуют фавипиравир и ремдесивир (ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу) [7, 116, 163]. При назначении противовирусных препаратов необходимо постоянное наблюдение за риском развития кардиотоксических проявлений [79].

На современном этапе доказано, что витамин D имеет существенное значение для стимулирования противовирусного иммунитета, предотвращения цитокинового шторма, нормализации показателей гемостаза [86].

Основная цель патогенетической терапии: разорвать последовательность замкнутого круга (в первую очередь поражение стенок альвеол коронавирусом, далее излияние гиалуроновой кислоты в виде «матового стекла», с последующим развитием спазма сосудов и тромбообразования, гипоксии, отёка интерстиция и формирование раннего фиброза).

Современная терапия COVID-19, прежде всего, включает противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, кортикостероидную и дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения, развившихся осложнений, сопутствующей патологии и возрастного аспекта [87, 95, 135, 177].

В ранних стадиях коронавирусной инфекции применение антибиотиков является большой ошибкой. Антибиотики отрицательно влияют на микрофлору кишечника, тем самым подавляют иммунологическую реактивность организма. Антибиотикотерапию необходимо назначить только при присоединении вторичной флоры. При НОКИП риск развития бактериальной пневмонии возрастает, что требует срочного назначения антибактериальной терапии с учётом выявленной флоры и чувствительности к антибиотикам. Ни в коем случае нельзя игнорировать назначение антибиотиков в этих ситуациях [161, 166, 182, 190, 202, 223].

Соответственно эффективность проведённой терапии оценивается по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования.

При вирусно-бактериальных пневмониях предпочтение отдаётся фторхинолам – левофлоксацину и из макролидов – азитромицину, цефалоспорин IV поколения (цефепим) + макролид (азитромицин) [138, 150, 156], при третичных бактериальных инфекциях проводят сочетание цефалоспоринов IV поколения ± макролид, карбапенемы (меропенем) [165, 193, 218, 193].

В случаях присоединения грибковой инфекции к вирусной (кандидоз, аспергиллёз) необходимость в применении противогрибковой терапии возрастает [167, 168]. При среднетяжёлой и тяжёлой формах пневмонита рекомендуется применение кортикостероидов (дексаметазон) [125, 129, 234, 235].

При повышенном риске тромбообразования рекомендуются низкомолекулярные гепарины: клексан (эноксапарин), ардепарин,

цертопарин). Из-за быстрого действия и выведения из организма прямые антикоагулянты отличаются большей эффективностью по отношению к низкомолекулярным гепаринам. Прямые таблетированные антикоагулянты (ривароксабан, эдоксабан) высокоэффективны при мерцательной аритмии и венозной тромбоземболии [183, 213].

При цитокиновом шторме чрезмерная иммунная реакция блокируется иммунодепрессантами (противорежматическим препаратом – тоцилизумабом) [17].

Септический шок чаще приводит к развитию ОРДС или синдрома ДВС. Для коррекции этих состояний эффективным является внутривенное введение физиологического раствора — 500 мл, 10% раствора глюкозы — в пределах 500 мл. При снижении артериального давления рекомендуется введение белковых препаратов.

При малоэффективности проводимой терапии назначают допамин внутривенно капельно в дозе 200—400 мг, разведённый в 500 мл 5% раствора глюкозы, или же вводят норадреналин в дозе 2-0,1% раствора на 500 мл физиологического раствора.

При спазме сосудов применяют вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид, варфарин). При отёке интерстиция лёгких проводят оксигенотерапию и вводят мочегонные препараты (фуросемид и др.) [115].

Научные исследования показывают, что при гемокоагуляционных нарушениях антикоагулянты являются высокоэффективными в предотвращении инфаркта, инсульта и эмболии лёгких, летальных исходов у пациентов с коронавирусной инфекцией [20, 21].

Активаторы плазминогена и тромболитические препараты показали свою несостоятельность в экспериментах американских врачей. Тромболитики, действуя быстро, разрушают белки свёртывающей системы крови, «взрывая тромб» [20, 183].

Европейские и американские учёные рекомендуют назначение антикоагулянтной терапии (гепарин) при коронавирусной инфекции с целью растворения тромбов и подавления воспалительного процесса [22].

На современном этапе МЗ РФ с целью противовирусной терапии рекомендует назначение фавипиравира, умифеновира, молнупиравира, ремдесивира, и альфа интерферона для противовирусной терапии SARS-19. Эффективность противовирусных препаратов интерферона не является доказанной. Интерферонотерапия рекомендуется при онко- и аутоиммунных патологиях, гепатитах. Для достижения терапевтической дозы в крови необходимы довольно высокие дозы интерферона в инъекциях. Таблетированных форм интерферона просто недостаточно для терапевтического эффекта [33, 74].

Обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что до сих пор не существует патогенетической терапии и все рекомендации являются временными. Лечение НОКИП складывается из следующей схемы: сочетание фторхинолов с макролидами: левофлоксацин с азитромицином при присоединении вторичной инфекции [115].

Вопрос о применении антиретровирусных препаратов, применяемых при ВИЧ-инфекции, является дискуссионным. Проведённое исследование с использованием лопинавира в сочетании с ритонавиром среди тяжёлых форм COVID-19 не показало клиническую эффективность этих препаратов по отношению к стандартной терапии [145]. Некоторые учёные при коронавирусной инфекции предлагают назначение антиретропротивовирусных препаратов, применяемых при ВИЧ/СПИД (нелфинавир, лопинавир, ритонавир, вместе с гидрохлорохином - плаквенил) [7, 15, 16, 20, 33, 74].

Антикоагулянты применяют под строгим контролем показателей гемостаза, времени свёртывания и Д-димера [117, 187, 201, 218].

Кортикостероиды сегодня широко используются у пациентов с COVID-19 во всем мире, и требуются дальнейшие клинические испытания для разрешения спорных вопросов [108, 118, 120].

Во избежание возникновения ОРДС у больных с НОКИП в четырёх ретроспективных когортных исследованиях в Китае была использована кортикостероидная терапия. Результаты исследования показали, что применение метилпреднизолона привело к снижению смертности и улучшению состояния пациентов. Не обнаружено веских доказательств, касающихся клинической эффективности метилпреднизолона у пациентов с ОРДС при НОКИП, а также информации об эффективности комбинированного применения метилпреднизолона и тоцилизумаба [85, 169, 199, 208, 215].

Использование метилпреднизолона у больных с ОРДС может привести к развитию вторичной бактериальной инфекции и повышению уровня смертности, а также развитию других различных негативных осложнений и побочных действий кортикостероидной терапии [15, 19, 96, 123].

Борьба с интерстициальным отёком. Мочегонные препараты при ОРДС и интерстициальном отёке являются неотъемлемой частью патогенетической терапии [72].

Применение смеси гелия и кислорода при НОКИП является эффективным. У пациентов с НОКИП при снижении сатурации ниже 92% рекомендовано назначение оксигенотерапию до достижения 96-98% [3, 109].

Экстракорпоральная трансмембранная оксигенация крови у пациентов с ОРДС, вирусной и бактериальной пневмонией значительно повышает эффективность терапии и выживаемость [146].

Борьба с осложнениями COVID-19, несомненно, является необходимой. Это, прежде всего: борьба с интоксикационно-токсическим и септическим шоком, ТЭЛА; с отёком мозга, гортани и лёгких; ОПН, цитокиновым

штормом. Проведение профилактических мер при COVID-19 обязательно [22].

Психотерапевтические меры по борьбе со страхом являются неотъемлемой частью терапии. Также необходимо соблюдать санитарно-гигиенические мероприятия. Обильное тёплое питье до 3 литров, если нет осложнений [18, 21, 40, 110].

Таким образом, вирус COVID-19 – в отличие от других видов вирусов может вызвать ТОРС и летальные случаи. К нередким осложнениям коронавирусной инфекции, прежде всего, относятся: двусторонний интерстициальный пневмонит, ОРДС, цитокиновый шторм, тромбоэмболии, дыхательный ацидоз, ОИАМ, септический шок, пневмофиброз лёгких и психовегетативные расстройства. При НОКИП индивидуальные особенности пациента, психовегетативные расстройства, панические приступы и волнения, отрицательно влияющие на течение болезни, в меньшей мере или вовсе не принимаются во внимание большинством врачей. Психотерапевтическая коррекция должна быть направлена, прежде всего, на устранение клинических проявлений тревожно-депрессивного синдрома и панических атак.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Диссертационное исследование проведено на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Проведено ретроспективное и проспективное исследование клинического материала. Материал исследования собран в Национальном медицинском центре «Шифобахш» МЗ Республики Таджикистан за период 2020–2021 гг.

В настоящей работе представлены результаты исследования 573 пациентов в возрасте от 27 до 73 лет, с подтверждённым диагнозом НОКИП (положительный тест, данные КТ). Среди них мужчин было 348 (60,7%), женщин – 225 (39,3%) (рисунок 1).

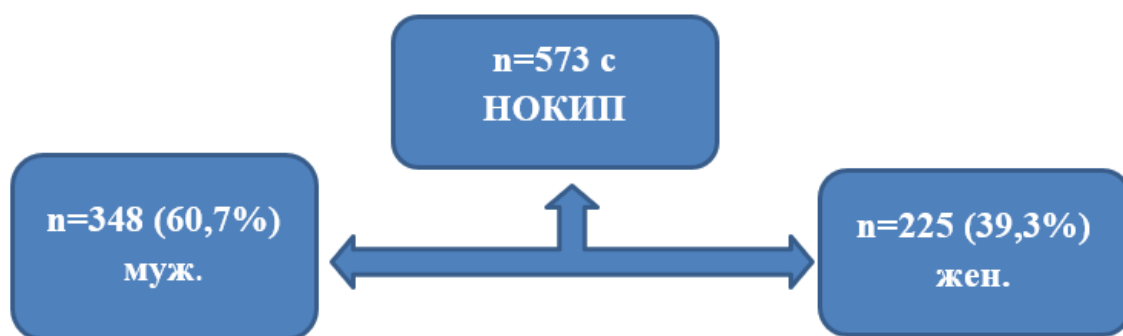


Рисунок 2.1. – Распределение пациентов с НОКИП в зависимости от половой принадлежности

Как видно на рисунке 1, среди пациентов с НОКИП преобладали мужчины по отношению к женщинам.

В свою очередь больные НОКИП по течению распределены: с лёгким течением (87 чел., 15,2%), среднетяжёлым течением (163 чел.; 28,4%) и тяжёлым течением (323 чел.; 56,4%) (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2. - Распределение пациентов с НОКИП по тяжести течения заболевания

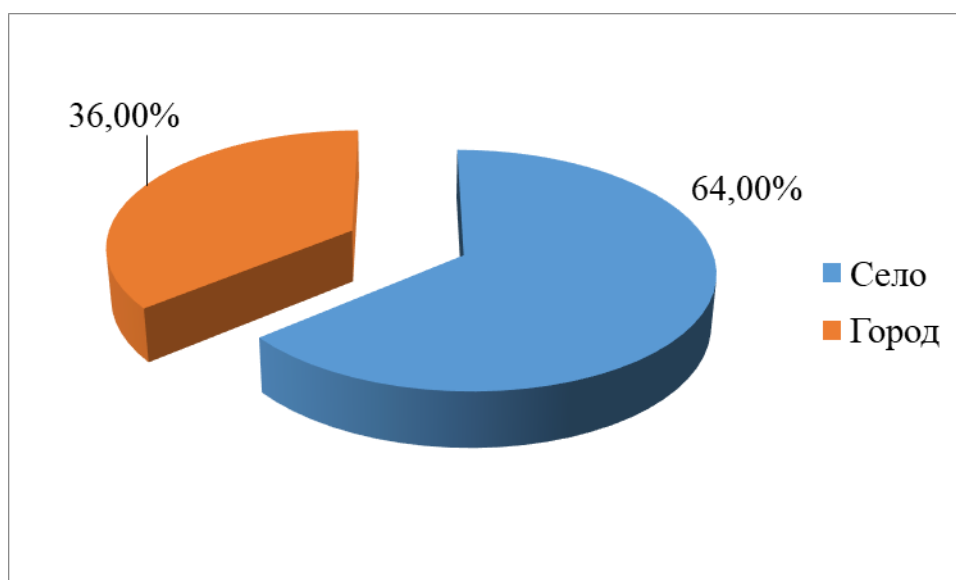
У 33 (38,0%) пациентов с лёгким течением НОКИП тест был положительный, но заболевание протекало асимптомно.

Распределение больных с НОКИП по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Распределение пациентов с НОКИП по полу и возрасту

Пол	Возраст									
	27-37		38-48		49-59		60-73		Всего	
	n= 58		n=104		n=236		n=175		n=573	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Муж.	39	6,8	57	9,9	147	25,7	103	18,0	346	60,4
Жен.	19	3,3	47	8,2	89	15,5	72	12,6	227	36,6
Итого	58	10,1	104	18,2	236	41,2	175	30,5	573	100,0

Как видно из таблицы 2.1, среди пациентов с НОКИП, в основном превалировал мужской пол в возрасте от 49-59 лет.



**Рис. 2.3. - Распределение пациентов с НОКИП в зависимости от
местожительства**

Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц с аналогичным полом и возрастом.

Как видно на рисунке 2.3, из общего количества больных с НОКИП (n=573) жителями села были 367 чел. (64,0%), города – 206 (36,0%). Жители села болеют в 1,7 раза чаще, чем в городе.

Критерии включения: новый острый коронавирусный интерстициальный пневмонит.

Критерии исключения: туберкулёз лёгких, метастатическое поражение лёгких и другие интерстициальные поражения лёгких, несогласие пациентов.

Верификация диагноза ставилась на основании классификации SARS-19, принятой МКБ-10 (кодом-J84.1).

Сравнительный анализ ИМТ пациентов с НОКИП с учётом типологических особенностей темперамента показал, что среди пациентов с флегматическим темпераментом (n=335) ожирение I степени установлено у 33 человек (9,9%), ожирение II степени – 175 человек (52,2%), ожирение III степени – 100 человек (29,9%) и с ожирением IV степени составили 27 человек (8,1%); у пациентов с холерическим темпераментом (n=99) ИМТ с нормальным значением определен у 73 человек (73,7%), с дефицитом массы

тела всего 26 человек (26,3%), тогда как у пациентов с меланхолическим темпераментом дефицит массы тела оказался у всех 139 (100,0%) пациентов (таблица 2.2).

Таблица 2.2. – Сопоставление индекса массы тела у пациентов с НОКИП с учётом типа темперамента

Тип темперамента n=573	Степень ожирения и дефицит массы тела	абс.	%	ИМТ (кг/м ²)
Флегматики n=335	Ожирение I степени	33	9,9	30,0-34,9
	Ожирение II степени	175	52,2	35,0-39,9
	Ожирение III степени	100	29,9	40-44,9
	Ожирение IV степени	27	8,1	Более 45
Холерики n=99	Нормальные значения	73	73,7	23,0±3,0
	Дефицит веса	26	26,3	17,0±0,5
Меланхолики n=139	Дефицит веса	139	100,0	17,0±0,5

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости)

Следует отметить, что у пациентов с ФТ даже при тяжёлом течении НОКИП снижение ИМТ не встречалось.

2.2. Методы исследования

При подозрении на наличие НОКИП проведены **общеклинические** (общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма), **биохимические, инструментальные методы исследования.**

Из биохимических методов исследования определяли: мочевины и креатинин, общий белок, билирубин, печёночные ферменты, глюкозу крови, кардиоспецифические маркеры (ЛДГ, КФК и тропонин).

ЛДГ определен УФ кинетическим тестом. Нормой считается от 135–225 Ед/л.

Методом иммуноферментного анализа был определен уровень КФК.

Уровень КФК считался в нормальных значениях от 24-195 Ед/л.

Тропонин в периферической крови определён мобильным экспресс-фотометром RAMP (Response Biomedical Corp., Канада). Уровень тропонина Т считался в нормальных значениях от 0,2 – 0,5 нг/мл.

Уровень глюкозы (ммоль/л) пациентам с НОКИП определяли ферментативным методом.

Состояние гемостаза исследовали путём определения Д-димера (количественным методом), фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, время рекальцификации определяли сульфатным методом Рамплинга в модификации ГВ индекса (метод Квика).

Функциональное состояние почек определяли пробой Зимницкого, Нечипоренко, пробой Реберга, УЗИ почек.

Для проведения пробы Зимницкого в 6 часов утра собирали первую порцию мочи и выливали в унитаз.

Далее собирали первую порцию мочи в 9 часов утра, затем каждые 3 часа собирали мочу (8 порций мочи) в стеклянные бутылки до 6 ч. утра.

С целью определения СКФ и канальцевой реабсорбции (96%) определяли пробу Реберга. Одновременно определяли концентрации креатинина и в крови, и в моче.

Проводили УЗИ лёгких, печени, почек, панкреас с применением аппарата “Sonostar SS-7” (Китай, 2013).

На аппарате Cardiofax (ЭКГ – 9320 ОК) определяли функциональные нарушения КВС.

Морфофункциональные параметры сердца исследовали эхокардиографией (ЭхоКГ) на аппарате «Toshiba» (2008).

Скорость кровотока в средних и крупных сосудах сердца была исследована доплерографией в ГУ Республиканский клинический центр кардиологии РТ.

Всем пациентам определяли толерантность к физической нагрузке. Каждые 3 часа после завтрака проводили тест 6 минутной ходьбы [30 м] и регистрировали пройденное расстояние. Если пациент прошёл 550 метров – то это норма, если прошёл от 426 до 550 – то I ФК, от 301– 425 – II ФК, от 151-300 – III ФК и менее 150 – IV ФК.

Кумулятивный индекс коморбидности определяли по балльной системе: индекс «0» отражал отсутствие патологии, «1» - наличие лёгкого течения заболевания; «2» - наличие ассоциированных заболеваний, требующих лекарственной терапии; «3» - патологии, приводящей к инвалидности пациента; «4» - тяжёлое течение заболевания, сопровождавшееся полиорганной недостаточностью [Charlson, 1987].

Специальные методы исследования включали:

Для установления диагноза всем пациентам с НОКИП было проведено ПЦР исследование в мазках носо- и ротоглотки и слюны иммунохимическим методом.

Для выявления фактора развития «цитокинового шторма» были определены уровень интерлейкина – 6 (ИЛ-6), ферритина, СРБ.

ИЛ-6 определяли в сыворотке крови иммуноферментным анализом с применением моно- и поликлональных антител к ИЛ-6. По данным Т.Herold et al. уровень ИЛ-6 больше 80 пг/мл считается предиктором развития цитокинового шторма.

Прокальцитонин определялся в сыворотке и плазме крови тест-системой (ИФА—БЕСТ, Россия).

Гематоксическое влияние вируса на обмен железа проявляется гиперферритинемией. Ферритин определяли методом ИФА.

Определяли С-реактивный белок (СРБ) как маркер поражения лёгочной паренхимы, отражающий степень поражения лёгочной ткани.

Исследовали клеточный и гуморальный иммунитет у пациентов с ОКИП (в лаборатории «Диамед»): определяли методом ИФА CD3, CD4,

CD8, CD20 лимфоцитов в сыворотке крови; определяли иммуноглобулины классов A, M, G к COVID-19.

Иммуноглобулины A, M, G в сыворотке крови определяли методом радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток (1963).

Методом радиальной иммунодиффузии в сыворотке крови с применением моноспецифических антисывороток определяли иммуноглобулины A, M, G. (1963). Проведённый ИФА основан на реакции антиген-антитело. Для проведения этого анализа применяли полистироловые планшеты с объёмом 300 мкл. До взятия анализа на поверхности планшеты антиген был сенсibilизирован и фиксирован. Нефиксированные и не сенсibilизированные части планшеты покрывали раствором сывороточного альбумина. Имеющиеся ячейки планшеты заливали исследуемым материалом. В результате чего формировался стабильный комплекс антиген и антитело. Далее остаток материала был очищен и обработан буфером, ячейки были наполнены раствором конъюгата.

Методом ИФА определяли CD3, CD4, CD8, CD20 лимфоцитов в сыворотке крови и уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции. Для выявления специфических антител различных иммунохимических классов проведён ИФА.

ПЦР тест-системой в лаборатории Диамед определяли основные инвазивные микозы COVID-19 (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* и *A.niger*) и инвазивный кандидоз.

Ультразвуковое исследование лёгких проводили с помощью аппарата "Sonostar SS-7" (2013г), периферические лимфатические узлы исследовали на аппарате Siemens-Acuson S2000.

УЗИ лёгких за короткий срок показывает наличие пневмоторакса, интерстициального поражения лёгких и наличие жидкости в плевральной полости.

Пульсоксиметром определяли величину насыщения венозной крови кислородом (сатурацию). Уровень нормы считался – SpO₂ (96 - до 100%).

При SpO₂ – от 94% до 90% считается ДН I степени, при SpO₂ - 89%-75%, считается ДН II степени, при SpO₂ <60% считался гипоксической комой.

Проведена цифровая рентгенодиагностика лёгких в прямой и боковой проекциях (Philips, Германия) (Виннер М. Г., Гольдельман А. Г., Краева С. Л., 1992). На аппарате «Toshiba» проводили КТВР.

Степень поражения лёгочного интерстиция определяли по размеру и распространённости инфильтрата: наличие только симптома «матового стекла» с размерами не более 3см обнаруживаются при лёгком течении НОКИП, появление единичных мутных очагов на фоне симптома «матового стекла» (от 25 до 50%) наблюдались при среднетяжёлом течении заболевания; при тяжёлом течении заболевания на фоне симптома «матового стекла» визуализируются фиброзные изменений более 50%; при крайне тяжёлом течении НОКИП были обнаружены единичные мутные очаги в виде «матового стекла» более 75% и развитие экссудативного плеврита.

Вентиляционную функцию лёгких (ВФЛ) определяли методом спирографии (спирометром «МАС-1»). ВФЛ проводили натощак утром. Накануне определения ВФЛ пациенту советуют исключить из рациона кофе, лекарственные препараты, алкоголь. Рекомендуются свободная одежда, заблаговременно перед исследованием ВФЛ определяли рост и массу тела.

После глубокого вдоха и прекращения дыхания просили сделать медленный выдох. Далее для получения дополнительного объёма выдоха и регистрации ЖЕЛ просили больного ещё раз усиленно выдохнуть. После чего для регистрации показателя ФЖЕЛ пациент делал усиленный глубокий вдох.

Расстройство дыхания вследствие нарушения прохождения воздуха по бронхам считалось обструктивным типом дыхания.

При рестриктивном типе дыхания регистрировали снижение эластичности лёгочной ткани.

Одновременная регистрация обструктивных и рестриктивных нарушений ВФЛ относится к смешанному типу дыхания.

Систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА) определяли методом постоянно-волновой доплерэхокардиографии по формуле A. Kitabatake et al.: $СрДЛА = -2,8 \times (АТ/ЕТ) + 2,4$ (Yock P.G. и Ropp R.L., 1984)

Среднее давление в лёгочной артерии в норме составляет – от 12 до 15 мм. рт. ст., диастолическое – от 7 до 9 мм. рт. ст. Степень ЛГ оценивали по классификации [Рыбакова М.К., 2008]: СрДЛА 20-40 мм рт.ст. - умеренная ЛГ, 40-60 мм рт.ст. — значительная ЛГ, более 60 мм рт.ст. — высокой ЛГ.

Пациенты осмотрены пульмонологом, инфекционистом, кардиологом и невропатологом, психотерапевтом и другими соответствующими специалистами.

Для исследования микробного пейзажа мокроты утром натощак собирали мокроту в стеклянные флаконы и отправляли в лабораторию в течение 2-х часов. Далее после десятикратного разведения физиологическим раствором мокроту вносили на питательную среду.

Типологические особенности ВНД определяли после стихания острых проявлений НОКИП. Для исследования темперамента применяли метод визуальной психодиагностики [Борисов Д.Д., 2016]. По методу Ильина Е.П. (1972) определяли типологические особенности ВНД: исследовали силу НС, устойчивость нервных процессов, состояние ВНС.

Вегетативный фон исследовали с использованием стандартной таблицы А.М. Бейн (2003). Вегетативный статус проявлялся в виде: симпатикотонии, ваготонии и смешанного типа.

Определяли уровень экстраверсии и интроверсии, нейротизма и психотизма, эмоциональной устойчивости с применением опросника структуры темперамента и опросника Айзенга (1999), состоящего из 57 вопросов, на которые отвечают «да» или «нет».

Из поставленных вопросов – 24 вопроса отражают наличие интроверсии/экстраверсии, 24 вопроса показывают наличие – нейротизма и 9 – из этих вопросов предусматривают – шкалу лживости.

Тип конституции определяли по индексу физического развития по формуле индекса Пинье (ИП) = $L - (P+T)$. L - длина тела (см), P - масса тела (кг), T - окружность грудной клетки, см.

При ИП от 10 до 30 – пациенты отличались тучным телосложением и гиперстенической конституцией, при ИП меньше 10 – пациенты считались нормостениками, при ИП больше 30 – пациенты отличались астенической конституцией и худощавым телосложением [Галкина Т.Н., 2008].

Эмоциональная дезадаптация пациентов с КИП исследована с использованием психодиагностического метода: шкала тревоги Спилбергера-Ханина [Калягин В.А., 2006].

Пациенты отвечали на 40 вопросов: 20 вопросов определяли ситуативную тревожность, 20 вопросов определяли личностную тревожность. По полученным результатам: до 45 и более – считалась высокая, от 31 до 44 балла – умеренная и до 30 баллов – тревожность считалась низкая.

ИМТ рассчитывали по формуле: где: m — масса тела в кг, h — рост в метрах, в кг/м².

$$I = \frac{m}{h^2},$$

ИМТ от 18,5 до 24,99 считается нормой; от 30-34,99 – считается ожирением I степени; от 35-39,99 – ожирение II степени; от 40 и более – ожирение III степени, от 25-29,9 – избыточной.

Определяли индекс «талия-бедро» измерением сантиметровой лентой на уровне пупка окружность талии и окружность бёдер – на уровне подвздошного гребня.

Физиогностическое исследование проведено оценкой цвета кожи, формы головы, состояния подкожных вен, верхних и нижних конечностей.

Для обнаружения КУМ проводили метод Циля-Нельсена и методом ПЦР на аппарате «GeneXpert» (в РЦБТ).

Для статистической обработки материала использовали компьютерную программу статистического анализа Statistica версия 10.0 для Windows. Нормальность распределения выборки оценивалась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Количественные величины представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$), качественные – в виде абсолютных значений и долей (%). Парные сравнения количественных независимых групп выполнялись по U-критерию Манна-Уитни, множественные – по H-критерию Краскела-Уоллиса. Парные сравнения количественных зависимых групп выполнялись по T-критерию Вилкоксона, качественных – по критерию Мак Немара. Для сравнения качественных показателей между двумя группами использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера, множественные сравнения выполнялись с использованием критерия χ^2 для произвольных таблиц. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3. Методы лечения

Лечение ОКИП проведено на основании анализа отечественной и зарубежной литературы и базы данных научной информации в электронных базах Cochrane, Web of Sciences, Scopus, LitCovid/PubMed. До настоящего времени нет единой утверждённой патогенетической терапии COVID-19, но современная терапия COVID-19, прежде всего, включает противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения, развившихся осложнений, сопутствующей патологии и возрастного аспекта.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии предпочтение отдаётся фторхинолам - левофлоксацину и из макролидов – цефалоспорин IV поколения (цефепим) + макролид (азитромицин), при третичных бактериальных инфекциях проводят комбинацию цефалоспорин IV поколения $\pm$ макролид, карбапенемы (Меропенем) [Gu S. , Hughes S. 2020].

В случаях присоединения грибковой инфекции к вирусной (кандидоз, аспергиллёз) необходимость к применению противогрибковой терапии возрастает. При среднетяжёлой и тяжёлой формах пневмонита рекомендуется применение кортикостероидов (дексаметазон) [Lai С.С., 2021].

При повышенном риске тромбообразования рекомендуются низкомолекулярные гепарины: клексан (эноксапарин), ардепарин, цертопарин). Из-за быстрого действия и выведения из организма прямые антикоагулянты отличаются большей эффективностью по отношению к низкомолекулярным гепаринам. Прямые таблетированные антикоагулянты (ривароксабан, эдоксабан) высокоэффективны при мерцательной аритмии и венозной тромбоэмболии.

При спазме сосудов применяют вазодилататоры (нитроглицерин, нитропруссид, варфарин). При отёке интерстиция лёгких проводят оксигенотерапию и вводят мочегонные препараты (фуросемид и др.).

Эффективность проведённой терапии оценивали по результатам клинико-лабораторных и рентгенологических исследований: по уменьшению выраженности клинических симптомов; по уровню лимфоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, D-димера, тропонина, ЛДГ, КФК, по скорости возникновения иммунологических реакций: по концентрации антител класса IgM и IgG к COVID-19 в сыворотке крови и по степени поражения лёгочной паренхимы.

Для сравнительной оценки противовирусных препаратов в комплексной терапии ОКИП мы из общего количества пациентов отбирали с флегматическим (n=335; 73 и 73 чел.), меланхолическим (n=139; 69 и 70 чел.) и холерическим темпераментом (n=99; 48 и 51 чел.), получивших фавипиравир на фоне базисной и индивидуализированной психоаналитической терапии (ИПТ), и аналогичное количество больных, получавших арбидол на фоне базисной и ИПТ.

ИПТ у пациентов с ФТ, страдающих ОКИП, была направлена на

усиление активности нейродинамических реакций, устранение пассивности и инертности; у лиц с МТ на ликвидацию проявлений меланхолии и депрессивного состояния, тогда как с ХТ на подавление чрезмерной возбудимости и агрессивности.

Глава 3. Анализ и оценка особенностей клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от психовегетативных и конституциональных особенностей

3.1. Частота развития, особенности психовегетативного статуса и телосложения пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом в зависимости от их психофизической конституции

Из 573 пациентов, страдающих НОКИП, с флегматическим темпераментом составили более половины случаев (335 чел.; 58,4%), меланхолики (139 чел.; 24,2%) и холерики (99 чел.; 17,2%) составили меньшее количество пациентов. С сангвиническим темпераментом среди этой категории лиц не было обнаружено (рисунок 3.1.1).

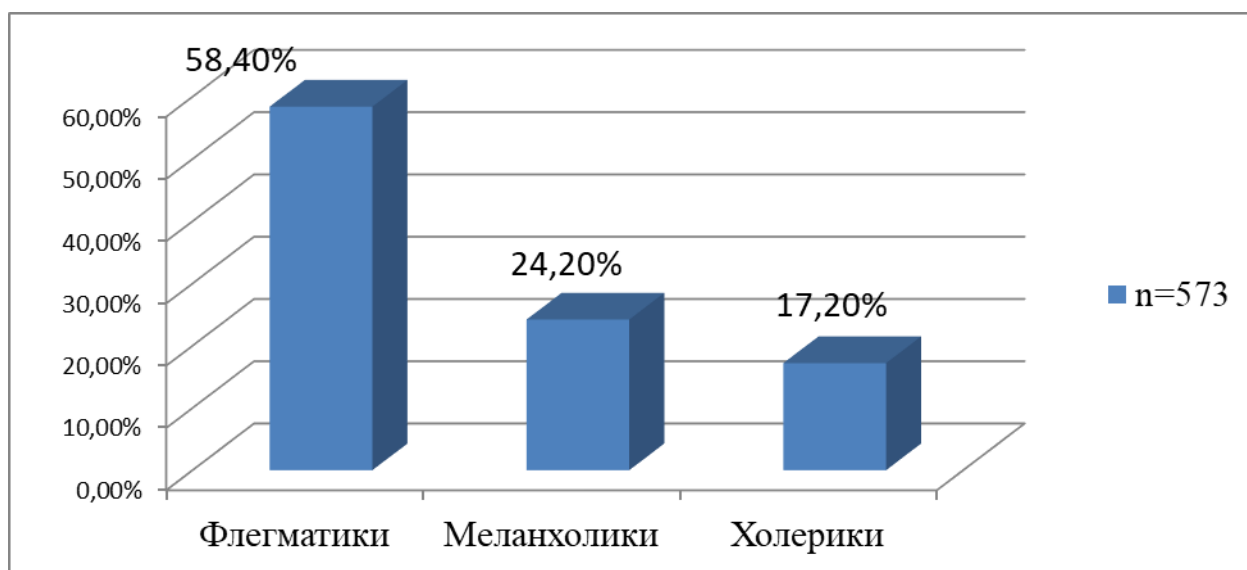


Рисунок 3.1.1. – Распределение пациентов с НОКИП в зависимости от типов темперамента

Как видно на рисунке 3.1.1, флегматики в 2,4 раза превалировали над пациентами с меланхолическим темпераментом и в 3,3 раза больных с холерическим темпераментом.

Сопоставление психоэмоциональной сферы у пациентов с НОКИП показало, что все пациенты с ФТ характеризовались спокойностью,

невыразительной мимикой, эмоциональной «холодностью», терпеливостью, выдержкой болезни, инертностью, медлительностью, уравновешенностью, а больные с ХТ - эмоциональностью (100%), агрессивностью, МТ отличались явлениями меланхолии и страхом смерти, мнительностью и нерешительностью.

Вегетативные расстройства у флегматиков характеризовались чувствительными, секреторными и двигательными нарушениями. У флегматиков наблюдался белый дермографизм, постоянно беспокоила одышка, чрезмерная потливость и гипертонический синдром, брадикардия (76,0%), задержка дефекации (98,0%), повышенное слюноотделение (93%), головные боли (67,0%), сонливость (98%). У лиц с холерическим темпераментом был беспокойный сон, обнаружен красный дермографизм, гипосаливация (63,0%), повышение артериального давления, (15%), тахикардия (95,0%), пальпаторно кожа была горяче-сухая, тогда как меланхолики отличались (57%) белым дермографизмом, беспокойным сном, гипосаливацией; снижением артериального давления, тахикардией, запорами, чередующимися с жидким стулом, пульс был мягким, частым, слабого наполнения и напряжения, кожа была холодно-сухая.

Флегматики отличались эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией: небольшим ростом с упитанным телосложением, светлой кожей, редкими волосами ($\chi^2=17,3$; $P_{1-2}<0,05$) ($\chi^2=17,5$; $p_{1-3}<0,05$). Верхние и нижние конечности были полноватые. Подкожные вены не были видны, форма головы и лица была кругловатой ($\chi^2=15,5$; $P_{1-2}<0,05$) ($\chi^2=18,3$; $p_{1-3}<0,05$), пациенты с ХТ отличались мезоморфным телосложением, с нормостенической конституцией, подкожные вены хорошо визуализировались на поверхности кожи, волосы были упругие, темноватые, форма головы была несколько удлинена, конечности были развиты ($\chi^2=16,7$; $P_{1-2}<0,05$) ($\chi^2=13,5$; $p_{1-3}<0,05$), тогда как пациенты с МТ характеризовались эктоморфным телосложением, с астенической конституцией, цвет кожных покровов был

темноватым, голова была слегка удлинена, подкожно-жировая клетчатка была развита слабо, подкожные вены были мягкие, тонкие и подвижные. Волосы были мягкие, тёмные, конечности были тонкие и длинные, кожа на ощупь была сухая и холодная ($\chi^2=25,3$; $p_{1-2}<0,05$), ($\chi^2=15,3$; $p_{1-3}<0,05$).

Вегетативный статус у пациентов с НОКИП отличался в зависимости от типологических особенностей нервной системы. У флегматиков (ваготоники) вегетативные расстройства проявлялись двигательными, секреторными, чувствительными нарушениями. У всех больных ФТ были выявлены белый дермографизм, потливость и гипертонический синдром, брадикардия - у 76,0%, гиперсаливация – у 93%, частые запоры – у 98,0%, головные боли – у 67,0%, сонливость – у 98% больных. Кожа на ощупь у всех была холодно-влажная. Одышка была постоянная.

У всех пациентов с ХТ (симпатотоников) отмечался беспокойный сон, красный дермографизм и горяче-сухая кожа на ощупь, гипосаливация – у 63,0%, гипертонический синдром – 15%, тахикардия – 95,0%. Одышка отличалась внезапным началом и исчезновением после стресса – 89,0%.

У всех пациентов с меланхолическим темпераментом (МТ) отмечался белый дермографизм, кожа на ощупь была холодно-сухая, сон был прерывистым, гипосаливация, склонность к гипотонии и сердцебиению; у МТ встречались запоры, чередующиеся с поносами, пульс на ощупь был быстрым, мягким, поверхностным, слабого наполнения и напряжения.

Сравнительный анализ фенотипического портрета больных выявил различия между флегматическим, холерическим и меланхолическим темпераментами.

Все флегматики отличались эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией: невысоким ростом с тучным телосложением, белизной кожных покровов, преобладанием подкожно-жирового слоя над мышечным, мягкими и редкими, рыжеватыми волосами ($\chi^2=17,3$; $P_{1-2}<0,05$) ($\chi^2=17,5$; $p_{1-3}<0,05$).

Верхние и нижние конечности у пациентов с ФТ несколько короткие, полноватые. Подкожные вены были тонкие, не визуализировались, были расположены глубоко, кожа на ощупь у больных с ФТ была холодная и влажная, голова и лицо были кругловатые ($\chi^2=15,5$; $P_{1-2}<0,05$) ($\chi^2=18,3$; $p_{1-3}<0,05$).

Холерики отличались мезоморфным телосложением, с широкой грудью с нормостенической конституцией, подкожные вены хорошо выделялись на поверхности кожи. Кожа на ощупь у пациентов с ХТ была тёплая и сухая, умеренно был развит подкожно-жировой слой с хорошо развитой мускулатурой, волосы жёсткие, обильные, черные. Форма головы с холерическим темпераментом удлинена и несколько грубовата. Верхние и нижние конечности развитые и крепкие ($\chi^2=16,7$; $P_{1-2}<0,05$) ($\chi^2=13,5$; $p_{1-3}<0,05$).

Меланхолики отличались эктоморфным телосложением, худощавостью и с астенической конституцией: кожа сухая и холодная на ощупь у всех, цвет кожи был темноватым, подкожно-жировая клетчатка была развита умеренно, формы головы небольшого размера, слегка удлинены. Подкожные вены были тонкие, подвижные. Волосы были мягкие, черноватого цвета. Верхние и нижние конечности были тонкие и длинные ($\chi^2=25,3$; $p_{1-2}<0,05$), ($\chi^2=15,3$; $p_{1-3}<0,05$).

Таким образом, пациенты с НОКИП отличались особенностями телосложения и психовегетативных реакций в зависимости от типологических особенностей индивидуума.

Психоневрологические нарушения у пациентов с НОКИП, по литературным данным, всегда сопутствуют и осложняют течение заболевания.

Все пациенты с флегматическим темпераментом, в основном, характеризовались эмоциональной холодностью (100,0%), даже в самых критических состояниях отличались уравновешенностью (100,0%) и инертностью (100,0%), терпеливостью (97,0%) и выдержкой к болезни

(95,0%), приспособляемостью в самых трудных ситуациях (93,0%), хотя наблюдались утомляемость (90,0%), снижение трудоспособности (89,0%) (рисунок 3.1.2).

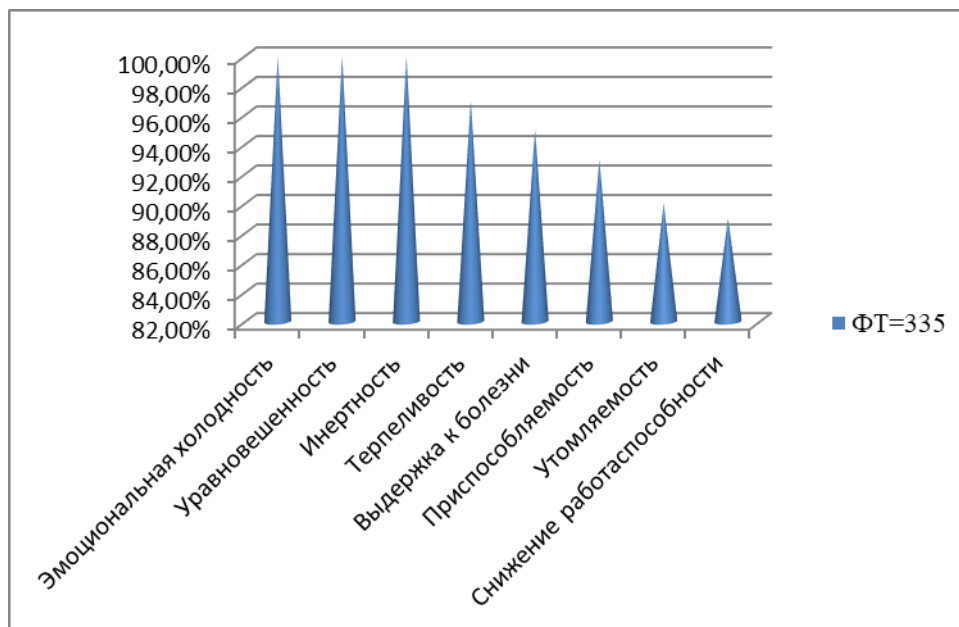


Рисунок 3.1.2. - Состояние психоневрологических расстройств у пациентов с флегматическим темпераментом, страдающих НОКИП

Как видно на рисунке 3.1.2, пациенты с флегматическим темпераментом, страдающие ОКИП, характеризуются уравновешенностью характера и даже в самых критических состояниях отличаются выдержкой и терпеливостью к болезни.

Пациенты с ХТ отличались низкой стрессоустойчивостью (98,0%), паническими атаками (97,7%), одышкой (97,0%), проявлявшимися психологическим срывом (95,0%), сильным сердцебиением (93,0%), дрожи во всем теле (66,0%), обильным потоотделением (63,0%), приступами удушья (33,0%), психомоторными возбуждениями (17,0%), появлением склонностью к суициду (9,0%), дезориентацией с острой токсической энцефалопатией (6,5%) (рисунок 3.1.3).

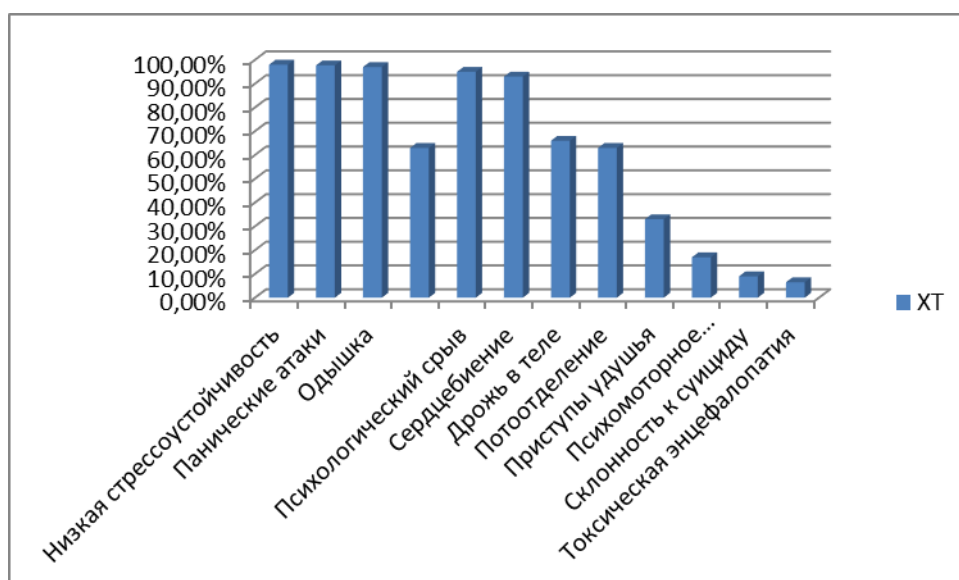


Рисунок 3.1.3. - Состояние психоневрологических расстройств у пациентов с холерическим темпераментом, страдающих НОКИП

Все меланхолики характеризовались тревожно-депрессивным состоянием (100,0%), необоснованным страхом одиночества (89,0%) и смерти (79,0%), и чрезмерной подозрительностью к медицинским манипуляциям (65,0%), пугливостью (73,0%), снижением работоспособности (63,0%), утомляемостью (62,0%), снижением концентрации внимания (45,0%) (рисунок 3.1.4)

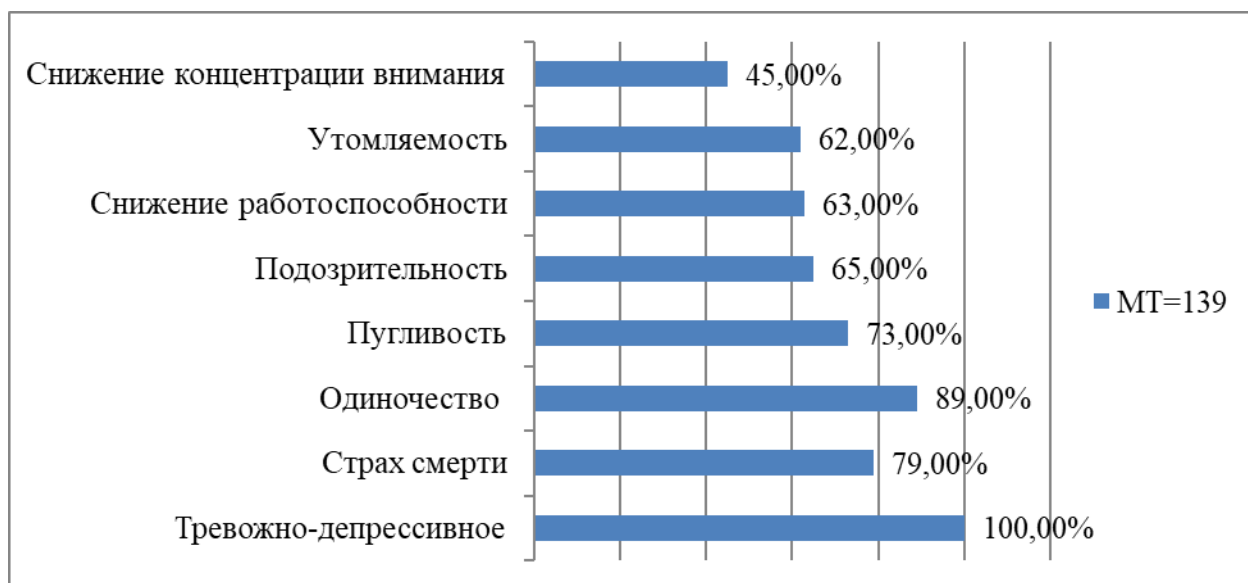


Рисунок 3.1.4. - Состояние психоневрологических расстройств у пациентов с меланхолическим темпераментом, страдающих НОКИП

Как видно на рисунке 3.1.4, пациенты с МТ, страдающие НОКИП, в основном, отличались проявлениями тревожно-депрессивного синдрома, страхом смерти и одиночества, с явлениями меланхолии, всегда преувеличивали своё состояние.

3.2. Особенности клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от их типологических различий

Сравнительный анализ особенностей течения НОКИП в зависимости от темперамента показал различия по выраженности дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома. Если дыхательная недостаточность и гипертонический синдром были более выражены у пациентов с ФТ, тогда как интоксикационный синдром у пациентов с ХТ был более выражен по отношению к пациентам с МТ.

У пациентов с ХТ НОКИП отличался в виде потрясающего озноба, высокой температуры, потливости.

У пациентов с МТ анемический и гипотонический синдромы выходили на первый план.

Таблица 3.2.1. - Распределение пациентов с НОКИП в зависимости от темперамента и тяжести течения заболевания (n=573)

Течение заболевания	Флегматики (n=335)		Меланхолики (n=139)		Холерики (n=99)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лёгкое	10	3,0	17	12,2	60	60,6
Среднетяжёлое	73	21,8	71	51,1	19	19,2
Тяжёлое	252	75,2	51	36,7	20	20,2
р	$\chi^2=255,47$, df=4, p<0,001					

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости)

Как видно из таблицы 3.2.1, среди пациентов с ФТ тяжёлое течение составило более половины случаев (75,2%), среднетяжёлое течение составили 22,0%, лёгкое течение составили лишь 3,0% случаев, тогда как у пациентов с МТ превалировало среднетяжёлое течение заболевания (51,0%), тяжёлое течение заболевания составили 36,6% случаев, лёгкое течение заболевания зарегистрировано у 12,2% МТ; у пациентов с ХТ на первый план выходило лёгкое течение заболевания (60,6%), тогда как среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания составили лишь 19,1% и 20,2% случаев.

Температурная реакция организма у пациентов была различная в зависимости от типа темперамента. У холериков была обнаружена гиперпиретическая ($>41^{\circ}\text{C}$) и гектическая температура, сопровождающаяся выраженным интоксикационным синдромом с нервно-психическими проявлениями, у флегматиков наблюдалась субфебрильная температура до 38°C , тогда как у меланхоликов температура тела повышалась – до $37,0-37,3^{\circ}\text{C}$.

Различия встречались и в распространённости пневмонического очага. Следует отметить, что у пациентов с ХТ в основном прослушивались сухие, свистящие хрипы, тогда как крепитирующие хрипы, в основном, выслушивались у пациентов с ФТ, а субкрепитирующие хрипы чаще встречались у меланхоликов.

Возможно, это было связано с отягощённым коморбидным состоянием пациентов с ФТ и наличием ожирения III-IV степени.

Сопоставление клинических проявлений у пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума представлено в таблице 3.2.3.

Таблица 3.2.3. Сопоставление клинических проявлений у пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума

Клинический симптом	Флегматики (n=335)		Меланхолики (n=139)		Холерики (n=99)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Одышка	252	75,2	67	48,2	30	30,3	$<0,00$

в покое:							1
----------	--	--	--	--	--	--	---

Продолжение таблицы 3.2.3.

при физической нагрузке:	51	15,2	72	51,8	69	69,7	<0,001
Сухой кашель	279	83,2	73	52,5	47	47,5	<0,001
со слизистой мокротой	59	17,6	66	47,5	52	52,5	<0,001
Кровохарканье	93	27,7	39	28,1	19	19,2	>0,05
Потеря обоняния и вкусовых ощущений	71	21,1	39	28,1	23	23,2	>0,05
Диарея	67	20,0	33	23,7	29	29,3	>0,05
Конъюнктивит	59	17,6	30	21,6	29	29,3	>0,05
Боль в мышцах	48	14,3	38	27,3	31	31,3	<0,001
Ломота в костно-суставной системе	178	53,1	49	35,3	29	29,3	<0,001
Тошнота	97	29,0	68	48,9	59	59,6	<0,001
Рвота	73	21,8	63	45,3	0	0,0	<0,001
T°>39°C	0	0,0	0	0,0	29	29,3	
T° <38°C	136	40,6	123	88,5	30	30,3	<0,001
Озноб	78	23,3	63	45,3	39	39,4	<0,001
Потливость	77	23,0	0	0,0	0	0,0	
Мелкопузырчатые хрипы	83	24,8	16	11,5	37	37,4	<0,001
Крепитирующие хрипы	203	60,5	123	88,5	39	39,4	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости)

Таким образом, в зависимости от типологических особенностей индивидуума клинические проявления НОКИП были различны. У флегматиков клиническая картина отличалась тяжелейшим течением вследствие развития цитокинового шторма, сопровождающегося рвотой, тошнотой, диареей, болевым синдромом в животе и мышцах.

3.3. Микробный пейзаж мокроты у пациентов с новым острым коронавирусным пневмонитом в зависимости от типов темперамента

Вирусная, бактериальная и грибковая ассоциация при COVID-19, прежде всего, зависит от мукозального иммунитета (местного иммунитета, **иммунитет** слизистых оболочек организма человека) [107]. Во всех случаях тяжёлого течения НОКИП у пациентов наблюдаются вирусно-бактериальные миксинфекции, обусловленные присоединением вторичной бактериальной и грибковой микрофлоры, что, несомненно, приводит к усугублению течения основного заболевания.

По литературным данным, повышение температуры тела чаще при вирусной инфекции длится не более 3-х – 5-и дней и продолжение гипертермии более 5 дней свидетельствует о присоединении вторичной инфекции [21].

При НОКИП в компьютерной томографии на фоне снижения прозрачности лёгочной паренхимы симптом «матового стекла», появление инфильтратов указывают на присоединение вторичной бактериальной инфекции [161, 166, 223].

В отечественной и зарубежной литературе описывается, что ассоциация бактериальной и вирусной инфекции удваивает смертность [62, 92].

Нами проанализирован и сопоставлен микробный пейзаж пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума.

Из 335 пациентов ФТ, страдающих НОКИП, в более половине случаев (187 чел.; 56,0%) зарегистрирована ассоциация бактериальной пневмонии.

Анализ микробного пейзажа показал, что у пациентов с флегматическим темпераментом, страдающих НОКИП и бактериальной пневмонией, в мокроте были выявлены микробные сочетания: *S.aureus* (123 чел.; 65,7%), *S. pyogenius* (77 чел.; 41,1%), *Klebsiella* (55 чел.; 29,4%), грибы рода *Candida albicans* (53 чел.; 29,4%), *herpes simplex* (27 чел.; 14,4%) и ЦМВ (25 чел.; 13,3%).

Из 139 больных с МТ с НОКИП бактериальная пневмония была обнаружена у 73 (52,5%) человек. В мокроте у этих категорий лиц была

обнаружена микробная ассоциация грамположительной флоры: *S.aureus* (39 чел.; 53,4%), *S. pyogenius* (37 чел.; 50,6%) и грибы рода *Candida albicans* (53 чел.; 72,6%) и ЦМВ (29 чел.; 39,7%).

Из 99 пациентов с ХТ с НОКИП у 33 чел. (33,3%) была зарегистрирована микробная ассоциация грамположительной флоры: *S.aureus* (19 чел.; 57,5%), *S. pyogenius* (14 чел.; 42,4%) (рисунок 3.3.1).

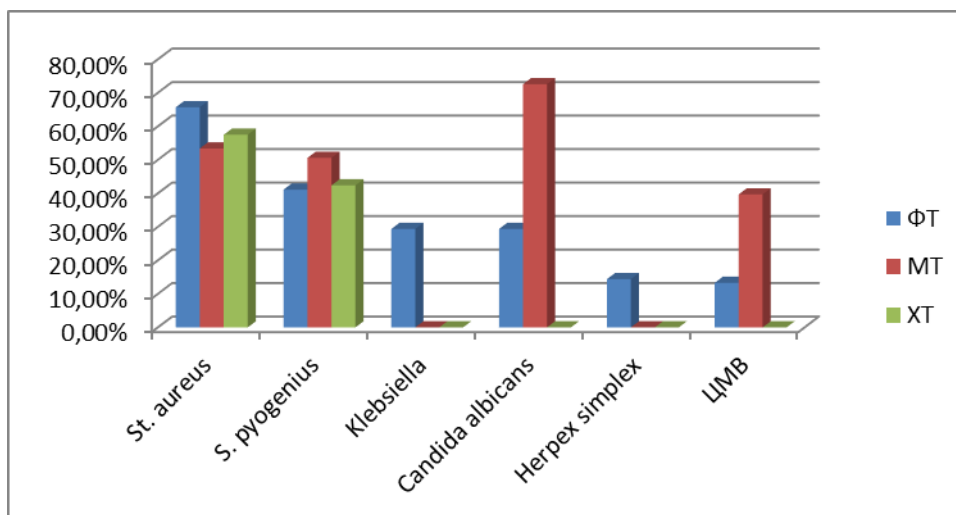


Рисунок 3.3.1. – Микробиологическая структура мокроты у пациентов с НОКИП, ассоциированным с бактериальной пневмонией, в зависимости от типологических особенностей индивидуума

Таким образом, микробиологическая структура у пациентов с НОКИП, ассоциированная с бактериальной и грибковой пневмонией, сопровождается тяжёлым течением. У флегматиков и меланхоликов, страдающих НОКИП, обнаружена микробная ассоциация бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, тогда как у пациентов с холерическим темпераментом была обнаружена вирусно-бактериальная ассоциация.

При продолжении гипертермии более 5 дней, при обнаружении бактериальных ассоциаций в мокроте, рентгенологических признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции ни в коем случае нельзя игнорировать назначение антибактериальной терапии при вирусно-бактериальных пневмониях.

Антибиотикотерапия должна применяться только по строгим показаниям с учётом анализа мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам.

3.4. Характерные рентгенологические особенности острого коронавирусного интерстициального пневмонита

Рентгенологическая картина при НОКИП зависит, прежде всего, от стадии заболевания, тяжести течения, степени поражения лёгочной паренхимы и наличия лёгочных и внелёгочных осложнений.

В диагностике НОКИП КТВР играет решающее значение.

Нами были выявлены различные рентгенологические проявления у пациентов с НОКИП в зависимости от объёма поражения паренхимы лёгких, от тяжести течения заболевания, от наличия сопутствующих патологий и типологических особенностей индивидуума.

Сопоставление клинических проявлений у пациентов с НОКИП в зависимости от типов темперамента представлено в таблице 3.4.1.

Как представлено в таблице 3.4.1, у пациентов, страдающих НОКИП, с ФТ воспалительная инфильтрация была локализована с двух сторон, зачастую в нижних долях (48,8%), тогда как у пациентов с меланхолическим (26,6%) и холерическим темпераментом (43,4%) чаще была обнаружена односторонняя локализация.

Таблица 3.4.1. - Сопоставление рентгенологической картины у пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей темперамента

Локализация пневмонического очага	ФТ (n=335)	МТ (n=139)	ХТ (n=99)	p
Правое лёгкое верхняя доля	45 (13,4%)	29 (21,0%)	37 (37,3%)	<0,01
Левое лёгкое	80 (23,8%)	37 (26,6%)	43 (43,4%)	<0,05

верхняя доля				
Правое лёгкое средняя доля	0 (0%)	17 (12,2%)	3 (3,0%)	<0,05

Продолжение таблицы 3.4.1.

Правое лёгкое нижняя доля	47 (14,0%)	15 (10,7%)	6 (6,0%)	>0,05
Левое лёгкое нижняя доля	163 (48,6%)	41 (29,4%)	10 (10,1%)	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости)

Следует отметить, что нижнедолевая и двусторонняя локализация пневмонического очага у флегматиков встречалась в 1,6 раза чаще, чем у пациентов с меланхолическим типом.

Сопоставление рентгенологических проявлений у пациентов с НОКИП с учётом типов темперамента представлено в таблице 3.4.2.

Таблица 3.4.2. – Сопоставление рентгенологических проявлений у пациентов с НОКИП с учётом типов темперамента

Рентгенологический признак	ОКИП n=573						Р
	ФТ=335		МТ=139		ХТ=99		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Рассеянные и рассеянно-разнородные снижения пневматизации лёгочной паренхимы в виде «матового стекла»	142	42,3	88	63,3	90	90,9	<0,001
Двусторонние обширные долевые интерстициальные инфильтраты в нижних долях и прикорневой зоне	252	75,2	51	36,7	20	20,2	<0,001

Деструкция легочной структуры и утолщение межалвеолярных перегородок в виде «сотовых» видоизменений	193	57,6	27	19,4	9	9,1	<0,001
Интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем	53	15,8	-	-	-	-	
Расширение просвета бронхов	50	14,9	25	18,0	19	19,2	>0,05
Диффузные интерстициальные изменения в паренхиме лёгких	333	99,4	97	69,8	15	15,2	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости)

На компьютерной томографии высокого разрешения появление диффузных интерстициальных изменений в паренхиме лёгких (99,4%) свидетельствует о прогрессировании заболевания: мутноватые пятна в виде «матового стекла» (42,3%) указывали на наличие жидкости в альвеолах вместо воздуха. Обширные долевые инфильтраты в нижних долях лёгких, с прикорневой интерстициальной инфильтрацией подтверждали утяжеление заболевания (75,2%), деструкция лёгочной структуры и утолщение межалвеолярных перегородок и «сотовые» видоизменения указывали на развитие фибротических изменений (57,6%), интенсивное затемнение с горизонтальным уровнем указывает на наличие экссудативного плеврита (16,0%), расширение бронхов свидетельствует о развившихся бронхоэктазах (15,0%).

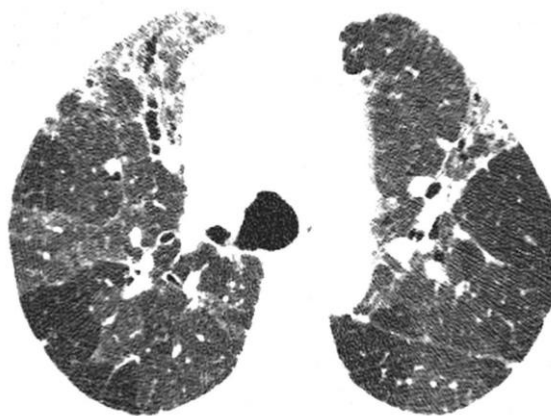


Рис. 3.4.3. – На КТВР картина «матового стекла» у пациента В., 1966 года рождения, с ОКИП и флегматическим темпераментом

Нарушение структуры, снижении пневматизации и утолщение междольковых перегородок в виде «сотового лёгкого» указывают на формирование фиброзных изменений (рисунок 3.4.4).



Рисунок 3.4.4. - На КТВР проявления «сотового лёгкого» у пациентки В., 1963 года рождения

Следует отметить, что объём поражений лёгочной ткани у пациентов с ОКИП был различным в зависимости от типологических особенностей индивидуума (таблица 3.4.5).

Таблица 3.4.5. - Объем поражения лёгочной ткани у пациентов, страдающих НОКИП, в зависимости от темперамента

Объем поражения лёгочной паренхимы (%)	Флегматики (n=335)		Меланхолики (n=139)		Холерики (n=99)		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
КТ1 не более 25	0	0,0	7	5,0	73	73,7	<0,001
КТ2 - от 25-50	12	3,5	105	75,5	10	10,1	<0,001
КТ3 - 50-75	220	65,6	8	5,8	13	13,1	<0,001
КТ4 - более 75	103	30,7	19	13,7	3	3,0	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости)

В таблице 3.4.5. представлено, что у пациентов с ФТ в основном преобладали КТ3 – поражение лёгочной ткани – 50-75% случаев (65,6%) и КТ4 – более 75% (30,7%), тогда как у пациентов с ХТ визуализировалась КТ1 – поражение интерстиция не более 25% в 73,7%, у меланхоликов выявлена КТ2 – поражение лёгочной ткани – 25-50% у 75,5% пациентов.

Таким образом, сравнительный анализ рентгенологических проявлений у пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума показал, что у флегматиков на КТВР визуализировалось более значительное поражение лёгочной ткани по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ.

Обнаружение мутноватых пятен по типу «матового стекла» свидетельствует о скоплении жидкости в альвеолах, увеличение степени поражения лёгочной паренхимы указывает на прогрессирование инфекционно-воспалительного процесса, тогда как деструкция структуры,

снижение воздушности и утолщение межальвеолярных перегородок по типу «сотовых изменений» указывают на формирование фиброзных изменений.

3.5. Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом

Коронавирусная инфекция поражает не только паренхиму лёгких, но и ССС. Развившаяся эндотелиальная дисфункция, тромбапатии, васкулиты, кардиомиопатии ухудшают течение НОКИП и повышают риск развития летальности. Наличие ассоциированных сердечно-сосудистых патологий (артериальная гипертензия, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет) несомненно, ухудшает течение основного заболевания.

Кардиоспецифические биомаркеры – КФК ($287 \pm 11,5$ против $170,0 \pm 20,0$) и тропонин ($2,9 \pm 0,3$ против здоровых лиц $0,5$ нг/мл) у пациентов с ФТ были повышены, тогда как у пациентов с меланхолическим и ХТ были в пределах нормальных значений.

Повышение кардиоспецифических биомаркеров – Д-димера и ферритина подтверждает острое поражение миокарда [176].

Морфофункциональное состояние ССС при ОКИП зависит не только от тяжести течения, степени сатурации, сопутствующих патологий и степени поражения лёгочной паренхимы, но и от конституциональных особенностей каждого индивидуума в отдельности.

Пациенты с ФТ по сравнению с ХТ (нормостенической конституцией и мезоморфным телосложением) отличались наличием кардиомегалии (расширением сердца в ширину) (95,6%). Это, возможно, связано с эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией, наличием ожирения и с отягощённым коморбидным фоном, тогда как у меланхоликов с эктоморфным телосложением, астенической конституцией увеличение размеров сердца не встречалось, у этих пациентов наблюдали «висячее сердце».

Следует отметить, что пациенты с флегматическим темпераментом

относятся к уязвимым группам по морфофункциональным расстройствам у пациентов с НОКИП.

При сравнительном анализе электрокардиографических показателей у пациентов с НОКИП с ФТ (ваготоники) наблюдали возрастание амплитуды и удлинение продолжительности QRS комплекса, увеличение интервала QT и амплитуды зубца Т, тогда как у пациентов с МТ обнаружено снижение амплитуды и укорочение продолжительности QRS комплекса и уменьшение интервала QT и амплитуды зубца Т, у пациентов с ХТ возрастание амплитуды и удлинение продолжительности QRS комплекса, увеличение интервала QT и амплитуды зубца Т.

Электрокардиографические изменения у больных, страдающих НОКИП, в зависимости от типологических особенностей индивидуума представлены в таблице 3.5.1.

Таблица 3.5.1. – Показатели электрокардиографии у пациентов с НОКИП в зависимости от типов темперамента

ЭКГ показатели	ФТ n=335		МТ n=139		ХТ, n=99		P
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Снижение процессов реополяризации	273	81,4	95	68,3	15	15,1	<0,01
	p ₁₋₂ <0,05, p ₁₋₃ >0,05, p ₂₋₃ <0,001*						
Увеличение правого желудочка	235	70,1	10	7,1	17	17,1	<0,01
	p ₁₋₂ <0,01, p ₁₋₃ <0,05*, p ₂₋₃ <0,001*						
Желудочковая экстрасистолия	46	13,7	9	6,4	17	17,1	<0,05
	p ₁₋₂ <0,05, p ₁₋₃ <0,05*, p ₂₋₃ <0,001*						

Продолжение таблицы 3.5.1.

Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	39	11,6	8	5,7	14	14,1	<0,001
	p ₁₋₂ <0,01, p ₁₋₃ <0,05*, p ₂₋₃ <0,001*						
Мерцательная аритмия	45	13,4	6	4,3	7	7,0	<0,05
Ишемические изменения миокарда	335	100,0	95	68,3	15	15,1	<0,001
	p ₁₋₂ <0,001, p ₁₋₃ <0,001, p ₂₋₃ <0,001						
Сердечная недостаточность	197	59,0	3	2,1	5	5,0	<0,001
	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₃ >0,05						

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между группами (критерий χ^2 Пирсона для таблицы сопряжённости); p_{1-2} – статистическая значимость различия показателей между группами пациентов

с ФТ и МТ; p_{1-3} – между группами пациентов с ФТ и ХТ; p_{2-3} – между группами пациентов с МТ и ХТ (по критерию χ^2 , *с поправкой Йейтса)

В таблице 3.5.1 отражено, что у флегматиков (81,4%) на ЭКГ зарегистрировано превалирование снижения процессов реополяризации в 4,5 раза по отношению к лицам с меланхолическим (68,3%) и ХТ (15,1%); гипертрофия правого желудочка в 7 раз (69,5% и 10,7%) по отношению к МТ и 3 раза (33,3%) по сравнению с ХТ встречалась чаще.

У пациентов с ФТ (81,1%) на ЭКГ чаще регистрирована желудочковая экстрасистолия (17,1%; 6,4%; 13,7%) и неполная блокада правой ножки пучка Гиса (13,7%; 4,3%; 7,0%) по отношению к лицам с холерическим и МТ.

Мерцательная аритмия в 3 раза превалировала у пациентов с ФТ (13,4%) по отношению к МТ (4,3%) и в 2 раза – у пациентов с ХТ (7,0%).

У пациентов с ФТ ишемические изменения в миокарде в 1,4 раза чаще встречались по отношению к лицам с меланхолическим и в 6,5 раза по сравнению с ХТ.

Таким образом, сопоставление электрокардиографических изменений у больных НОКИП показало, что ишемические и аритмические поражения, увеличение размеров сердца наблюдались чаще у флегматиков по отношению к пациентам с меланхолическим и холерическим темпераментом.

Морфофункциональные расстройства сердечно-сосудистой системы у пациентов с НОКИП с учётом типов темперамента представлены в таблице 3.5.2.

Сравнительный анализ параметров сердца и сосудов показал, что у больных НОКИП с ФТ размеры сердца и сосудов были достоверно больше, чем у холериков и меланхоликов.

Размеры сердца у пациентов с ФТ при НОКИП, возможно, были увеличены за счёт токсического воздействия вируса на миокард, а также в связи с гипертоническим синдромом, ожирением и гиперстенической конституцией. У всех пациентов наблюдалась брадикардия и гипертензия, в то время как у пациентов с МТ пульс был слабым и низкой амплитуды

регистрирована во всех случаях тахикардия и гипотонический синдром.

У пациентов с ХТ пульс отличался средним наполнением и напряжением, обнаружена тахикардия, в 30% случаях с гипертоническим синдромом пульс отличался высокой амплитудой и напряжением.

Таблица 3.5.2. - Морфофункциональные параметры сердечно-сосудистой системы у пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом

Параметры сердца	Здоровые (n=50) p1	Флегматики (n=335) p2	Холерики (n=139) p3	Меланхолики (n=99) p4	P
ФВ	67,0± 3,0	46,9± 9,0	63,3±3,3	57,0±1,3	<0,001
	p1-2<0,01, p1-3>0,05, p1-4<0,05, p2-3<0,01, p2-4<0,01, p3-4<0,05				
ПП	3,12 ± 0,07	5,95 ± 0,07	3,20± 0,7	2,8±0,6	<0,001
	p1-2<0,01, p1-3>0,05, p1-4<0,05, p2-3<0,01, p2-4<0,001, p3-4<0,05				
ПП/м², см	1,88 ± 0,05	4,36 ± 0,09	2,65 ± 0,5	1,56±0,9	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3<0,05, p1-4>0,05, p2-3<0,01, p2-4<0,001, p3-4<0,05				
ПЖ	2,05 ± 0,07	4,73 ± 0,08	2,35±0,05	1,87±0,7	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3>0,05, p1-4>0,05, p2-3<0,01, p2-4<0,001, p3-4<0,05				
ПЖ/м², см	1,25 ± 0,08	3,87 ± 0,05	1,43 ±0,35	1,15± 0,7	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3>0,05, p1-4>0,05, p2-3<0,001, p2-4<0,001, p3-4>0,05				
ЛП	2,87 ± 0,07	4,65 ± 0,15	3,47 ±0,05	2,63±0,7	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3<0,05, p1-4>0,05, p2-3<0,05, p2-4<0,05, p3-4<0,05				
ЛП/м², см	1,69 ± 0,05	4,78±0,05	1,83 ± 0,03	1,37±0,6	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3>0,05, p1-4>0,05, p2-3<0,001, p2-4<0,001, p3-4>0,05				
ЛЖ в диастолу, см	4,47 ± 0,07	4,97 ± 0,09	4,57 ± 0,9	3,97±0,9	<0,05
	p1-2>0,05, p1-3>0,05, p1-4<0,05, p2-3>0,05, p2-4<0,05, p3-4<0,05				
Толщина МЖП,см	0,75 ± 0,05	2,98 ± 0,07	0,88 ±0,04	0,66±0,7	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3>0,05, p1-4<0,05, p2-3<0,001, p2-4<0,001, p3-4<0,05				
ЛА/м², см	1,08 ± 0,06	2,79 ± 0,09	1,17 ±0,06	1,5±0,8	<0,001
	p1-2<0,001, p1-3>0,05, p1-4>0,05, p2-3<0,01, p2-4<0,001, p3-4>0,05				
Ао	1,55± 0,75	3,67± 0,03	1,67±0,05	1,43± 0,7	<0,001

	$p_{1-2}<0,001$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{1-4}>0,05$, $p_{2-3}<0,01$, $p_{2-4}<0,001$, $p_{3-4}>0,05$	
--	--	--

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Краскела-Уоллиса); $p_{1,2,3,4}$ – при сравнении между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, морфофункциональные параметры сердца у пациентов с НОКИП с ФТ были достоверно выше, чем у больных с холерическим и МТ. Возможно это связано с эндоморфностью телосложения и гиперстенической конституцией, подверженностью высокому риску ожирения и с отягощённым мультиморбидным статусом (гипертоническая болезнь, ИБС, гипотиреоз, сахарный диабет).

Следует отметить, что у пациентов с ФТ с НК II А и В и III степени имелись значимо более высокие уровни тропонина (сТnI), по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ.

Среднее пребывание в стационаре пациентов с НОКИП с ФТ составило $27,0 \pm 3,0$; с МТ – $16,0 \pm 3,0$ и ХТ – $12,0 \pm 2,0$ дней.

Приводим клинический случай. Больной, 67 лет, житель района Рудаки. Поступил в клинику с жалобами на одышку, боль в области сердца и сердцебиение.

С его слов, страдает гипертонической болезнью в течение 7 лет. Состоит на диспансерном учёте по месту жительства, периодически принимает каптоприл. Ухудшение состояния связывает с вирусной инфекцией, внезапно ночью на фоне респираторной инфекции появилась одышка, слабость, боли в области сердца.

В связи с ухудшением общего состояния обратился в ГУ НМЦРТ, проведена КТВР, где обнаружена картина двусторонней полисегментарной пневмонии. В течение недели принимал арбидол.

На ЭКГ были зарегистрированы признаки диффузного поражения миокарда и гипертрофия левого желудочка и тахисистолическая форма фибрилляции предсердий.

На ЭхоКГ было обнаружено расширение полостей сердца и дилатация всех полостей сердца, значительное повышение давления в лёгочной артерии 73 мм рт. ст. и снижение ФВ до 45%.

Состояние над всей поверхностью лёгких больного при поступлении тяжёлое, отличался невысоким ростом, эндоморфным и с тучным телосложением, гиперстенической конституцией. Цвет кожи и слизистых оболочек красноватый, пальпаторно кожа была холодно-влажная, подкожно-жировая клетчатка была развита, волосы были мягкие, скудные и рыжеватые. Лимфатические узлы не пальпировались. Наблюдались отёки в области обеих голеней и стоп. Верхние и нижние конечности были несколько короткие и толстоватые. Подкожные вены не были видны, форма головы и лица была кругловатая.

Границы лёгких в пределах нормы, пальпаторно безболезненная. Перкуторно выслушивается лёгочный звук. Аускультативно выслушивались крепитирующие хрипы.

Перкуторно определялось расширение границ сердца. Аускультативно прослушивали приглушение тонов сердца и на верхушке выслушивали систолический шум. Пульс 110 уд. в мин., АД 175/85 мм рт. ст.

Язык обложен белым налётом. Живот большой за счёт ожирения, при пальпации болезненность в проекции желчного пузыря и поджелудочной железы. Селезёнка не пальпируется.

Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Дизурические расстройства отсутствуют.

Результаты лабораторных исследований: в гемограмме обнаружено повышение уровня эритроцитов (5,7 млн.) и гемоглобина (17 г/л), лейкоцитоз (10,5), лимфопения до 10%.

В биохимическом анализе крови было обнаружено: повышение уровня тропонина – 2,1 нг/мл с, КФК до 203 Ед/л, Д-димера – 1500 нг/л, ферритина – 1950, антител IgG к коронавирусу – 15 ВАУ/мл, глюкозы в крови оказалось

- 6,5 ммоль/л; мочевины – 7,9 ммоль/л, креатинин – 103 мкмоль/л; СКФ – 119 мл/мин.

УЗИ почек: обнаружено уплотнение чашечно-лоханочного комплекса обеих почек, диффузные изменения в печени и поджелудочной железе.

На основании вышеуказанных результатов исследования был выставлен диагноз: острый коронавирусный интерстициальный пневмонит. Лимфаденопатия средостения.

Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск 4. Острый инфекционно-аллергический миокардит. Фибрилляции предсердий. Легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность II Б стадии.

Метаболизм-ассоциированный стеатогепатит. Хронический холецистит и панкреатит.

Хронический пиелонефрит в стадии обострения.

Проведённая антикоагулянтная, гипотензивная, мочегонная терапия, с последующей кортикостероидной терапией под контролем сахара крови и артериального давления, привела к улучшению состояния больного: уменьшилась одышка, нормализовалось АД и показатели гемостаза, исчезли отеки в голенях и стопах.

Таким образом, своевременная диагностика инфекционно-аллергического миокардита у пациента с острым интерстициальным коронавирусным пневмонитом предотвратила развитие осложнений и летальный исход.

Клинический случай.

Пациентка Д., 69 лет, проживающая в Вахдатском районе, педагог, жаловалась на постоянную одышку, непродуктивный кашель, сердцебиение, лихорадку до 39,0°C, озноб, потерю обоняния и вкусовых ощущений, болевые ощущения в мышцах и в костно-суставной системе, на прогрессирующую слабость, недомогание. Со слов пациентки, в январе месяце 2020 года после контакта с больной подругой её начали беспокоить одышка, сухой кашель, снижение обоняния, гипертермия и озноб. После

чего начала лечится самостоятельно. Получала ципрофлоксацин per os, лазалван и арбидол.

Через 3 недели одышка стала постоянной, появилась прогрессирующая слабость, диарея, боли вокруг пупка схваткообразного характера, повысилась температура тела до 41⁰С, слабость.

В феврале месяце 2020 г. пациентка была госпитализирована в тяжёлом состоянии с выраженным интоксикационным синдромом и дыхательной недостаточностью в реанимационное отделение.

Объективно: цвет кожи лица и пальцев цианотичный, лимфатические узлы не увеличены, тучного телосложения, положение ортопное.

ЧД — 21 в 1 мин; аускультативно с 2-х сторон в нижних долях выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца приглушены, ЧСС - 113 в мин., АД 170/90 мм рт. ст. Живот мягкий, болезненный в области поджелудочной железы, печень и селезёнка не пальпируются. Симптом пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

В гемограмме: эр. 5,700 000, Нб 165,0 г/л. Лейкоциты - 7 000; эозинофилы - 6%; нейтрофилы - 35%; лимфоциты - 25%, моноциты - 7%. В общем анализе мочи отклонений не было.

Биохимические анализы крови: глюкоза крови – 15 ммоль/л, креатинин - 56,0 мл/л, мочевины – 5,5 ммол/л. Д-димер – 1500нг/л, ферритин – 80 нг/л

Сатурация – S02 – 75%. На КТВР визуализировалась.

Предварительно был поставлен диагноз: новый острый коронавирусный интерстициальный пневмонит, тяжёлое течение. Гипертоническая болезнь II ст. Сахарный диабет, II тип, компенсированная форма, ДН II-III степени. Ожирение II-III степени.

Была проведена противовирусная, антикоагулянтная, кортикостероидная под прикрытием гипогликемической и антибактериальной терапии.

После проведённого лечения общее состояние пациентки улучшилось, отмечалось исчезновение всех перечисленных симптомов.

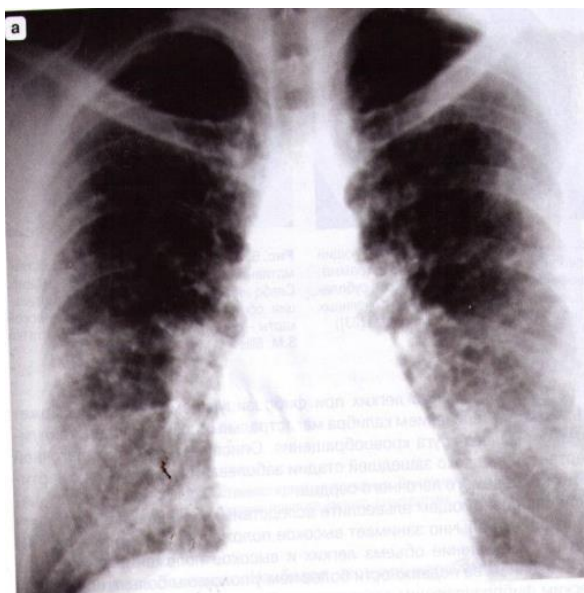


Рисунок 3.5.3. – Рентгенологическая картина пациентки «Д», 67 лет с фиброзирующим пневмонитом.

На электрокардиографии — синусовая брадикардия, ЭОС отклонён вправо и признаки гипертрофии левого желудочка.

На КТВР визуализировалось проявление фиброза лёгких, бронхоэктазов, утолщение межальвеолярных перегородок в виде «сотового лёгкого» (рисунок 3.5.4).

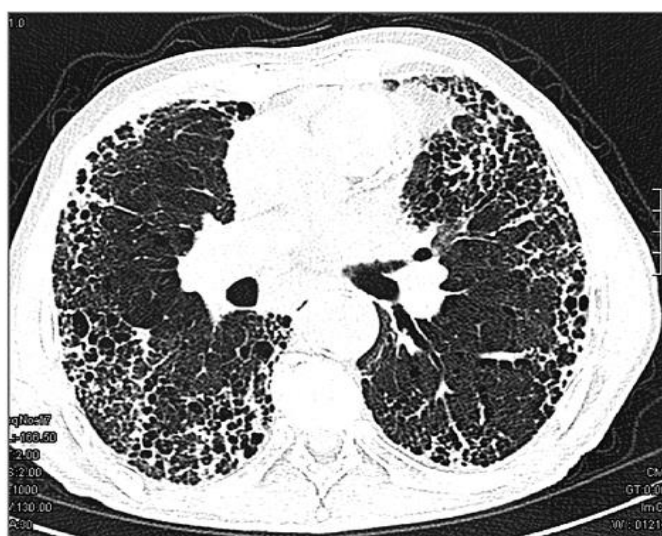


Рисунок 3.5.4. - КТВР у больной «А» с фиброзирующим пневмонитом

В связи с развитием пневмофиброза проведённая терапия оказалась малоэффективной.

Таким образом, представленный случай из клиники свидетельствует о том, что при несвоевременной диагностике НОКИП наблюдается ухудшение состояния пациента с последующим развитием пневмофиброза.

3.6. Мультикоморбидный статус и частые осложнения у пациентов с новым острым коронавирусным интерстициальным пневмонитом в зависимости от психофизической конституции

Сравнительная оценка и анализ коморбидного и мультиморбидного статуса у пациентов с НОКИП в зависимости от психофизической конституции имеют весьма большую прогностическую значимость в течении и исходе заболевания.

Коморбидность – одновременное присутствие нескольких заболеваний, или развившиеся осложнения основного заболевания взаимосвязаны единым патогенетическим механизмом. Цитокиновый шторм является одним из осложнений НОКИП. При цитокиновом шторме увеличиваются провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Увеличение уровня сывороточного ИЛ-6 в основном связано с падением уровня лимфоцитов и эндотелиальной дисфункцией [158, 175].

Цитокиновый шторм у пациентов с флегматическим темпераментом (250 чел.; 74,6%) по отношению к лицам с меланхолическим (49 чел.; 35,2%) и холерическим (20 чел.; 20,2%) темпераментом был наиболее частым осложнением в виде: повышения температуры тела (95,8%; 20,8%; 29,2), головной боли (95,8%; 66,0%; 49,0%), миалгии (98,4%; 63,0%; 45,0%), головокружения (93,3%; 89,0%; 33,0%), тошноты (82,3; 53,0%; 29,0%), рвоты (83,5%; 66,0%; 39,0%), ноющих болей в животе (74,1% и 67,0%; 43,0%), диареи (49,1%; 17,0%, 7,0%), икоты (23,2%; 7,0%; 11,0%) (рисунок 3.6.1).

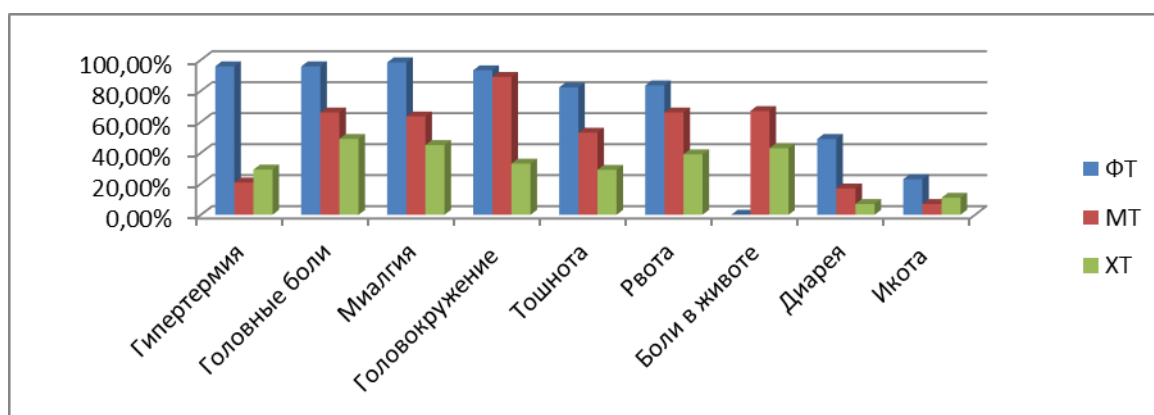


Рисунок 3.6.1 - Сопоставление клинических проявлений цитокинового шторма у пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума

На рисунке 3.6.1 отражены клинические признаки цитокинового шторма, сопровождающиеся выраженным интоксикационным и болевым синдромами у больных НОКИП с флегматическим темпераментом.

Необходимо отметить, что у флегматиков на фоне развившегося цитокинового шторма обнаружено повышение уровня Д-димера, ферритина сыворотки крови и повышения числа тромбоцитов (таблица 3.6.1)

Таблица 3.6.1. - Состояние гемостаза и маркеров воспаления у пациентов с НОКИП на фоне цитокинового шторма в зависимости от типов темперамента

Показатели гемостаза	Здоровые	1 Флегматики n=250	2 Меланхолики n=49	3 Холерик n=20	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Эритроциты, млн	4,5±0,5	7,0±2,7***	3,0±0,3***	5,5±0,5	<0,001	<0,05	<0,001
Гемоглобин г/л	140,0±1,0	173,0±12,5	118,3±10,3*	130,0±11,7	<0,001	<0,01	>0,05
Д - димер нг/л	500±15,0	2500±25,0***	500,0±13,5	770±17,2***	<0,001	<0,001	<0,001
Гематокрит	37,0±1,9	79,0±2,7**	23,0±3,7*	43,0±1,9*	<0,0	<0,0	<0,0

		*	**		01	01	01
ВСК, мин	3,5±1,8	1,5±0,6***	4,1±1,5	2,3±0,3	<0,0 01	>0,0 5	<0,0 5
ВРК, сек	105,0±9, 5	88,0±6,5**	101,0±9,4	103,0±7, 2	<0,0 5	<0,0 5	>0,0 5
ТПГ, сек	515,0±1 4,3	657,0±24, 9***	508,0±15, 3	504,0±17 ,0	<0,0 01	<0,0 01	>0,0 5
ПИ (%)	123,0±9, 3	93,0±7,3** *	113,0±9,7	99,0±7,7	<0,0 01	>0,0 5	>0,0 5
Фибриноген мг%	305,0±1 6,5	747,0±19, 1***	310,0±16, 3	443,0±18 ,2**	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 1
Ферритин нг/л	250,3±1 2,5	1300±20, 2***	150,1±9,5 ***	270,2±14 ,5	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 01
ИЛ-6 пг/мл.	5,5±1,3	27,5±1,7	7,5±1,8	10,5±1,3	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 5
СРБ, мг/л	4,5 ±0,5	53,5 ±1,5	8,5 ±1,0	9,5 ±1,0	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 5

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 при сравнении с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Как указано в таблице 3.6.1, у пациентов с ФТ на фоне цитокинового шторма обнаружены коагулопатические нарушения в виде симптоматического эритроцитоза, повышения уровня гемоглобина, Д-димера, гемокрита, фибриногена, толерантности плазмы к гепарину и маркеров воспаления, а также выявлено ускорение свёртываемости крови и снижение протромбинового времени; СРБ в 12 раз, интерлейкин - 6, ферритин и D-димер были увеличены в 5 раз.

Таким образом, цитокиновый шторм относится к наиболее часто встречающимся осложнениям НОКИП и сопровождается нарушением гемостаза и повышением маркеров воспаления.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (гипоксемическая дыхательная недостаточность) развился у всех пациентов с флегматическим (75,2%), меланхолическим (36,7%) и холерическим темпераментом (20,2%) с тяжёлым течением заболевания и сопровождался выраженной одышкой (98,0%; 99,0%; 89,0%), цианотичным оттенком кожных покровов (99,0%; 93,0%; 97,0%), сердцебиением (99,0%; 95,0%; 98,0%), резким снижением насыщенности крови кислородом (сатурации) - SpO₂ 75-83%, вплоть до острой дыхательной недостаточности, тогда как у пациентов со среднетяжёлым и лёгким течением этот показатель был в пределах - SpO₂ 90-93% (рисунок 3.6.2).

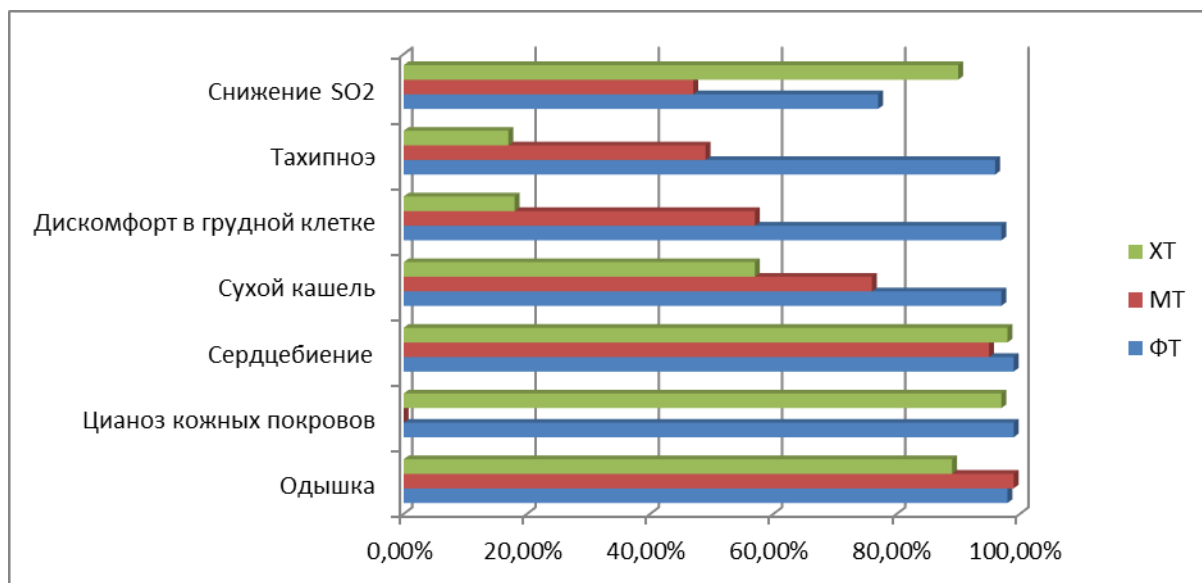


Рисунок 3.6.2. - Сопоставление клинических проявлений ОРДС у пациентов с НОКИП в зависимости от типа темперамента

Как представлено на рисунке 3.6.2, у пациентов с ФТ и МТ, страдающих НОКИП, и осложнённым ОРДС, сатурация крови была снижена до критических цифр, прогрессировал ДН тяжёлой степени, беспокоил сухой кашель и дискомфорт в грудной клетке.

Таким образом, ОРДС наиболее чаще развивался у пациентов с тяжёлым течением НОКИП и сопровождался резким снижением сатурации и клиническими проявлениями гипоксического состояния.

Острый инфекционно-аллергический миокардит (ОИАМ) у пациентов с НОКИП развивался за счёт токсического влияния вирусов. В более половине случаев (57,0%) ОИАМ развивался у пациентов с флегматическим темпераментом, тогда как среди холериков развивался лишь в 5% случаев, среди меланхоликов ни в одном случае не наблюдался.

Клиническая картина у пациентов с флегматическим и холерическим темпераментом отличалась одышкой (98,0% и 45%), тахикардией (100,0% и 40,0%), болевыми ощущениями в области сердца (97,0% и 29,0%), недомоганием (79,0% и 33,0%), субфебрильной гипертермией (56,0%; 19,0%), миалгией (79% и 19,0%), артралгией (73,0% и 17,0%).

На ЭКГ при НОКИП были обнаружены нарушения реполяризации, ритма и проводимости, смещение сегмента ST, выслушивается систолический шум, тоны сердца приглушены. На ЭхоКГ обнаруживали кардиомегалию.

В сыворотке крови выявлено увеличение уровня тропонина, КФК и ЛДГ.

Тромботические осложнения отличались своими клиническими, электрокардиографическими, эхокардиографическими и компьютерно-томографическими проявлениями.

Сопоставление клинических проявлений тромботических осложнений НОКИП в зависимости от типов темперамента показало, что у пациентов с ФТ и ХТ (58,0% и 7,0%) наблюдались приступы удушья (98,0% и 19,0%), набухание шейных вен (88,0% и 20,0%), цианоз кожных покровов (83,0% и 20,0%), сухой раздражающий кашель (83,0% и 19,0%), одышка (80,0% и 20,0%), гипотония (79,0% и 53,0%), лихорадка в течение нескольких часов

(79,0% и 5,0%), внезапные боли в грудной клетке (75,0% и 20,0%), недомогание (70,0% и 45,0%) тахикардия (49,0% и 47,0%), и кровохарканье (43,0% и 9,0%) (рисунок 3.6.3).

На ЭКГ были зарегистрированы высокий заострённый зубец R во II, III отведениях AVF, глубокий зубец S в I стандартном отведении, глубокий зубец Q в III отведении, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, свидетельствующая о развитии проявлений ТЭЛА.

На ЭхоКГ обнаружены расширение и гипокинез правого желудочка, выбухание межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, признаки лёгочной гипертензии, трикуспидальной регургитации. При этом давление в лёгочной артерии у пациентов с ФТ оказалось в 3,5 раза выше по сравнению со здоровыми лицами ($P_{\text{сист. ЛА}}$, мм рт.ст.: $15,0 \pm 2,3$ против $50,0 \pm 3,7$), тогда как этот показатель у пациентов с МТ был в пределах нормы. У пациентов с флегматическим темпераментом на ЭхоКГ в 7% случаев был обнаружен тромб в полости левого желудочка, что свидетельствует о перенесённом инфаркте миокарда.

В 23% случаев септический шок развился у пациентов с флегматическим темпераментом вследствие вирусемии и присоединения вторичной инфекции, что в свою очередь привело к резкому снижению перфузии тканей с последующим развитием также острой полиорганной недостаточности. Септическое состояние сопровождалось выраженным интоксикационным синдромом, гипертермией (100%), выраженной одышкой (93,0%), гипотонией (95,0%), олигурией (49,0%) и нарушением сознания (47,0%) с отягощённым мультиморбидным статусом в виде: артериальной гипертензии и ИБС (99,4%), ожирения (100,0%), хронического панкреатита (86,0%), сахарного диабета (59,0%) и ХОБЛ (36,7%), в то же время все пациенты с МТ были подвержены гипотоническому состоянию, 98% случаев у этой категории лиц обнаружен хронический атрофический гастрит, в 93,5% случаев – анемии различного генеза, 23% случаев – ИБС, 16,5% случаев – хронический

колит, тогда как пациенты с ХТ в 31,3% случаев страдали артериальной гипертензией, 25% случаев диффузно-токсическим зобом, 18% случаев язвенной болезнью желудка, и в 11% случаев – хроническим панкреатитом.

3.7. Характерные особенности постковидного пневмофиброза с учётом типологических особенностей индивидуума

Постковидный пневмофиброз в отличие от пневмосклероза характеризуется одновременным наличием изменённой ткани на фоне нормальной паренхимы лёгких, тогда как пневмосклероз – отличается замещением паренхимы лёгких соединительной тканью. При этом снижается эластичность и растяжимость лёгочной ткани, сопровождавшиеся нарушением газообмена [121]. Постковидный пневмофиброз (ПКПФ) – это состояние, объединяющее развившиеся осложнения после перенесённой коронавирусной инфекции с продолжительностью от нескольких недель и месяцев, даже до года. Диагноз ПКПФ подтверждается положительным результатом ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2, или с обнаружением IgG или в сочетании IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2 [77, 89].

К основным патогенетическим механизмам развития постковидного синдрома относятся: на фоне иммунодефицитного состояния коронавирус, длительное время сохраняясь и размножаясь, негативно влияет на органы и системы, прежде всего, поражая внутренние оболочки сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию, формирование микротромбов, осаждение гиалуроновой кислоты в просвете альвеол с последующим развитием аутоиммунного воспаления, и фиброзные изменения в паренхиме лёгких [169, 173].

Следует отметить, что в клинической практике встречаются случаи частой подверженности риску развития постковидного синдрома среди определенных лиц по отношению к другим лицам.

Наши исследования показали, что в основном у пациентов с флегматическим и меланхолическим темпераментом, в анамнезе перенесших среднетяжёлое и тяжёлое течение НОКИП, был обнаружен постковидный

синдром. У пациентов с ФТ ПКПФ встречалась более значительно (88%) по отношению к пациентам с МТ (39%) и ХТ (9%) (рисунок 3.7.1).

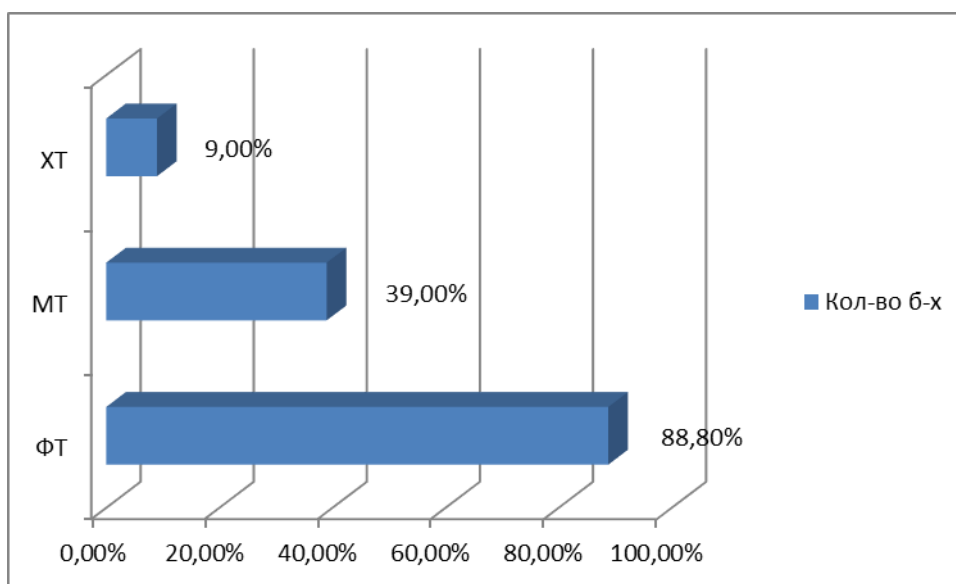


Рисунок 3.7.1. - Частота встречаемости ПКПФ у пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума

Среди пациентов, перенесших тяжёлое и среднетяжёлое течение ОКИП, наблюдались: сахарный диабет (47,0% и 11,0%), ожирение II (47,0% и 9,0%) и III степени (57,0% и 15,0%), бронхиальная астма (49,7% и 11,0%), артериальная гипертензия (40,0% и 9,0%).

Пациенты с ФТ, перенесшие тяжёлую НОИКП, отличались отягощённым мультиморбидным фоном: наличием сахарного диабета (67,0%), ожирения II (57,0%) и III степени (43,0%), в 57,0% – бронхиальной астмы, в 37,0% – с хроническим гепатитом.

Длительность ПКПФ у больных с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума была различной: у лиц с ФТ – более 1 года, у пациентов МТ до 7 месяцев, у холериков до 3-х месяцев (рисунок 3.7.2).

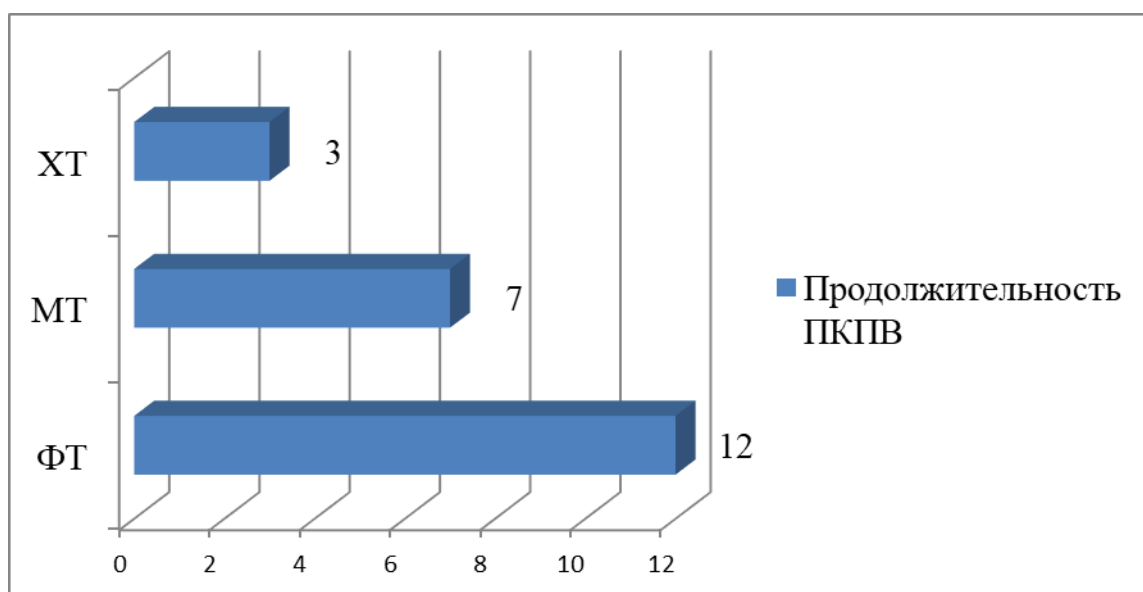


Рисунок 3.7.2. - Продолжительность ПКПФ у пациентов с учётом типов темперамента

Самыми частыми симптомами ПКПФ являлись: одышка (85%, 37%, 5%); покашливание (83%, 27%, 3%), нарушение обаяния и вкуса 76%, 45%, 3%), боль в области грудной клетки (81%, 19%, 2%), чувство разбитости всего тела (81%, 30%, 5%), усталость и утомляемость (77%, 23%, 3%), потливость (73%, 37%, 9%), головные боли (67%, 33%, 3%), повышение температуры тела до субфебрильных цифр (37%, 25%, 3%), головокружение (51%, 23%, 3%), снижением памяти и концентрации внимания (65%, 33%, 5%), сердцебиение (63%, 50%, 25%), ноющие боли в поясничной области (38%, 33%, 29%), выпадение волос (53%, 25%, 9%), психоэмоциональные расстройства (76%, 53%, 50%), постковидная алопеция (30%, 11%, 3%) (рисунок 3.7.3).

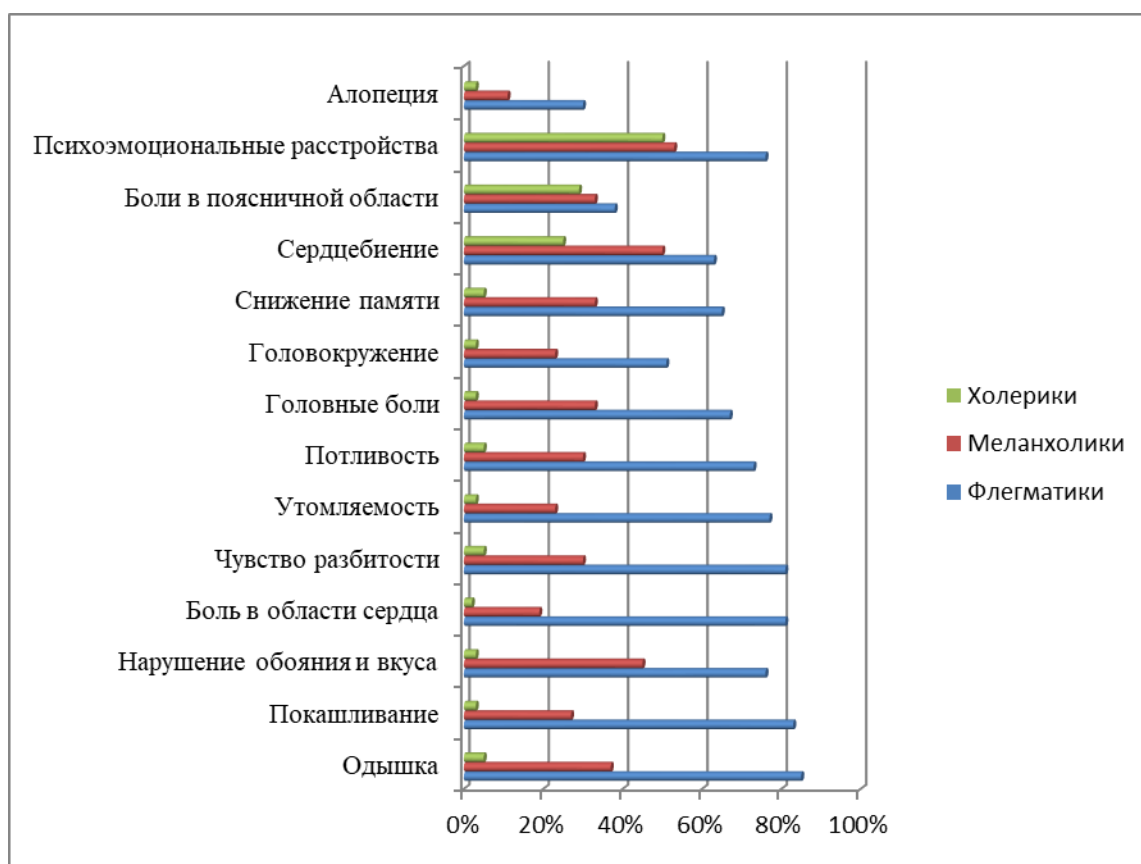


Рисунок 3.7.3. - Частота развития основных клинических проявлений ПКПФ в зависимости от типов темперамента

Как видно на рисунке 3.7.3, частота и клинические проявления ПКПФ преобладали у пациентов с ФТ по отношению к МТ и ХТ.

Изучение гемостаза у пациентов с ПКПФ показало, что у всех пациентов с ФТ уровень D-димера и ферритина (> 1500 мкг/л) оставался высоким. Прижизненные мелкие тромботические осложнения косвенно проявлялись в виде выраженной одышки, цианоза кожных покровов, болей в области сердца и в поясничной области, головокружения.

Сравнительный анализ показателей гемостаза у пациентов с ПКС в зависимости от типов темперамента представлен в таблице 3.7.1.

Таблица 3.7.1. - Сопоставление коагуляционных нарушений у пациентов с ПКПФ с учётом типологических особенностей индивидуума

Показатели гемостаза	Здоровые	Постковидный синдром			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
		1 ФТ	2 МТ	3 ХТ			

		n=295	n=53	n=9			
Эритроциты, млн	4,5±0,5	6,7±1,5*	2,9±0,3** *	5,7±0,7	<0,0 01	>0,0 5	<0,0 01
Гемоглобин г/л	145,0±12,0	170,0±14,3	118,3±10,3*	130,0±11,7	<0,0 01	<0,0 1	>0,0 5
Д-димер нг/л	500±15,0	2300±25,0***	510,0±13,5	770±17,5** *	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 01
Гематокрит	37,3±1,8	76,0±2,8** *	27,0±3,9* *	45,0±1,8*	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 01
ВСК (мин)	3,6±1,7	1,6±0,5***	3,0±0,7	2,5±0,3	<0,0 01	>0,0 5	>0,0 5
ВРК (сек)	105,0±9,8	89,0±6,7**	105,0±9,7	100,0±9,3	<0,0 5	<0,0 5	>0,0 5
ТПГ (сек)	515,3±14,7	659,0±24,7***	511,0±15,7	507,0±17,7	<0,0 01	<0,0 01	>0,0 5
ПИ (%)	125,0±9,5	90,0±7,5** *	118,0±9,9	103,0±7,3* *	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 1
Фибриноген (мг%)	307,0±1,7	733,0±19,0***	315,0±17,0	443,0±11,0***	<0,0 01	<0,0 01	<0,0 01

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по U-критерию Манна-Уитни); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 при сравнении с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Сравнительный анализ показателей гемостаза в зависимости от психофизической конституции показал, что у пациентов с ПКПФ с ФТ уровень гемоглобина, гематокрита, Д-димера и фибриногена был повышен за счёт симптоматического эритроцитоза и ВСК был ускорен, тогда как у пациентов с МТ обнаружено снижение уровня эритроцитов и гемоглобина за счёт анемического синдрома, а у больных с ХТ только у 27% выявлен симптоматический эритроцитоз, и у других оставшихся пациентов показатели были в пределах нормы (таблица 3.7.1).

У пациентов с ФТ по отношению к пациентам с меланхолическим и холерическим темпераментом протромбиновый индекс был снижен.

Тогда как Д-димер у больных ПКС с ФТ в 5 раз был увеличен, у пациентов ХТ в 3 раза, а у пациентов с МТ этот показатель оставался в пределах нормы.

Таким образом, лица с ФТ относятся к группе риска по формированию постковидного пневмофиброза. Для предупреждения развития ПКПФ необходимы ранняя диагностика и терапия ОКИП с учётом возраста, коморбидного и мультиморбидного фона, с привлечением смежных специалистов.

Глава 4. Сравнительный анализ клинико-гематологических показателей у пациентов с НОКИП до и после принятия противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

4.1. Сопоставление клинико-гематологических и гемокоагуляционных показателей у пациентов с НОКИП

До настоящего времени нет единой утверждённой патогенетической терапии COVID-19, но современная терапия, прежде всего, включает противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения, развившихся осложнений, сопутствующей патологии и возрастного аспекта.

Для сравнительной оценки противовирусных препаратов в комплексной терапии НОКИП мы из общего количества пациентов отбирали с флегматическим (n=335; 73 и 73 чел.) меланхолическим (n=139; 69 и 70 чел.) и ХТ (n=99; 48 и 51 чел.), принимавших фавипиравир на фоне базисной и ИПТ, и подобное количество больных, получавших арбидол на фоне базисной и ИПТ.

ИПТ у пациентов с ФТ, страдающих НОКИП, была направлена на усиление активности нейродинамических реакций, устранение пассивности и инертности; у лиц с МТ на ликвидацию проявлений меланхолии и депрессивного состояния, тогда как с ХТ на подавление чрезмерной возбудимости и агрессивности (таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1. Сравнительная оценка клинической эффективности различных видов противовирусной терапии у пациентов с флегматическим темпераментом, страдающих НОКИП

Клинические проявления	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)					Арбидол+ БТ + ИПТ (n=73)				
	До		После		Р	До		После		Р
	абс	%	абс	%		абс	%	абс	%	
Одышка в покое:	73	100,0	38	52,1	<0,001	72	98,6	43	58,9	<0,001
при физической	73	100,	38	52,1	<0,001	70	95,9	43	58,9	<0,00

нагрузке:		0								1
Сухой кашель	39	53,4	19	26,0	<0,001	38	52,1	20	27,4	<0,001
со слизистой мокротой	34	46,6	17	23,3	<0,01	35	47,9	23	31,5	<0,05

Продолжение таблицы 4.1.1.

Кровохарканье	23	31,5	13	17,8	>0,05	20	27,4	15	20,5	>0,05
Потеря обоняния и вкусовых ощущений	35	47,9	17	23,3	<0,01	35	47,9	20	27,4	<0,05
Диарея	35	47,9	16	21,9	<0,01	33	45,2	17	23,3	<0,01
Конъюнктивит	33	45,2	15	20,5	<0,001	30	41,1	15	20,5	<0,01
Папулы и уртикар-ные высыпания	32	43,8	16	21,9	<0,01	31	42,5	17	23,3	<0,05
Боль в мышцах	67	91,8	33	45,2	<0,001	65	89,0	40	54,8	<0,001
Ломота в костно-суставной системе	63	86,3	30	41,1	<0,001	65	89,0	33	45,2	<0,001
Тошнота	55	75,3	20	27,4	<0,001	53	72,6	21	28,8	<0,001
Рвота	43	58,9	19	26,0	<0,001	40	54,8	22	30,1	<0,01
Т° <39°С	35	47,9	11	15,1	<0,001	34	46,6	23	31,5*	>0,05
Озноб	35	47,9	13	17,8	<0,001	33	45,2	15	20,5	<0,01
Потливость	30	41,1	15	20,5	<0,01	30	41,1	17	23,3	<0,05
Крепитирующие хрипы	48	65,8	24	32,9	<0,001	47	64,4	25	34,2	>0,05
сухие свистящие	25	34,2	16	21,9	>0,05	26	35,6	18	24,7	>0,05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *р<0,05 - по сравнению с таковыми показателями между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.1.1, при комплексной терапии на фоне фавипиравира в более половине случаев одышка в покое, сухой кашель, диарея, конъюнктивит, папулы и уртикарные высыпания, потеря обоняния и вкусовых ощущений, миалгия, ломота по костно-суставной системе

уменьшились в 2 раза и быстрее исчезали клинические проявления, по отношению к лицам, получившим арбидол.

Таким образом, проведённая комплексная терапия на фоне фавипиравира оказалась более эффективной по отношению к пациентам, получившим арбидол.

При сравнительном анализе показателей гемограммы у пациентов с флегматическим темпераментом до получения лечения были выявлены: симптоматический эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина, тромбоцитоз, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, лимфоцитоз, и ускорение СОЭ и после получения комплексной терапии на фоне фавипиравира приближались к нормальным значениям, тогда как у пациентов, получивших арбидол, вышеуказанные показатели оставались по-прежнему (таблица 4.1.2).

Таблица 4.1.2. – Сравнительный анализ показателей гемограммы у пациентов с НОКИП с флегматическим темпераментом до и после получения противовирусных препаратов

Показатели гемограммы	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=73)		
		До	После	P	До	После	P
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,5 $\pm$ 0,5	6,9 $\pm$ 1,5**	5,9 $\pm$ 1,3	>0,05	6,7 $\pm$ 0,7**	6,3 $\pm$ 0,5**	>0,05
Гемоглобин (г/л)	145,0 $\pm$ 12,0	167,1 $\pm$ 13,7*	155,0 $\pm$ 12,8	>0,05	164 $\pm$ 13,5	159,0 $\pm$ 13,3	>0,05
Тромбоциты ($\times 10^9$) (мкл)	301,3 $\pm$ 24,1	590,0 $\pm$ 27,5***	550,0 $\pm$ 23,6***	<0,05	453,0 $\pm$ 20,0***	405,0 $\pm$ 17,0***	<0,01
Лейкоциты ($\times 10^9$)	5,9 $\pm$ 0,6	19,7 $\pm$ 2,5**	14,7 $\pm$ 1,7*	<0,05	19,3 $\pm$ 2,1*	16,0 $\pm$ 1,3*	<0,05
П/я (%)	3,5 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,3***	2,5 $\pm$ 0,4***	>0,05	2,1 $\pm$ 0,2***	2,9 $\pm$ 0,5	<0,05
С/я (%)	57,1 $\pm$ 3,8	67,2 $\pm$ 4,9*	61,4 $\pm$ 4,3	<0,05	68,3 $\pm$ 4,7*	63,2 $\pm$ 4,1*	>0,05
Лимфоциты (%)	27,1 $\pm$ 2,3	39,4 $\pm$ 3,3*	35,2 $\pm$ 3,1*	<0,05	38,4 $\pm$ 3,5*	36,1 $\pm$ 3,1*	>0,05
Моноциты (%)	7,2 $\pm$ 0,6	18,1 $\pm$ 2,3*	13,2 $\pm$ 1,5*	<0,01	17,4 $\pm$ 2,1*	15,3 $\pm$ 2,2*	>0,05
СОЭ	13,0 $\pm$ 2,	45,1 $\pm$ 3,5***	35,2 $\pm$ 3,1***	<0,001	47,4 $\pm$ 3,9***	38,6 $\pm$ 3,4***	<0,001

(мм/ч)	3						1
--------	---	--	--	--	--	--	---

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ - по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, сравнительный анализ показателей гемограммы у пациентов с ФТ показал лимфопению, лейкопению, нейтрофилёз, и тромбоцитоз по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ.

Следует отметить, что у пациентов с ХТ, страдающих лёгким течением НОКИП, в большинстве случаев (60,6%) гематологические показатели были в пределах нормы, только у 20 (20,0%) пациентов был обнаружен небольшой лейкоцитоз ($15,7\pm2,1$) и умеренное повышение СОЭ ($23,5\pm2,4$), во всех случаях уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы ($260,2\pm19,8$).

Таким образом, сопоставление показателей периферической крови у пациентов с ФТ установило лимфоцитоз, лейкоцитоз и повышение количества нейтрофилов и тромбоцитов по отношению к пациентам с меланхолическим и холерическим темпераментами.

Сравнительный анализ гематологических показателей у пациентов с НОКИП с МТ до и после принятия противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии представлен в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3. – Сопоставление показателей гемограммы у пациентов с НОКИП с МТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемограммы	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=69)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=70)		
		До	После	P	До	После	P
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	$4,5\pm0,5$	$3,0\pm0,5^{***}$	$3,3\pm0,4^{***}$	$>0,05$	$3,1\pm0,3^{**}$ *	$3,3\pm0,5^{**}$	$>0,05$
Гемоглобин (г/л)	$145,0\pm12,0$	$110,7\pm10,7^{***}$	$110,0\pm10,3^{***}$	$>0,05$	$104,2\pm9,3^{***}$	$109,1\pm9,4^{***}$	$>0,05$
Тромбоц	$301,3\pm2$	$240,3\pm16,5$	$220,0\pm16,$	$>0,$	$253,1\pm15$	$230,0\pm15,$	$<0,$

ИТЫ ($\times 10^9$) (МКЛ)	4,1	***	7**	05	,2**	0***	05
Лейкоциты ($\times 10^9$)	5,9 $\pm$ 0,6	10,7 $\pm$ 1,5***	11,0 $\pm$ 1,7* **	>0, 05	10,3 $\pm$ 1,3* **	13,3 $\pm$ 1,5* **	<0, 05
П/я (%)	3,5 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2***	2,3 $\pm$ 0,3***	>0, 05	2,3 $\pm$ 0,2** *	2,8 $\pm$ 0,3**	<0, 01
С/я (%)	57,1 $\pm$ 3,8	59,2 $\pm$ 4,0	61,0 $\pm$ 3,0	>0, 05	58,1 $\pm$ 4,2	63,4 $\pm$ 4,5* **	<0, 05
Лимфоциты (%)	27,1 $\pm$ 2,3	35,0 $\pm$ 2,5***	35,2 $\pm$ 3,0* **	>0, 05	36,1 $\pm$ 3,1* **	37,4 $\pm$ 3,6* **	>0, 05
Моноциты (%)	7,2 $\pm$ 0,5	11,2 $\pm$ 1,3***	10,4 $\pm$ 0,7* **	>0, 05	9,1 $\pm$ 0,6** *	9,3 $\pm$ 0,7***	>0, 05
СОЭ (мм/ч)	13,0 $\pm$ 2,3	47,1 $\pm$ 3,4***	35,2 $\pm$ 2,8* **	<0, 01	45,3 $\pm$ 3,7* **	39,4 $\pm$ 3,5* **	<0, 05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

В таблице 4.1.3 показано, что у пациентов с МТ в периферической крови обнаружена анемия лёгкой степени, умеренный лейкоцитоз и лимфоцитоз, ускорение СОЭ. Уровень тромбоцитов оказался в пределах нормальных значений.

Сравнительный анализ гематологических показателей у пациентов с ХТ, страдающих ОКИП, представлен в таблице 4.1.4.

Таблица 4.1.4. – Сопоставление показателей гемограммы у пациентов с НОКИП ХТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемограммы	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=51)		
		До	После	Р	До	После	Р
Эритроциты ($\times 10^{12}$)	4,5 $\pm$ 0,5	4,3 $\pm$ 0,5	4,5 $\pm$ 0,5	>0,05	4,5 $\pm$ 0,3	4,3 $\pm$ 0,5	>0,05
Гемоглобин (г/л)	145,0 $\pm$ 12,0	133,4 $\pm$ 11,3	145,0 $\pm$ 12,7	>0,05	136,2 $\pm$ 11,6	150,1 $\pm$ 13,5	>0,05

Тромбоциты ($\times 10^9$) (мкл)	301,3 $\pm$ 24,1	260,2 $\pm$ 19,8*	240,1 $\pm$ 18,3**	>0,05	259,3 $\pm$ 19,2*	245,0 $\pm$ 18,7**	<0,05
---------------------------------------	------------------	-------------------	--------------------	-------	-------------------	--------------------	-------

Продолжение таблицы 4.1.4.

Лейкоциты ($\times 10^9$)	5,9 $\pm$ 0,6	15,7 $\pm$ 2,1***	7,0 $\pm$ 0,4**	<0,001	13,3 $\pm$ 1,3***	9,3 $\pm$ 0,5***	<0,001
П/я (%)	3,5 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,4	2,3 $\pm$ 0,2***	<0,01	2,3 $\pm$ 0,2***	2,8 $\pm$ 0,3**	<0,05
С/я (%)	57,1 $\pm$ 3,8	65,0 $\pm$ 3,6*	61,0 $\pm$ 3,3	>0,05	58,0 $\pm$ 3,2	63,0 $\pm$ 3,5	>0,05
Лимфоциты (%)	27,1 $\pm$ 2,3	39,2 $\pm$ 2,8***	30,2 $\pm$ 2,6	<0,001	36,1 $\pm$ 2,7***	36,4 $\pm$ 2,8***	>0,05
Моноциты (%)	7,2 $\pm$ 0,5	13,2 $\pm$ 1,1***	10,4 $\pm$ 0,6***	<0,001	16,2 $\pm$ 2,4***	19,4 $\pm$ 2,5***	>0,05
СОЭ (мм/ч)	13,0 $\pm$ 2,3	23,5 $\pm$ 2,4***	15,1 $\pm$ 1,6	<0,001	21,2 $\pm$ 2,3***	17,3 $\pm$ 1,7**	<0,05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из таблицы 4.1.4, сопоставление гематологических показателей у пациентов с ХТ, страдающих лёгким течением НОКИП, показало, что в большинстве случаев (60,6%) гематологические показатели были в пределах нормы, только у 20 (20,0%) пациентов был обнаружен небольшой лейкоцитоз и умеренное повышение СОЭ, во всех случаях уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы.

Таблица 4.1.5. – Сопоставление гемокоагуляционных показателей у пациентов с НОКИП с ФТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=73)		
		До	После	Р	До	после	Р
Д-димер,	500,0 $\pm$ 15,0	1800 $\pm$ 22,7***	1000 $\pm$ 19,4***	<0,001	1850 $\pm$ 110,0***	1050 $\pm$ 10,0***	<0,001

нг/л нг/мл.							
Фибриноген мг%	305,0±16,5	670±18,4***	600±15,2***	<0,05	680±9,2***	680±7,1***	>0,05
ВСК (мин)	3,5±1,7	1,5±0,3***	2,7±0,4	<0,001	1,3±0,2***	1,7±0,3***	<0,05
ВРК(сек)	105,0±9,5	45,2±3,7***	68,0±4,9***	<0,001	55,0±4,3***	59,0±4,7***	>0,05
ПИ (%)	123,0±9,3	290±18,2***	190±10,1***	<0,001	275±17,8***	200,0±15,4***	<0,001
АЧТВ (сек)	33,0±6,0	13,0±2,1***	23,0±3,1**	<0,001	17,0±2,5***	20,0±3,0***	>0,05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 - по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

В таблице 4.1.5 показано, что у пациентов с НОКИП, с флегматическим темпераментом уровни D-димера, фибриногена, протромбина более значительно были повышены и после приёма фавипиравира на фоне базисной терапии в более половине случаев оставались высокими, тогда как у пациентов, получавших арбидол, этот показатель оставался более высоким, что свидетельствует о наличии прижизненного тромбообразования.

Наличие низкого уровня АЧТВ у пациентов с НОКИП также свидетельствует о наличии гиперкоагуляционных реакций с риском развития тромбоэмболических осложнений.

Таблица 4.1.6. – Сопоставление гемокоагуляционных показателей у пациентов с НОКИП МТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=69)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=70)		
		До	После	Р	До	после	Р
Д-димер, нг/л нг/мл.	500,0±15,0	650±19,5***	650±17,2***	>0,05	690±18,4***	650±16,2***	<0,001
Фибриноген мг%	305,0±16,5	309±16,9	600±15,3***	<0,001	680±18,2***	680±17,6***	>0,05
ВСК (мин)	3,5±1,7	3,5±0,5	2,7±0,3*	<0,01	1,3±0,2***	1,7±0,3***	<0,05
ВРК(сек)	105,0±9,5	103,0±8,7	68,0±4,9***	<0,001	55,0±4,2***	59,0±4,6***	>0,05
ПИ (%)	123,0±9,3	190±10,1***	100,0±8,5**	<0,001	175±9,6***	150,0±9,1**	<0,001

АЧТВ (сек)	33,0±6,0	30,0±2,7	33,0±3,5	>0,05	32,0±2,5	33,0±2,7	>0,05
------------	----------	----------	----------	-------	----------	----------	-------

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *р<0,05, **р<0,01, ***р<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у пациентов с МТ, страдающих НОКИП, до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии гемокоагуляционных нарушений не было обнаружено.

Таблица 4.1.7. – Сравнительный анализ показателей гемостаза у пациентов с НОКИП с ХТ до и после получения различных видов противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=51)		
		До	После	Р	До	После	Р
Д-димер, нг/л нг/мл.	500,0±15,0	750±10,0***	750±15,0***	>0,05	756±10,0***	750±30,0***	>0,05
Фибриноген мг%	305,0±16,5	335±10,0*	340±15,0*	>0,05	380±9,0***	380±7,0***	>0,05
ВСК (мин)	3,5±1,7	3,9±1,7	2,7±0,3**	<0,01	1,3±0,03***	1,7±0,01***	<0,05
ВРК(сек)	105,0±9,5	103,0±0,7	105,0±10,0	>0,05	103,0±7,0	108,0±5,0	>0,05
ПИ (%)	123,0±9,3	123±10,0	125±10,0	>0,05	124±13,0	105,0±15,0	>0,05
АЧТВ (сек)	33,0±6,0	30,0±1,7	29,0±1,0	>0,05	33,0±1,5	37,0±2,0	>0,05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *р<0,05, **р<0,01, ***р<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

В таблице 4.1.7 показано, что у пациентов с ХТ со стороны показателей гемостаза до и после получения противовирусных препаратов на фоне базисной и ИПТ нарушений не было обнаружено.

Таким образом, у пациентов с меланхолическим и ХТ, страдающих ОКИП, на фоне противовирусных препаратов комплексной терапии гемокоагуляционных нарушений не было обнаружено.

4.2. Сравнение показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НОКИП

Сопоставление показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НОКИП с флегматическим темпераментом до и после получения комплексной терапии показал, что ИМТ, ОТ, уровни холестерина, ЛПНП и глюкозы крови были высокими, тогда как уровень ЛПВП был низким (таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1. – Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НОКИП с флегматическим темпераментом до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=73)		
		До	После	P	До	после	P
ИМТ, кг/м ²	20,3±1,7	36,0±3,0*	33,1±2,3*	>0,05	36,0±3,3*	30,3±2,5*	<0,01
ОТ	96,0±4,5	130,0±10,3*	123,0±9,1*	>0,05	129,0±10,0*	110,0±8,0*	<0,05
Холестерин ммоль/л	3,6±0,5	7,5±0,7*	6,3±0,3*	<0,01	7,5±0,4*	5,0±0,3*	<0,001
ЛПНП ммоль/л	3,3±0,5	7,0±0,5*	6,0±0,7*	<0,01	7,7±0,3*	5,0±0,4*	<0,001
ЛПВП ммоль/л	1,7±0,3	0,7±0,1*	0,9±0,2*	>0,05	0,6±0,1*	1,7±0,3	<0,001
Концентрация глюкозы ммоль/л	5,1±0,4	10,0±0,6*	9,3±0,5*	>0,05	11,0±0,7*	9,0±0,7*	>0,05

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); * p<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Пациенты с ФТ отличались эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией: невысокого роста с тучным телосложением, подкожно-жировой слой преобладал над мышечным и 99,4% пациентов страдали ожирением и в более половине случаев (58,8%) сахарным диабетом.

Сравнительный анализ показателей липидного обмена у пациентов с НОКИП с МТ показал, что ИМТ, ОТ, концентрация холестерина, глюкозы крови, ЛПНП были значительно снижены по отношению к пациентам с ФТ (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2. - Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у пациентов с НОКИП с МТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатель	P1 Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ +ИПТn= 69		Арбидол + БТ +ИПТ n=70	
		P2 До	P3 После	P4 До	P5 После

ИМТ, кг/м ²	20,5±1,6	15,3±0,3 p ₁₋₂ <0,01	17,1±0,5 P ₂₋₃ >0,05	15,5±1,3 P ₁₋₄ <0,01	16,0±0,5 P ₄₋₅ >0,05
ОТ	96,3±4,3	85,0±1,0 p ₁₋₂ <0,01	90,0±1,3 P ₂₋₃ >0,05	87,0±1,0 P ₁₋₄ <0,01	86,0±1,0 P ₄₋₅ >0,05

Продолжение таблицы 4.2.2.

Холестерин ммоль/л	3,5±0,7	2,3±0,3 p ₁₋₂ >0,05	2,9±0,5 P ₂₋₃ >0,05	2,5±0,3 P ₁₋₄ <0,05	2,8±0,5 P ₄₋₅ >0,05
ЛПНП ммоль/л	3,5±0,3	2,3±0,3 p ₁₋₂ <0,05	3,0±0,1 P ₂₋₃ >0,05	2,1±0,03 P ₁₋₄ <0,05	2,6±0,5 P ₄₋₅ >0,05
ЛПВП ммоль/л	1,8±0,05	0,8±0,01 p ₁₋₂ <0,05	1,5±0,01 P ₂₋₃ <0,05	0,7±0,03 P ₁₋₄ <0,05	0,9±0,01 P ₄₋₅ >0,05
Концентрация глюкозы ммоль/л	5,3±0,3	4,3±0,1 p ₁₋₂ <0,05	5,3±0,3 P ₂₋₃ <0,05	4,1±0,05 P ₁₋₄ <0,05	4,5±0,01 P ₄₋₅ >0,05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); p₁ – статистически значимые различия показателей по сравнению с таковыми в группе здоровых; p₂ – по сравнению с таковыми в группе с базисной терапией (p₁ – p₂ – p₃ – p₄ – p₅ – по U-критерию Манна-Уитни)

Сопоставление показателей липидного обмена у больных с НОКИП с МТ показало, что ИМТ, ОТ, концентрация холестерина, глюкозы крови, ЛПНП были значительно снижены (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3. - Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у больных ХТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=51)		
		До	После	P	До	после	P
ИМТ, кг/м ²	20,3±1,7	14±1,0	13,1±2,0	>0,05	14,0±0,5	13,0±1,3	>0,05
ОТ	96,0±4,5	67,0±4,3*	66,0±2,5*	>0,05	65,0±3,9*	66,0±2,0*	>0,05
Холестерин ммоль/л	3,6±0,5	2,3±0,1*	2,3±0,6*	>0,05	2,5±0,01*	2,3±0,1*	<0,01
ЛПНП ммоль/л	3,3±0,5	2,0±0,03*	2,0±0,1*	>0,05	2,2±0,05*	2,0±0,5*	>0,05

ЛПВП ммоль/л	1,7±0,3	0,6±0,03*	0,7±0,03*	>0,05	0,7±0,01*	1,5±0,01	<0,001
Концентрация глюкозы ммоль/л	5,1±0,4	3,3±0,3*	3,3±0,3*	>0,05	3,0±0,03*	3,2±0,03*	>0,05

Примечание: р – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *р<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, сопоставление показателей липидного и углеводного обмена у больных с НОКИП с флегматическим темпераментом показало, что до получения лечения индекс массы тела, окружность талия, уровень холестерина, ЛПНП и сахар крови оставались высокими, тогда как уровень ЛПВП был низким. В то же время у пациентов с МТ вышеуказанные показатели остаются низкими.

4.3. Состояние иммунологических показателей при НОКИП до и после использования противовирусных препаратов на фоне комплексного лечения

Т- и В-лимфоциты представляют собой основных защитников человеческого организма. Т-лимфоциты, являясь стимулятором иммунологических реакций, обезвреживают инфицированные клетки, предотвращая прогрессирование заболевания. Уровень лимфоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови показывает степень иммунологического ответа организма. Анализ отечественных и зарубежных литературных данных показывает, что лимфопения при коронавирусной инфекции составляет около 83% случаев, лейкопения – 30,0% случаев и сохраняется даже после перенесённых заболеваний от 1 и 2 месяцев [49].

В то же время В-лимфоциты, продуцируя иммуноглобулины, также участвуют в обезвреживании микрофлоры, блокируя их токсическое влияние на организм, и сохраняют сведения о перенесённых болезнях [52].

Таким образом, коронавирусная инфекция, несомненно, подавляет иммунологический статус пациента, сделав его более уязвимым к разнообразным инфекциям.

Сравнительный анализ иммунологических показателей при НОКИП показал, что у пациентов флегматическим и меланхолическим темпераментом они были более подавлены по отношению к лицам с ХТ (лейкопения, лимфопения, CD3, CD4 и CD8+ – лимфоцитов).

Показатели гуморального иммунитета у больных с НОКИП флегматическим темпераментом с тромботическими осложнениями – уровень IgM оказался выше по сравнению с пациентами с меланхолическим и холерическим темпераментом, что свидетельствовало о разгаре заболевания и выраженности воспалительного процесса, тогда как иммуноглобулин G указывал на обострение или же хронизацию процесса (таблица 4.3.1).

Сопоставление иммунологических показателей у пациентов с НОКИП с учётом типологических особенностей индивидуума представлено в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1. - Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов с НОКИП с флегматическим темпераментом до и после получения различных вариантов противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=73)		
		До	После	P	До	После	P
CD3 (%)	70,5±4,1	43,9±3,3***	55,5±2,5**	<0,05	47,0±3,7***	57,5±2,9**	<0,05
CD4 (%)	42,06±2,4	27,9±1,5***	33,0±1,3**	<0,05	27,3±1,0***	35,0±1,7**	<0,05
CD8 (%)	24,5±1,6	30,7±0,8*	27,7±1,0	>0,05	30,7±0,8*	27,7±3,0	>0,05
CD20 (%)	10,0±1,2	6,3±0,5**	9,5±0,3*	<0,05	6,6±0,5**	7,5±0,3*	<0,05
IgM	2,8±0,2	10,1±0,3***	6,3±0,03***	<0,01	13,1±0,7***	7,3±0,01***	<0,01
IgG	15,5±1,8	20,0±1,3*	18,3±1,2	<0,05	21,0±0,5*	19,3±0,05*	>0,05

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 4.3.2. - Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов с НОКИП с меланхолическим темпераментом до и после получения различных вариантов противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=73)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=73)		
		До	После	P	До	После	P
CD3 (%)	70,5±4,1	45,7±3,5***	53,5±2,3**	<0,05	47,8±3,7***	55,7±2,5**	<0,05
CD4 (%)	42,06±2,4	28,8±1,6***	32,0±1,5**	<0,05	26,9±1,8***	33,0±1,5**	<0,05
CD8 (%)	24,5±1,6	28,5±0,7*	27,6±1,3	>0,05	29,0±0,9*	29,3±2,5*	>0,05
CD20 (%)	10,0±1,2	6,4±0,5**	7,0±0,1**	>0,05	6,5±0,6**	7,0±0,7*	>0,05
IgM	2,8±0,2	7,3±0,5***	6,5±0,01***	<0,05	7,0±0,6***	5,3±0,01*	<0,05
IgG	15,5±1,8	46,0±0,5***	39,5±0,02***	<0,05	45,3±0,5***	36,7±0,08***	<0,05

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни).

Таблица 4.3.3. - Сравнительная характеристика иммунологических показателей у пациентов НОКИП с холерическим темпераментом до и после получения различных вариантов противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии

Показатели гемостаза	Здоровые (n=50)	Фавипиравир + БТ + ИПТ (n=48)			Арбидол+ БТ + ИПТ (n=51)		
		До	После	P	До	После	P
CD3 (%)	70,5±4,1	65,3±3,0*	68,5±3,5	>0,05	67,0±3,7	67,5±1,0	>0,05
CD4 (%)	42,06±2,4	37,7±1,7*	40,0±1,6	>0,05	36,3±1,0*	39,0±1,0	>0,05
CD8 (%)	24,5±1,6	31,7±0,5*	25,7±1,5	<0,05	32,7±0,6**	27,7±3,1	<0,05
CD20 (%)	10,0±1,2	8,3±0,3*	9,5±0,5	<0,05	7,9±0,3*	8,7±0,9	<0,05
IgM	2,8±0,2	7,1±0,3***	3,3±0,03	<0,001	7,3±0,5***	5,5±0,02**	<0,05
IgG	15,5±1,8	20,0±0,7*	17,3±0,01	<0,05	23,3±0,5*	19,3±0,03	<0,05

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – по сравнению с таковыми показателями в группе здоровых лиц (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, у пациентов с НОКИП обнаружено подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета, вследствие чего пациенты с флегматическим и МТ становятся более уязвимыми к различным инфекциям по отношению к пациентам с холерическим темпераментом.

Количественное содержание IgM у пациентов с ФТ, страдающих ОКИП, было выше, что свидетельствовало о выраженности воспалительного процесса и разгаре заболевания, чем у меланхоликов и холериков, тогда как иммуноглобулин G указывал на обострение или же хронизацию заболевания.

4.4. Сравнительный анализ насыщенности кислородом крови (сатурация) у пациентов с НОКИП

Новый коронавирусный интерстициальный пневмонит сопровождается низкой насыщенностью крови кислородом (сатурацией). Низкая сатурация крови сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, негативно оказывающей влияние, прежде всего, на состояние сердечно-сосудистой системы. Снижение сатурации зависит от тяжести течения заболевания, от степени дыхательной недостаточности, от развившихся осложнений, от возрастного аспекта и сопутствующих патологий.

Но не во всех случаях при ОКИП снижается сатурация. В таких случаях не учитываются индивидуальные особенности пациентов.

Сравнительный анализ насыщенности кислородом крови у больных с НОКИП показал различия в зависимости от типологических особенностей индивидуума и по выраженности дыхательной недостаточности (таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1. - Сопоставление показателей насыщенности кислородом крови (сатурация) у больных с НОКИП в зависимости от типов темперамента, абс (%)

Сатурация крови по степени тяжести SO₂	1 Флегматик и n=335	2 Меланхолик и n=139	3 Холерик и n=99	p₁₋₂	p₁₋₃	p₂₋₃
I степень (90-94)	10 (3,0%)	17 (12,2%)	60 (60,6%)	<0,001	<0,001	<0,001
II степень (75-89)	73 (21,8%)	71 (51,1%)	19 (19,2%)	<0,001	>0,05	<0,001
III степень	252 (75,2%)	51 (36,7%)	20	<0,001	<0,001	<0,01

(<75)			(20,2%)	1	1	
-------	--	--	---------	---	---	--

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей между соответствующими группами (по критерию χ^2)

В таблице 4.4.1 показано, что I (лёгкая) степень сатурации крови превалировала у пациентов НОКИП с холерическим темпераментом (60,6%), по отношению к лицам с меланхолическим (12,2%) и флегматическим темпераментами (3,0%), II степень (средней степени тяжести) чаще встречалась у пациентов с меланхолическим темпераментом (51,0%) по отношению к пациентам с флегматическим (21,7%) и ХТ (19,1%), тогда как тяжёлая степень (III степень) чаще встречалась у пациентов с ФТ (75,2%) по сравнению с пациентами с меланхолическим (36,6%) и холерическим темпераментами (20,2%).

Для сопоставления насыщенности крови кислородом у пациентов с ФТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексной терапии нами было отобрано определенное количество пациентов по степени тяжести SO₂ и типу темперамента: I степенью – (n=5), II степенью (n=25) и III степенью (n=53) тяжести (до и после получения фавипиравира + БТ+ИПТ), и I степенью – (n=5), II степенью (n=23) и III степенью (n=30) тяжести (до и после получения Арбидола + БТ+ИПТ).

Таблица 4.4.2. - Сопоставление показателей насыщенности кислородом крови (сатурация) у больных с НОКИП с ФТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексного лечения (n=)

Степень тяжести SO ₂	До лечения	После лечения	P
Фавипиравир + БТ+ИПТ (n=68)			
I степень (n=5; 7,3%)	93,3±5,0	97,5±1,5	>0,05
II степень (n=25; 36,7%)	75,3±19,0	95,0±1,7	>0,05
III степень (n=53; 78,0%)	63,7±11,5	90,7±1,5	<0,01
Арбидол + БТ+ИПТ (n=67)			

I степень (n=5; 7,4%)	92,0±2,7	93,5±1,0	>0,05
II степень (n=23; 34,3%)	76,3±1,3	93,0±0,5	>0,05
III степень (n=30; 44,7%)	72,7±0,7*	89,7±3,0	>0,05

Примечание: p – статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); *p<0,05 – при сравнении с между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В таблице 4.4.2 показано, что при III и II степени у пациентов с НОКИП с ФТ до проводимой терапии сатурация крови в обеих группах была низкой (78,0% и 44,7%; 36,7% и 34,3%), (63,7±11,5 и 72,7±0,7); (75,3±19,0 и 76,3±1,3); при I степени этот показатель составил 93,3±5,0 и 92,0±2,7 в 7,3% и 7,4% случаев. После проведенной терапии у пациентов с ФТ I и II степени тяжести эти показатели приближались к нормальным значениям, тогда как при III степени тяжести показатели насыщенности крови кислородом оставались низкими.

Таким образом, у пациентов с ФТ, страдающих НОКИП, при III степени тяжести показатели насыщенности крови кислородом оставались низкими.

Таблица 4.4.3. - Сопоставление показателей насыщенности кислородом крови (сатурация) у пациентов НОКИП с МТ темпераментом до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексного лечения (n=111)

Степень тяжести SO2	До лечения	После лечения	P
Фавипиравир + БТ+ИПТ (n=55)			
I степень (n=9; 16,3)	94,0±3,0	98,5±1,3	<0,05
II степень (n=20; 36,3%)	77,3±10,0	97,0±1,5	<0,01
III степень (n=26; 47,2%)	67,9±10,5	96,7±1,0	<0,001
Арбидол + БТ+ИПТ (n=56)			
I степень (n=8; 14,2)	93,0±2,0	94,5±1,0	>0,05

II степень (n=23; 41,0%)	76,7±1,5	93,3±0,3	<0,01
III степень (n=25; 44,6%)	77,8±0,7*	90,7±1,1	<0,01

Примечание: p - статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по Т-критерию Вилкоксона); *p<0,05 – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

В таблице 4.4.3 показано, что при III и II степени у пациентов с НОКИП с МТ до проводимой терапии сатурация крови в обеих группах была низкой (47,2% и 44,6%; 36,3% и 41,0%), (65,9±10,5 и 75,8±0,9); (77,3±10,0 и 76,7±1,5); при I степени этот показатель составил 94,0±3,0 и 93,0±2,0 в 7,3% и 7,4% случаев. После проведённой терапии у пациентов с МТ I и II степени тяжести эти показатели приближались к нормальным значениям, тогда как при III степени тяжести показатели насыщенности крови кислородом оставались низкими.

Таким образом, у пациентов с МТ, страдающих НОКИП, при III степени тяжести показатели насыщенности крови кислородом оставались низкими, как и у пациентов с ФТ.

В таблице 4.4.4, у пациентов с ХТ, страдающих НОКИП, при III и II степени тяжести до проводимой терапии сатурация крови в обеих группах была низкой (28,5 % и 30,3%; 28,5% и 27,2%), (69,9±10,5 и 71,8±0,9); (77,7±10,0 и 76,5±1,7); при I степени этот показатель составил 93,3±1,5 и 93,5±1,7 в 43,0% и 42,7% случаев. После проведённой терапии у пациентов с МТ I и II степенью тяжести эти показатели приближались к нормальным значениям, тогда как при III степени тяжести показатели насыщенности крови кислородом оставались незначительно низкими.

Таблица 4.4.4. - Сравнительный анализ насыщенности кислородом крови (сатурация) у больных НОКИП с ХТ до и после получения противовирусных препаратов на фоне комплексного лечения (n=68)

Степень тяжести SO ₂	До лечения	После лечения	P
------------------------------------	------------	---------------	---

Фавипиравир + БТ+ИПТ (n=35)			
I степень (n=15; 43,0%)	93,3±1,5	98,5±1,3	<0,05
II степень (n=10; 28,5%)	77,7±10,0	97,0±1,5	<0,01
III степень (n=10; 28,5%)	69,9±10,5	96,7±1,0	<0,001
Арбидол + БТ+ИПТ (n=33)			
I степень (n=14; 42,4%)	93,5±1,7	95,5±1,0	>0,05
II степень (n=9; 27,2%)	76,5±1,7	96,3±0,3	<0,01
III степень (n=10; 30,3%)	71,8±0,9*	90,7±1,1	<0,01

Примечание: p - статистически значимые различия показателей в группах до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона); *p<0,05 – при сравнении между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Таким образом, у пациентов с ХТ, страдающих НОКИП, в большинстве случаев обнаружена лёгкая и средняя степени снижения сатурации крови, и после проведённой терапии фавипиравиром + БТ+ИПТ достигали нормальных величин, тогда как после получения Арбидола + БТ+ИПТ приближались к нормальным значениям.

Таким образом, степень сатурации не только зависит от тяжести течения заболевания, от степени дыхательной недостаточности, от развившихся осложнений, от возрастного аспекта и сопутствующих патологий, но и от типологических особенностей темперамента.

Обсуждение результатов

Анализ литературных данных показал, что коронавирус HCoV-B814 впервые был выделен у человека ещё в 1965 г. и в течение многих лет не вызывал тяжёлых заболеваний со стороны органов и систем [24, 30, 33, 35].

В структуре ОРВИ круглогодично присутствуют четыре вида коронавирусов (HCoV-229E, - OC43, - NL63 и - HKU1), в основном поражающие верхние дыхательные пути лёгкой и средней степени тяжести [13, 20, 30, 31, 173, 174].

На современном этапе существует четыре рода коронавирусов: альфакоронавирус, бетакоронавирус, гаммакоронавирус, и дельтакоронавирус. Бетакоронавирусы, в свою очередь, подразделяются на

Эмбековирус (линия А), Сарбековирус (линия В), Мербековирус (линия С) и Нобековирус (D) [57, 88, 157].

В Саудовской Аравии в 2012 г. развилась пандемия коронавируса MERS-CoV (Betacoronavirus) и были зарегистрированы 866 летальных случаев [76, 134, 197].

Вирус COVID-19 из рода Betacoronavirū (РНК-содержащих вирусов) впервые был зарегистрирован в Ухане (Китай), в декабре 2019 года, и 11 марта 2020 г. — ВОЗ объявил пандемию [16, 26, 31, 119].

При новой коронавирусной инфекции инкубационный период составляет от 5–6 дней до 14 дней [38, 72, 76, 87].

Заболевание передаётся воздушно-капельным и контактно-бытовым путём. Вирус SARS-CoV-2 высоко заразен и жизнестойкий во внешней среде — от нескольких часов до 2 суток [77, 125, 151].

В предварительных исследованиях учёных Саудовской Аравии было доказано, что у одnogорбых верблюдов и летучих мышей были обнаружены антитела против MERS-CoV [20, 76, 77, 115].

Этиопатогенетические механизмы развития COVID-19. В отечественной и зарубежной литературе описывается, что щипцы COVID-19 в форме клубков имеют биохимическое сродство с нашими клетками, поэтому вирус свободно проходит через неё. Вирус COVID-19 проникает через эпителиальные оболочки эндотелия верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [23, 127, 134].

Вирус COVID-19, проникая гематогенным путём или через решетчатую кость носа, может поражать головной мозг и вызывает от лёгких и до тяжёлых форм острые респираторные инфекции. Нарушение обоняния свидетельствует о поражении ЦНС и обонятельного нерва. [26, 31, 119]

Согласно исследованиям А.Г. Чучалина (2020) патофизиологический механизм нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита (НОКИП) характеризуется специфическим поражением альвеолярной мембраны. В результате вирусного воздействия происходит экссудация

гиалуроновой кислоты в паренхиматозную ткань лёгких. Данный патологический процесс визуализируется при рентгенологическом исследовании как характерный феномен "матового стекла", обусловленный повышением плотности легочной паренхимы [107].

Результаты исследований, проведённых отечественными и зарубежными учёными, показали, что новый острый коронавирусный интерстициальный пневмонит (НОКИП) сопровождается поражением интерстиция легочной ткани, стенок альвеол и сосудистой сети вирусом COVID-19 [3, 4, 6, 107, 198]. Коронавирусной инфекцией заражаются воздушно-капельным, воздушно-пылевым и после непосредственного контакта [28, 39, 71, 219].

Анализ гендерного и возрастного аспекта пациентов с ОКИП показал, что наиболее тяжёлые формы НОКИП чаще развивались у пациентов мужского пола в пожилом и старческом возрасте [93, 94].

Наши проведённые исследования согласуются с результатами исследования других авторов. Среди наших пациентов с НОКИП, в основном превалировал мужской пол в возрасте от 49-59 лет (62,2%) и до 73 лет (58,8%).

Индивидуально-личностные особенности пациента, психовегетативные реакции, горести, панические тревоги, влияющие негативно на течение болезни, в меньшей мере или вовсе не принимаются во внимание большинством врачей, что требует обязательной психологической коррекции.

Однотипное и необоснованное назначение лекарственных препаратов без учёта индивидуализированных особенностей пациента, несомненно, может привести к наслоению, итак, к уже имеющимся осложнениям побочных действий лекарственных препаратов, что усугубляет течение НОКИП.

Все вышесказанные заключения указывают, что пациенты с НОКИП в обязательном порядке нуждаются не только в индивидуализированной психологической коррекции, но и патогенетической терапии.

В Республике Таджикистан наиболее чаще затруднения возникали при несвоевременном обращении пациентов в медицинские учреждения и при самолечении. В литературных источниках отечественных и зарубежных авторов работ, посвящённых изучению особенностей течения и терапии НОКИП с учётом типологических особенностей индивидуума, мы не встретили.

Целью нашего исследования явилось: изучить особенности течения и терапии НОКИП в зависимости от типологических различий индивидуума.

Диссертационная работа проведена на кафедре внутренних болезней №3 ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

Проведено ретроспективное и проспективное исследование клинического материала. Материал исследования собран в Национальном медицинском центре «Шифобахш» МЗ Республики Таджикистан за период 2020-2022 гг.

В диссертационной работе показаны результаты исследования 573 больных в возрасте от 27 до 73 лет, с установленным диагнозом НОКИП. Среди них мужчины составили 347 (60,5%), а женщины – 225 (39,2%) пациентов.

Из 573 пациентов с установленным диагнозом НОКИП пациенты с флегматическим темпераментом составили – 335 чел. (58,4%), меланхолическим – 139 чел. (24,2%) и холерическим темпераментом составили – 99 (17,2%) человек. Среди этой категории лиц пациенты с сангвиническим темпераментом не встречались.

Среди пациентов с флегматическим темпераментом (ФТ) тяжёлое течение составило более половины случаев (75,2%), среднетяжёлое течение составили 22,0%, лёгкое течение составили лишь 3,0% случаев, тогда как у пациентов с меланхолическим темпераментом (МТ) превалировало среднетяжёлое течение заболевания (51,0%), тяжёлое течение заболевания составили 36,6% случаев, лёгкое течение заболевания зарегистрировано у

12,2% МТ; у пациентов с холерическим темпераментом (ХТ) на первый план выходило лёгкое течение заболевания (60,6%), тогда как среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания составили лишь 19,1% и 20,2% случаев.

Сравнительный анализ ИМТ среди пациентов с НОКИП с учётом типологических особенностей темперамента показал, что пациенты с флегматическим темпераментом с ожирением I степени составили – 33 человека (9,8%), ожирение II степени – 175 человек (52,0%), ожирение III степени – 100 человек (30,0%) и ожирение IV степени составили 27 человек (8,0%); у пациентов с холерическим темпераментом ИМТ с нормальным значением составили 73 человека (73,3%), дефицитом массы тела всего 26 человек (26,3%), тогда как у пациентов с меланхолическим темпераментом дефицит массы тела оказался у всех пациентов (100,0%).

Мы обнаружили закономерную связь между типологическими особенностями индивидуума и вентиляционными показателями лёгких, состоянием гемостаза, и иммунологическими расстройствами у пациентов с ОКИП.

Конституциональные и характерологические особенности пациентов НОКИП. Наши исследования показали, что при анализе клинических проявлений конституциональные и характерологические особенности пациентов НОКИП не учитываются. Нами было выявлено, что клинические проявления ННОКИП зависят не только от тяжести течения, возраста и мультикоморбидности, но и от типологических особенностей темперамента. У одного и того же заболевания клинические проявления и психовегетативные нарушения при ОКИП в зависимости от темперамента могут быть различными, и это, в полном объёме может преобразовать характерологические особенности пациента, и внутреннюю среду организма.

Нами было обнаружено, что флегматики (58,2%) относятся к уязвимой группе по развитию НОКИП по отношению меланхоликов и холериков.

Флегматики отличались эндоморфным тучным телосложением, гиперстенической конституцией, интровертностью, инертностью,

терпеливостью к болезни даже при тяжёлом течении заболевания; меланхолики эктоморфным худощавым телосложением, астенической конституцией и тревожно-депрессивным состоянием, и страхом смерти; холерики мезоморфным телосложением нормостенической конституцией, экстравертностью, низкой стрессоустойчивостью и паническими атаками даже при лёгком течении НОКИП.

Анализ литературных источников указывает, что клинические проявления НОКИП, прежде всего, зависят, от тяжести течения заболевания, от возрастного аспекта, от мультикоморбидного статуса. Пациентов, страдающих НОКИП, чаще беспокоили сухой кашель, одышка, повышение температуры тела, головная боль, головокружение, общая слабость, гипотоническое состояние, отсутствие обоняния и вкуса, рвота, конъюнктивит, наличие жидкого стула [6,7, 33, 50, 84, 154].

Результаты исследования некоторых авторов показали, что у пациентов, с новой коронавирусной инфекцией обнаружены психовегетативные и неврологические нарушения [75, 127, 147, 189].

В литературных источниках описываются научные результаты и отмечается, что при COVID-19 наблюдаются психовегетативные, неврологические и когнитивные нарушения в виде панических атак, тревожно-депрессивного синдрома, снижения памяти и восприятия и психологических срывов [29, 40, 54, 75, 124].

Akbari M. подтверждает, что реагирование и восприимчивость людей на COVID-19 варьирует в зависимости от их темперамента, индивидуальных различий и особенностей личности [111].

Наши наблюдения показали, что индивидуально-личностные особенности пациента, психовегетативные реакции, горести, панические тревоги и беспокойства, влияющие негативно на течение болезни, в меньшей мере или вовсе не принимаются во внимание большинством врачей, что требует обязательной психологической коррекции.

Результаты проведённых нами исследований показали, что психовегетативные проявления отличались в зависимости от темперамента: пациенты с ХТ отличались низкой стрессоустойчивостью (90,5%), паническими атаками (67,0%), проявлявшимися психологическим срывом (95,0%), сильным сердцебиением (99,0%), обильным потоотделением (63,0%), одышкой (97,0%), приступами удушья (33,0%), появлением дрожи во всем теле (66,0%), склонностью к суициду (9,0%), психомоторными возбуждениями (17,0%), дезориентацией, острой токсической энцефалопатией (6,5%).

Все меланхолики характеризовались тревожно-депрессивным состоянием (100,0%), необоснованным страхом одиночества (89,0%) и смерти (79,0%), и чрезмерной подозрительностью к медицинским манипуляциям (65,0%), пугливостью (73,0%), снижением работоспособности (63,0%), утомляемостью (62,0%), снижением концентрации внимания (45,0%).

Все пациенты с флегматическим темпераментом, в основном, характеризовались эмоциональной холодностью (100,0%), даже в самых критических состояниях отличались уравновешенностью (100,0%) и инертностью (100,0%), терпеливостью (97,0%) и выдержкой к болезни (95,0%), приспособляемостью в самых трудных ситуациях (93,0%), но наблюдалась утомляемость (90,0%), снижение трудоспособности (89,0%).

По результатам некоторых исследований установлено, что коронавирус поражает оболочки и сосуды головного мозга, черепные и периферические нервы, клинически проявляющимися признаками менингоэнцефалита и полинейропатии [54, 144].

Таким образом, психовегетативные расстройства при COVID-19 различны в зависимости от типов темперамента, и они могут развиваться в результате прогрессирования интоксикационного синдрома, наличия страха заражения болезнью и при наличии токсического влияния лекарственной терапии.

Наши наблюдения показали, что НОКИП протекает с разнообразием клинических проявлений и психовегетативных расстройств, и у каждого индивидуума были различны в зависимости от психофизической конституции.

В клинической практике у определенных конституциональных типов чаще встречались тромботические осложнения, цитокиновый шторм, ранний фиброз лёгких, инфекционно-токсический миокардит, тогда как у некоторых пациентов осложнения были минимальными или же вовсе отсутствовали.

Наши наблюдения показали, что степень дыхательной недостаточности и выраженность интоксикационного синдрома у пациентов, страдающих НОКИП в зависимости от темперамента были различными. У пациентов с ФТ наиболее часто сопутствовали дыхательная недостаточность тяжёлой степени и артериальная гипертензия, тогда как у пациентов с ХТ интоксикационный синдром выходил на первый план по сравнению с пациентами с МТ.

Интоксикационный синдром у пациентов с ХТ, страдающих НОКИП, сопровождался потрясающим ознобом, гипертермией и чрезмерной потливостью. Среди пациентов с ФТ тяжёлое течение составило более половины случаев (75,2%), среднетяжёлое течение составили 22,0%, лёгкое течение составили лишь 3,0% случаев, тогда как у пациентов с МТ превалировало среднетяжёлое течение заболевания (51,0%), тяжёлое течение заболевания составило 36,6% случаев, лёгкое течение заболевания зарегистрировано у 12,2% МТ; у пациентов с ХТ на первый план выходило лёгкое течение заболевания (60,6%), тогда как среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания составили лишь 19,1% и 20,2% случаев.

Температурная реакция организма в зависимости от типов темперамента была различной. У холериков наблюдали гиперпиретическую ($>41^{\circ}\text{C}$) и гектическую температуру, тяжёлое течение заболевания сопровождалось психоневрологическими нарушениями, тогда как у

флегматиков и меланхоликов обнаружена субфебрильная температура до 38°C.

Таким образом, несмотря, что на первый взгляд наблюдается схожесть клинических симптомов при НОКИП, были выявлены достоверные различия в зависимости от психофизической конституции. У флегматиков клинические проявления отличались тяжёлым течением заболевания, развитием цитокинового шторма.

Частые осложнения COVID-19. Анализ литературы показал, что чаще при COVID-19 развиваются следующие осложнения: ОКИП, ОРДС, тромбоэмболия, дыхательный ацидоз, цитокиновый шторм, острый инфекционно-аллергический миокардит, септический шок, фиброз лёгких и психоневрологические нарушения [48, 52, 61, 68, 69, 152, 231].

По мере прогрессирования гипоксии уровень ферритина компенсаторно увеличивается. Гиперферритинемия является предиктором развития летальности [4, 5, 55, 98, 207].

Тромбоэмболические осложнения. У больных НОКИП с тяжёлым течением частота тромбопатических осложнений возрастает, увеличивается уровень Д-димера (>500 нг/мл; 88,0%), протромбинового времени ($130,0 \pm 9,0$) и ферритина ($> 300,0$ мкг/л; 92,0%), при «цитокиновом шторме», повышается температура тела, беспокоит тошнота, рвота, диарея, слабость, миалгия [119, 160].

Проведённые научные исследования в Китае, США, Нидерландах и во Франции доказывают, что тромбопатические осложнения развиваются у 20-30% пациентов с НОКИП и являются одной из причин летального случая [94, 110, 212, 160].

Исследователями различных стран доказано, что прижизненное внутрисосудистое формирование тромбов состоит из 3-х механизмов: поражения сосудистой стенки, снижения скорости кровотока и гиперкоагуляции крови [3, 19, 33, 77, 119].

Проведённые научные исследования со стороны отечественных и зарубежных учёных показали прижизненные тромботические осложнения при ОКИП и отягощённость их коморбидного статуса в виде: артериальной гипертензии (69,0%), ИБС (63,0%), сахарного диабета (47,0%), ожирения различной степени (43,0%), в основном в пожилом и старческом возрасте. ИМТ у этой категории лиц отличались наличием ожирения II и III степени и избыточного веса (≥ 35 И < 40 ; ≥ 40 ; ≥ 25 И < 30) [79, 82, 93, 194, 199].

Наши результаты исследования подтверждают данные других авторов, которые утверждают, что тромботические осложнения занимают лидирующее место при НОКИП [115, 117, 123, 157, 167].

Среди наших пациентов тромботические осложнения наиболее чаще встречались у пациентов с ФТ, и клинические проявления (58,0%) протекали в виде: спонтанных болевых синдромов в грудной клетке (75,0%), одышки (80,0%), затруднения дыхания (47,0%), сердцебиения (49,0%), гипотонии (79,0%), набухания шейных вен (33,0%), страха смерти и сухого кашля (82,0%), кровохарканья (43,0%), синюшности кожных покровов (43,0%), гипертермии до гектических цифр подъёма (78,0%), тогда как у меланхоликов (36,6%) наблюдались лёгкое (12,2%) и среднетяжёлое (51,0%) течение заболевания, их беспокоили одышка после физической нагрузки, (68,0%), субфебрильная температура (60,0%), сухой кашель (44,0%), головные боли и головокружение (28,0%), общая слабость (78,0%), сухость кожных покровов (7,0%).

Нами были сопоставлены показатели гемостаза с учётом типа темперамента. У флегматиков (100,0%) время свёртывания крови было ускорено, уровень Нб, гемокрита, Д-димера и фибриногена был увеличен за счёт симптоматического эритроцитоза, тогда как у меланхоликов выявлено снижение уровня эритроцитов и Нб в связи с наличием анемии различного генеза, у холериков только в 27% случаев обнаружен симптоматический эритроцитоз, и у остальных больных с ХТ пациентов показатели гемостаза были в пределах нормы.

На ЭКГ была зарегистрирована картина ТЭЛА в виде: повышения амплитуды зубца Р во II, III отведениях AVF, глубокого зубца S в I стандартном отведении, глубокого зубца Q в III отведении, развития неполной блокады правой ножки пучка Гиса.

Таким образом, пациенты с ФТ, страдающие НОКИП, относятся к уязвимым группам по формированию тромбопатических осложнений. У больных НОКИП с тяжёлым течением частота тромбопатических осложнений возрастает, что проявляется увеличением уровня Д-димера, протромбинового времени и ферритина. Обнаружение перегрузки правого желудочка на ЭКГ и резкое снижение артериального давления показывают развитие тромбопатических осложнений, что требует неотлагательных мероприятий для проведения тромболизиса. Ранняя диагностика и профилактика тромбопатических осложнений предотвращает развитие ТЭЛА, инсульта, инфаркта миокарда.

Цитокиновый шторм является один из осложнений НОКИП. При попадании вирусов в альвеоциты, иммунные реакции стимулируются и начинают противодействовать с вирусом. При этом цитокины, усиленно высвобождаясь, приводят к системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности [5, 64, 102, 142, 158, 175].

Установлены ведущие факторы риска развития ЦШ у пациентов с COVID-19: увеличение уровня интерлейкина - 6 >23 пг/мл, ферритина >485 нг/мл, D-димера $>2,1$ и С-реактивного белка >50 мг/л, уменьшение количества лимфоцитов в крови менее $0,72 \times 10^9/\text{л}$ [5, 4, 98, 180, 219].

Клиническими проявлениями цитокинового шторма являются: повышение температуры тела, тошнота, рвота, жидкий стул, недомогание, мышечные боли и снижение сатурации крови [98, 133, 143, 189, 190, 228].

Следует отметить, что группа риска по развитию цитокинового шторма и её индивидуальные типологические особенности в клинической практике вовсе не учитываются.

Наши исследования показали, что цитокиновый шторм наиболее чаще встречался у пациентов с флегматическим темпераментом (250 чел.; 74,6%) по отношению к лицам с меланхолическим (49 чел.; 35,2%) и холерическим (20 чел.; 20,2%) темпераментом в виде: повышения температуры тела (95,8%; 20,8%; 29,2), головной боли (95,8%; 66,0%; 49,0%), миалгии (98,4%; 63,0%; 45,0%), тошноты (82,3; 53,0%; 29,0%), рвоты (83,5%; 66,0%; 39,0%), сердцебиения (83,0%; 50,0%; 78,0%), ноющих болей в поясничной области и в животе (74,1% и 67,0%; 43,0%), диареи (49,1%; 17,0%, 7,0%), головокружения (93,3%; 89,0%; 33,0%), кожных высыпаний (49%; 11,0%; 9,0%), икоты (23,2%; 7,0%; 11,0%).

Таким образом, цитокиновый шторм наиболее чаще встречался у пациентов с ФТ по отношению к лицам с меланхолическим и ХТ. При цитокиновом шторме цитокины, прогрессивно высвобождаясь, вызывают полиорганную недостаточность. Клиническими признаками цитокинового шторма являются: повышение температуры тела, тошнота, рвота, наличие жидкого стула, недомогания и мышечные боли.

Анализ литературных данных показал, что токсико-септический шок при НОКИП развивается вследствие массивного поступления в кровь вирусов и бактерий, и их токсинов. Клинически проявляется в виде падения артериального давления, выраженного озноба, гипертермии, тахикардии, геморрагических или папулёзных высыпаний, снижения диуреза, миалгии, приводящих к нарушению микроциркуляции и развитию полиорганной недостаточности [67, 90, 97, 118, 119, 229].

Результаты нашего исследования показали, что токсико-септический шок развивался у больных с отягощённым мультиморбидным статусом (сахарный диабет, ожирение, ИБС, гипертоническая болезнь, ХОБЛ) и тяжёлым течением НОКИП. В 23,0% случаев токсико-септический шок развивался у пациентов с ФТ вследствие вирусемии и присоединения вторичной инфекции, что, в свою очередь, привело к резкому снижению перфузии тканей с последующим развитием также

острой полиорганной недостаточности. Септическое состояние сопровождалось выраженным интоксикационным синдромом, гипертермией (100%), выраженной одышкой (93,0%), гипотонией (95,0%), олигурией (49,0%) и нарушением сознания (47,0%).

Исследованиями некоторых учёных доказано, что острый инфекционно-аллергический миокардит (ОИАМ) развивается в результате токсического влияния коронавирусной инфекции, иммунодефицитного состояния организма, воспаления сердечной мышцы, сердечной недостаточности и снижения фракции выброса, вследствие чего в сыворотке крови увеличивается уровень α - и γ -глобулинов, кардиоспецифичных ферментов и белков: (тропонина, КФК, ЛДГ), сиаловых кислот и СРБ [46, 82, 176, 230]. На ЭКГ определяются различные аритмии в виде: наджелудочковых экстрасистол, приступов мерцания предсердий, инверсия зубца Т, смещение ST-сегмента. На ЭхоКГ и рентгенографии грудной клетки определяют проявления кардиомегалии и перикардита [18, 44, 83, 138, 152].

В результате проведённых нами исследований доказано, что наиболее чаще ОИАМ развивался при тяжёлом течении НОКИП: у флегматиков ОИАМ был зарегистрирован в 57,0% случаев, в то же время у холериков этот показатель составил только лишь у 5% случаев, тогда как у пациентов с меланхолическим темпераментом ни в одном случае ОИАМ не развивался. Клиническая картина у пациентов с флегматическим и холерическим темпераментом отличалась одышкой (98,0% и 45%), тахикардией (100,0% и 40,0%), болевыми ощущениями в области сердца (97,0% и 29,0%), недомоганием (79,0% и 33,0%), субфебрильной гипертермией (56,0%; 19,0%), миалгией (79% и 19,0%), артралгией (73,0% и 17,0%). На ЭКГ при НОКИП были обнаружены нарушения реполяризации, ритма и проводимости, смещение сегмента ST, выслушивается систолический шум, тоны сердца приглушены. На ЭхоКГ обнаруживали кардиомегалию. В сыворотке крови выявлено увеличение уровня тропонина, КФК и ЛДГ.

Таким образом, наиболее частыми осложнениями ОКИП явились: цитокиновый шторм, ОРДС, острый инфекционно-аллергический миокардит и тромботические осложнения, ранний фиброз лёгких. Все осложнения были обусловлены резким снижением сатурации, повышением Д-димера и гиперферритинемией.

Нами обнаружено, что морфофункциональное состояние ССС при НОКИП зависит не только от тяжести течения, степени сатурации, сопутствующих патологий и степени поражения лёгочной паренхимы, но и конституциональных особенностей каждого индивидуума в отдельности. Пациенты с ФТ по сравнению с ХТ (нормостенической конституцией и мезоморфным телосложением) отличались наличием кардиомегалии (расширением сердца в ширину) (95,6%). Это, возможно, связано с эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией, наличием ожирения и с отягощённым коморбидным фоном, тогда как у меланхоликов с эктоморфным телосложением, астенической конституцией увеличение размеров сердца не встречалось, у этих пациентов наблюдали «висячее сердце».

Следует отметить, что пациенты с флегматическим темпераментом относятся к уязвимым группам по морфофункциональным расстройствам среди пациентов с НОКИП.

Сравнительный анализ электрокардиографических показателей у пациентов с ОКИП с ФТ (ваготоники) показал возрастание амплитуды и удлинение продолжительности QRS комплекса, увеличение интервала QT и амплитуды зубца Т, тогда как у пациентов с МТ обнаружено снижение амплитуды и укорочение продолжительности QRS комплекса и уменьшение интервала QT и амплитуды зубца Т, у пациентов с ХТ возрастание амплитуды и удлинение продолжительности QRS комплекса, увеличение интервала QT и амплитуды зубца Т.

У пациентов с ФТ (81,4%) на ЭКГ зарегистрировано превалирование снижения процессов реполяризации в 4,5 раза по отношению к лицам с меланхолическим (68,3%) и ХТ (15,1%); гипертрофия правого желудочка в 7

раз (69,5% и 10,7%) по отношению к МТ и 3 раза (33,3%) по сравнению с ХТ встречалась чаще.

Желудочковая экстрасистолия (17,1%; 6,4%; 13,7%) и неполная блокада правой ножки пучка Гиса (13,7%; 4,3%; 7,0%) чаще встречались у пациентов с ХТ по отношению к флегматическим и МТ.

Мерцательная аритмия в 3 раза превалировала у пациентов с ФТ (13,4%) по отношению к МТ (4,3%) и в 2 раза к пациентам с ХТ (7,0%).

У пациентов с ФТ ишемические изменения в миокарде в 1,4 раза чаще встречались по отношению к лицам с меланхолическим и 6,5 раза по сравнению с ХТ.

Таким образом, анализ ЭКГ показателей у больных с НОКИП показал, что дистрофические изменения и аритмии развивались чаще у пациентов флегматиков по отношению к больным с меланхолическим и ХТ.

Размеры сердца у пациентов НОКИП, возможно, были увеличены и за счёт токсического миокардита и гипертонического синдрома, и от конституционально-типологических особенностей индивидуума.

Таким образом, размеры сердца у больных НОКИП с флегматическим темпераментом были достоверно выше, чем у больных с холерическим и МТ. Возможно, это связано с эндоморфностью телосложения и гиперстенической конституцией, подверженностью к высокому риску ожирения и с отягощённым мультиморбидным статусом (гипертоническая болезнь, ИБС, гипотиреоз, сахарный диабет).

Острый инфекционно-аллергический миокардит в основном при коронавирусной инфекции развивается вследствие её токсического влияния и характеризуется воспалением мышц сердца, сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса. Основными клиническими проявлениями являются: одышка, сердцебиение, кардиалгия, головные боли, головокружение, тошнота и рвота, чрезмерная потливость, увеличение уровня а- и γ-глобулинов, кардиоспецифичных ферментов. На ЭКГ определяют различные виды аритмий в виде: наджелудочковых

экстрасистол, приступов мерцания предсердий, инверсией зубца Т, смещения ST-сегмента, ЭхоКГ и рентгенография грудной клетки определяют кардиомегалию и перикардит.

Анализ отечественных и зарубежных литературных данных указывает, что ОРДС у пациентов с НОКИП развивается при крайне тяжёлом состоянии и сопровождается гипоксией, интерстициальным и альвеолярным отёком лёгких, дыхательной недостаточностью и при несвоевременном оказании медицинской помощи летальность достигает до 50-60% [5, 9, 71, 103].

Некоторые исследователи выделяют острую, подострую и хронические фазы ОРДС. Острая фаза болезни продолжается от 2-х до 5 суток с развитием интерстициального и альвеолярного отёка лёгких и микроателектазов; подострая фаза отличается формированием бронхоальвеолярного и интерстициального воспаления, при хронической фазе развивается фиброзирующий альвеолит [8, 14, 15, 62, 154].

На КТВР на периферии обнаруживают множественные, диффузные тени и снижение прозрачности легочной ткани [98, 131, 132, 136, 139].

В терминальной стадии ОРДС на фоне полиорганной недостаточности чаще всего пациенты умирают [56, 84, 141, 145, 206].

Наши наблюдения показали, что ОРДС развивался у всех пациентов с флегматическим, меланхолическим и холерическим темпераментом с тяжёлым течением заболевания и сопровождался выраженной одышкой (98,0%; 99,0%; 89,0%), цианотичным оттенком кожных покровов (99,0%; 93,0%; 97,0%), сердцебиением (99,0%; 95,0%; 98,0%), резким снижением насыщенности крови кислородом – от 75-83%, в тоже время у больных со среднетяжёлым и лёгким течением сатурация крови находилась в пределах - 90-93%.

Таким образом, ОРДС отличается тяжёлым течением, гипоксией, интерстициальным отёком паренхимы лёгких и выраженной дыхательной недостаточностью и при своевременном оказании медицинской помощи летальность достигает до 50-60%.

Микробный пейзаж при НОКИП. Отечественными и зарубежными исследователями установлено, что при тяжёлом течении коронавирусной инфекции присоединяется вторичная бактериальная [161, 166, 182, 190, 202, 223] и грибковая инфекции [162, 167, 168], приводящие к прогрессированию заболевания с развитием интерстициального пневмонита, миокардита, гастроэнтероколита, менингита, инфаркта миокарда.

Результаты наших исследований согласуются с исследованиями других учёных мира, что во всех случаях тяжёлого течения НОКИП у пациентов наблюдаются вирусно-бактериальные миксинфекции, обусловленные присоединением вторичной бактериальной и грибковой микрофлоры, что, несомненно, приводит к усугублению течения основного заболевания.

Нами проанализирован и сопоставлен микробный пейзаж пациентов с НОКИП в зависимости от типологических особенностей индивидуума. Из 335 пациентов с ФТ, страдающих НОКИП, в более половине случаев (187 чел.; 56,0%) зарегистрирована ассоциация бактериальной пневмонии.

Проведённые нами исследования показали, что у пациентов с ФТ, страдающих НОКИП, ассоциированным с бактериальной пневмонией, в мокроте обнаружены сочетания *S.aureus* (123 чел.; 65,7%), *S. pyogenius* (77 чел.; 41,1%), *Klebsiella* (55 чел.; 29,4%), грибы рода *Candida albicans* (53 чел.; 29,4%), *Herpes simplex* (27 чел.; 14,4%) и ЦМВ (25 чел.; 13,3%).

Из 139 больных с МТ с НОКИП бактериальная пневмония была обнаружена у 73 (52,5%) человек. В мокроте у этих категорий лиц была обнаружена микробная ассоциация грамположительной флоры: *S.aureus* (39 чел.; 53,4%), *S. pyogenius* (37 чел.; 50,6%) и грибы рода *Candida albicans* (53 чел.; 72,6%) и ЦМВ (29 чел.; 39,7%).

Из 99 пациентов с ХТ с НОКИП у 33 чел. (33,3%) была обнаружена ассоциация грамположительной флоры: *S.aureus* (19 чел.; 57,5%) и *S. pyogenius* (14 чел.; 42,4%).

Таким образом, у пациентов с НОКИП с флегматическим и МТ выявлены микс-инфекции (вирусная, бактериальная и грибковая), тогда как

у пациентов с ХТ были выявлены вирусная и бактериальная ассоциации (вирусная и S.aureus, Pyogenius).

Рентгенологические проявления НОКИП. Исследователями различных стран мира доказано, что при НОКИП на КТВР и МРТ на фоне снижения прозрачности легочной паренхимы появляется симптом «матового стекла» [56, 84, 141, 206, 223], и появление инфильтратов на этом фоне указывает на присоединение вторичной бактериальной инфекции [61, 62, 145].

Наши наблюдения показали, что у пациентов с ФТ пневмонический очаг был расположен двухсторонне, чаще в нижних долях слева (48,8%), тогда как у меланхоликов (26,6%) и холериков (43,4%) наиболее чаще наблюдается односторонняя локализация.

Таким образом, у больных с НОКИП с ФТ чаще объём поражения лёгких составляет более 75% по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ.

Постковидный пневмофиброз (ПКПФ) является морфологическим исходом НОКИП, отличается пролиферативными изменениями фибробластов, в большей степени отложением коллагеновых волокон, сопровождающимся архитектоникой лёгких. Различают подострый (от 3-х до 12 недель), затяжной (более 12 недель) и хронический постковидный синдром (более 6 месяцев) [25, 51, 52]. Коронавирус, длительное время сохраняясь в организме, может провоцировать новые аутоиммунные реакции и воспалительный процесс. Продукты распада клеток и сохранённые вирусные частицы вновь могут способствовать появлению новых микротромбов [221].

Некоторые отечественные и зарубежные учёные описали рентгенологическую картину ПКПФ: появление диффузных фиброзных изменений в виде сетчатых затемнений и бронхоэктазов с формированием в дальнейшем сотовых изменений [17, 38, 56, 224, 225].

Наши исследования показали, что в клинической практике встречаются случаи частой подверженности риску развития постковидного синдрома среди определенных лиц по отношению к другим лицам.

В основном, у пациентов с флегматическим и меланхолическим темпераментом, в анамнезе перенесших среднетяжёлое и тяжёлое течение НОКИП был обнаружен постковидный синдром. У 88% больных с ФТ, у 39% с МТ и всего лишь у 9% с ХТ, переболевших коронавирусной инфекцией, развился ПКС.

Пациенты с ФТ, перенесшие тяжёлую НОКИП, отличались отягощённым мультиморбидным фоном: наличием сахарного диабета (67,0%), ожирения II (57,0%) и III степеней (43,0%), в 57,0% – бронхиальной астмы, в 37,0% – хронического гепатита.

Таким образом, пациенты с ФТ относятся к уязвимым группам по формированию ПКПФ. ПКПФ отличается расстройством восстановительного процесса альвеолярного эпителия, пролиферативными изменениями фибробластов, отложением коллагена и деструкцией легочной архитектоники. Вирус, длительное время скрываясь в организме, может развивать новые аутоиммунные реакции и воспалительный процесс. Длительное время сохранённые вирусные частицы и продукты распада клеток создают новые микротромбы. Рентгенологические проявления ПКПФ отличаются появлением диффузных упорных фибротических изменений, интерстициальных сетчатых тяжей, бронхоэктазов с сотовыми изменениями.

Состояние насыщенности кислородом крови. В литературных источниках сообщается, что НОКИП сопровождается низкой насыщенностью крови кислородом (сатурацией). Низкая сатурация крови сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью, негативно оказывающей влияние, прежде всего, на состояние сердечно-сосудистой системы [121, 200, 225, 230].

Наши исследования доказали, что степень насыщенности крови кислородом у пациентов с НОКИП зависит не только от возрастного аспекта, от тяжести состояния и мультиморбидного статуса, но от индивидуальных типологических особенностей организма.

I (лёгкая) степень сатурации крови превалировала у пациентов ОКИП, с холерическим темпераментом (60,6%), по отношению к лицам с меланхолическим (12,2%) и флегматическим темпераментами (3,0%), II степень (средней степени тяжести) чаще встречалась у пациентов с меланхолическим темпераментом (51,0%) по сравнению с пациентами с флегматическим (21,7%) и холерическим темпераментами (19,1%), тогда как III степень (тяжёлая степень) превалировала среди лиц с флегматическим темпераментом (75,2%) по отношению к пациентам с меланхолическим (36,6%) и холерическим темпераментами (20,2%).

Таким образом, степень насыщенности крови кислородом не только зависит от объёма поражения лёгких, от тяжести течения заболевания, от сопутствующих патологий и наличия осложнений, но и от психофизической конституции пациента. У пациентов с ФТ, страдающих НОКИП тяжёлым течением, несмотря на проведённую терапию, сатурация крови не достигала до нормальных величин, тогда как у пациентов с ХТ в более половине случаев обнаружена лёгкая степень снижения сатурации крови, и после проведённой терапии достигала нормальных величин.

Диагностика коронавирусной инфекции. Министр здравоохранения России Михаил Мурашко заявил о том, что у врачей есть возможность ставить диагноз «коронавирусная инфекция» ещё до лабораторного подтверждения [16, 36].

Для окончательной диагностики берут смыв из носо- и ротоглотки методом экспресс-тестирования и ПЦР. Для экспресс-диагностики определяют в крови существование антител к коронавирусу, но антитела к коронавирусу появляются только на 5 и 7 день, и в связи с этим тест может

быть отрицательным. Но убедительность результата считается только в порядке 50% [55].

Современная терапия SARS-CoV-19. Анализ литературных данных (Cochrane-библиотеки, Scopus, Google Scholar, PubMed, Embase), показал, что единой утверждённой патогенетической терапии коронавирусной инфекции до сих пор не существует [105, 207, 221].

На современном этапе существуют 3 важнейших направления в терапии SARS – 19: этиотропная, патогенетическая и симптоматическая.

Основная цель патогенетической терапии: разорвать последовательность замкнутого (в первую очередь поражение стенок альвеол коронавирусом, далее излияние гиалуроновой кислоты в виде «матового стекла», с последующим развитием спазма сосудов и тромбообразования, гипоксии, отёка интерстиция и формирование раннего фиброза). Современная терапия SARS-CoV-19, прежде всего, включает противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную, кортикостероидную и дезинтоксикационную терапию с учётом тяжести течения, развившихся осложнений, сопутствующей патологии и возрастного аспекта [17, 87, 95, 135, 177, 227].

Противовирусная терапия. Этиологическое лечение начинается с противовирусной терапии. Минздрав РФ утвердил возможность назначения фавипиравира, молнупиравира, ремдесивира, умифеновира (арбидол) и альфа интерферона для противовирусной терапии COVID-19. Российские и американские учёные из противовирусных препаратов наиболее чаще рекомендуют фавипиравир и ремдесивир (ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу) и комбинацию норматрельвера с ретиновером [7, 116, 163].

Антибактериальная терапия. В ранних стадиях коронавирусной инфекции применение антибиотиков является большой ошибкой. Антибиотики негативно влияют на микрофлору кишечника, подавляют иммунологическую реактивность организма. При НОКИП риск развития бактериальной пневмонии возрастает, что требует срочного назначения

антибактериальной терапии с учётом выявленной флоры и чувствительности к антибиотикам [138, 150, 156, 165, 193, 218]. При продолжении гипертермии более 5 дней, обнаружении бактериальных ассоциаций в мокроте, рентгенологических признаков присоединения вторичной бактериальной инфекции ни в коем случае нельзя игнорировать назначение антибактериальной терапии при вирусно-бактериальных пневмониях. При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии предпочтение отдаётся фторхинолам – левофлоксацину и из макролидов – цефалоспорин IV поколения (цефепим) + макролид (азитромицин), при третичных бактериальных инфекциях проводят комбинированное назначение 2-х антибиотиков: цефалоспорины IV поколения ± макролид (азитромицин), карбапенемы (Меропенем) [193].

Противогрибковая терапия. В случаях присоединения грибковой инфекции к вирусной (кандидоз, аспергиллёз) необходимость в применении противогрибковой терапии возрастает [167, 168].

Антикоагулянтная терапия. Проведённые научные исследования доказывают, что принятые пероральные и парентеральные антикоагулянты, при новой коронавирусной инфекции могут предотвращать возможные летальные исходы, в связи с развитием инфаркта миокарда, инсульта и тромбоэмболических осложнений [117, 187, 201].

При повышенном риске тромбообразования рекомендуются низкомолекулярные гепарины: клексан (эноксапарин), ардепарин, цертопарин). Из-за быстрого действия и выведения из организма прямые антикоагулянты отличаются большей эффективностью по отношению к низкомолекулярным гепаринам. Прямые таблетированные антикоагулянты (ривароксабан, эдоксабан) высокоэффективны при мерцательной аритмии и венозной тромбоэмболии. Антикоагулянты применяют под строгим контролем показателей гемостаза, времени свёртывания и «Д-димера».

Борьба с легочной гипертензией: применяют нифедипин, эуфиллин [135, 137].

Кортикостероидная терапия. НОКИП отличается не только тяжёлым поражением легочной паренхимы, но и характеризуется аутоиммунным воспалительным процессом, сопровождающимся развитием «цитокинового шторма» [108, 118, 120]. Учёные сообщают, что противовоспалительный эффект метилпреднизолона примерно на 45% снижает возможность летального случая при тяжёлых формах коронавирусной инфекции. При тяжёлой форме пневмонита, осложнённого «цитокиновым штормом», рекомендуется применение кортикостероидов (метилпреднизолон, дексаметазон) [85, 169, 199, 208, 215].

Установлена высокая клиничко-лабораторная эффективность метилпреднизолона в высоких дозах (250-500 мг) по отношению к применению дексаметазона (6 мг внутривенно) [159].

Борьба с интерстициальным отёком. Мочегонные препараты при ОРДС и интерстициальном отёке являются неотъемлемой частью патогенетической терапии [145, 188].

Смесь гелия и кислорода у пациентов с ОКИП рекомендована при снижении сатурации менее 92% и для достижения 96-98% [3, 109].

Экстракорпоральная трансмембранная оксигенация крови у пациентов с ОРДС и вирусно-бактериальными пневмониями значительно повышает эффективность проведённой комплексной терапии и, тем самым, увеличивает уровень выживаемости пациентов с НОКИП (до 68%) [146].

Нами был проведён анализ эффективности противовирусных препаратов в комплексной терапии НОКИП с учётом типов темперамента.

Для сравнительной оценки противовирусных препаратов в комплексной терапии НОКИП мы из общего количества пациентов отбирали с флегматическим (n=335; 73 и 73 чел.) меланхолическим (n=139; 69 и 70 чел.) и ХТ (n=99; 48 и 51 чел.), принявших фавипиравир на фоне основной и ИПТ, и подобное количество пациентов, получавших арбидол на фоне базисной и ИПТ.

Эффективность проведённой терапии оценивали по результатам субъективных и объективных симптомов, лабораторно-рентгенологических исследований: по уровню лимфоцитов, лейкоцитов и нейтрофилов, D-димера, тропонина, ЛДГ, КФК, по скорости возникновения иммунологических реакций: по концентрации антител класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови и, по степени поражения лёгочной паренхимы.

При комплексной терапии на фоне фавипиравира в более половине случаев одышка в покое, сухой кашель, диарея, конъюнктивит, папулы и уртикарные высыпания, потеря обоняния и вкусовых ощущений, миалгии, ломота по костно-суставной системе уменьшились в 2 раза и быстрее исчезали клинические проявления по отношению к лицам, получившим арбидол.

При сравнительном анализе показателей периферической крови отмечено, что у флегматиков до принятия соответствующего лечения были выявлены: эритроцитоз, увеличения уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, и выраженное ускорение СОЭ и после получения комбинированной терапии на фоне фавипиравира приближались к нормальным значениям, тогда как у пациентов, получивших арбидол, вышеуказанные показатели оставались прежними.

У пациентов с МТ в периферической крови мы обнаружили анемию лёгкой степени, умеренный лейкоцитоз и лимфоцитоз, ускорение СОЭ. Уровень тромбоцитов оказался в пределах нормальных значений.

Сопоставление гематологических показателей у пациентов с ХТ, страдающих лёгким течением НОКИП, показало, что в более половине случаев (60,6%) показатели периферической крови были в пределах нормальных значений, у 20 (20,0%) пациентов был выявлен высокий лейкоцитоз и незначительное ускорение СОЭ, у всех пациентов уровень тромбоцитов оставался в пределах нормы.

У больных с НОКИП, с флегматическим темпераментом, уровень D-димера, фибриногена, протромбина более значительно был повышен, и после

приёма фавипиравир на фоне базисной терапии в более половине случаев оставался высоким, тогда как у пациентов, получавших арбидол, этот показатель оставался более высоким, что свидетельствует о наличии прижизненного тромбообразования. Наличие низкого уровня АЧТВ у пациентов с НОКИП также свидетельствует о наличии гиперкоагуляционных реакций с риском развития тромбоэмболических осложнений.

Таким образом, комплексное лечение на фоне фавипиравира оказалось значительно эффективнее по сравнению с пациентами, получившими арбидол.

Пациенты с ФТ отличались эндоморфным телосложением и гиперстенической конституцией: невысокого роста с тучным телосложением, подкожно-жировой слой преобладал над мышечным и 99,4% пациентов страдали ожирением и в более половине случаев (58,8%) сахарным диабетом. Сопоставление показателей липидного обмена у пациентов с ОКИП с флегматическим темпераментом показало, что ИМТ, ОТ, концентрация холестерина, ЛПНП были значительно увеличены, тогда как уровень всех указанных показателей у пациентов с меланхолическим темпераментом был снижен более значительно.

Сравнительный анализ состояния липидного и углеводного обмена у больных НОКИП с ФТ до и после проведённой терапии показал, что индекс массы тела, окружность талия, уровень холестерина, ЛПНП и сахара крови были высокими, тогда как уровень ЛПВП был низким, а у пациентов с МТ эти показатели были значительно снижены.

Т- и В-лимфоциты представляют собой основных защитников человеческого организма. Т-лимфоциты, являясь стимулятором иммунологических реакций, обезвреживают инфицированные клетки, предотвращая прогрессирование заболевания. Уровень лимфоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови показывает степень иммунологического ответа организма. Анализ отечественных и зарубежных литературных данных показывает, что лимфопения при коронавирусной инфекции

составляет около 83% случаев, лейкопения – 30,0% случаев и сохраняется даже после перенесённых заболеваний от 1 и 2 месяцев [18, 21].

В то же время В-лимфоциты, продуцируя иммуноглобулины, также участвуют в обезвреживании микрофлоры, блокируя их токсическое влияние на организм, и сохраняют сведения о перенесённых болезнях.

Таким образом, коронавирусная инфекция, несомненно, подавляет иммунологический статус пациента, сделав его более уязвимым к разнообразным инфекциям.

Результаты наших исследований показали, что у пациентов с флегматическим и меланхолическим темпераментом показатели клеточного иммунитета были более подавлены по отношению к лицам с ХТ в виде: лейкопении, лимфопении, относительного и абсолютного числа CD3, CD4 и CD8+ лимфоцитов.

У пациентов с ФТ с тромботическими осложнениями уровень IgM был выше, чем у меланхоликов и холериков, что свидетельствовало о разгаре заболевания и выраженности воспалительного процесса, тогда как иммуноглобулин G указывал на обострение или же хронизацию процесса.

Таким образом, коронавирусная инфекция, несомненно, подавляет иммунологический статус пациента, сделав его более уязвимым к разнообразным инфекциям. У пациентов с флегматическим и МТ обнаружено подавление как клеточного, так и гуморального иммунитета более значительно по отношению к пациентам с холерическим темпераментом.

Увеличение уровня IgM у пациентов с ФТ, страдающих НОКИП, свидетельствовало о степени выраженности воспалительного процесса и о разгаре заболевания, тогда как повышение содержания иммуноглобулина G указывало на обострение или же хронизацию заболевания.

Коронавирусный интерстициальный пневмонит сопровождается низкой насыщенностью крови кислородом (сатурацией). Низкая сатурация крови сопровождается выраженной дыхательной недостаточностью,

негативно оказывающей влияние, прежде всего, на состояние сердечно-сосудистой системы. Снижение сатурации зависит от тяжести течения заболевания, от степени дыхательной недостаточности, от развившихся осложнений, от возрастного аспекта и сопутствующих патологий [15, 18, 28].

Но не во всех случаях при НОКИП снижается сатурация. В таких случаях не учитываются индивидуальные особенности пациентов.

Проведённые наши исследования показали, что I (лёгкая) степень сатурации крови превалировала у пациентов ОКИП с холерическим темпераментом (60,6%) по отношению к лицам с меланхолическим (12,2%) и флегматическим темпераментами (3,0%), II степень (средней степени тяжести) чаще встречалась у пациентов с меланхолическим темпераментом (51,0%) по сравнению с пациентами с флегматическим (21,7%) и холерическим темпераментами (19,1%), тогда как III степень (тяжёлая степень) превалировала среди лиц с флегматическим темпераментом (75,2%) по отношению к пациентам с меланхолическим (36,6%) и холерическим темпераментами (20,2%).

При III и II степени у пациентов с НОКИП с ФТ до проводимой терапии сатурация крови в обеих группах была низкой (79,1% и 77,8%; 12,0% и 13,7%), ($63,7 \pm 11,5$ и $72,7 \pm 0,7$); ($75,3 \pm 19,0$ и $76,3 \pm 1,3$); при I степени этот показатель составил $93,3 \pm 5,0$ и $92,0 \pm 2,7$ в 8,9% и 8,3% случаев, но, несмотря на проведённую терапию степень насыщенности крови кислородом остаётся низкой.

Таким образом, у пациентов с НОКИП с ФТ, несмотря на проведённое лечение, сатурация крови не доходила до нормальных значений, у пациентов с МТ II и III степени тяжести сатурация крови оставалась низкой (57,1% и 28,5%) и (59,4% и 26,0%), тогда как у пациентов I группы приблизилась к нормальным значениям.

У пациентов с ХТ, страдающих НОКИП, при I и II степени до проводимой терапии сатурация крови в обеих группах была низкой (54,0% и

26,0% против 57,1% и 28,5%), ($94,0 \pm 3,0$; и $98,5 \pm 1,3$ против $77,3 \pm 10,0$ и $97,0 \pm 1,5$; $93,0 \pm 2,0$ и $95,5 \pm 1,0$; $76,7 \pm 1,5$ и $96,3 \pm 0,3$), тогда как III степени тяжести оказалась лишь в 20,0% и 16,3% случаев ($65,9 \pm 11,5$ и $96,7 \pm 1,0$; $75,8 \pm 0,9$ и $94,7 \pm 1,1$).

Таким образом, у пациентов с ХТ, страдающих НОКИП, в более половине случаев обнаружена лёгкая степень снижения сатурации крови, и после проведённой терапии достигала нормальных величин.

Степень сатурации не только зависит от тяжести течения заболевания, от степени дыхательной недостаточности, от развившихся осложнений, от возрастного аспекта и сопутствующих патологий, но и от типологических особенностей темперамента.

При НОКИП индивидуально-личностные особенности пациента, психовегетативные реакции, горести, панические тревоги и беспокойства, влияющие негативно на течение болезни, в меньшей мере или вовсе не принимаются во внимание большинством врачей.

Психотерапевтическая коррекция должна быть направлена, прежде всего, на устранение клинических проявлений тревожно-депрессивного синдрома и панических атак.

Таким образом, резюмируя обзор литературы, полученные результаты, можно выделить несколько моментов: вирус SARS-CoV-2 из рода Betacoronavirus (РНК-содержащих вирусов). В результате вирусного воздействия происходит экссудация гиалуроновой кислоты в паренхиматозную ткань лёгких. Данный патологический процесс визуализируется при рентгенологическом исследовании как характерный феномен "матового стекла", обусловленный повышением плотности легочной паренхимы.

Пациенты с ФТ относятся к группе риска по развитию НОКИП, отличались отягощённой мультикоморбидной патологией, эндоморфным телосложением, интровертностью, инертностью, терпеливостью к болезни, морфофункциональными изменениями в ССС, грибково-бактериальной

ассоциацией в мокроте; более значительным подавлением сатурации и показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета, активацией системы гемостаза, снижением воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» и фибротическими изменениями у пациентов с КИП с ФТ по сравнению с пациентами с меланхолическим и ХТ. Меланхолики с эктоморфным телосложением, тревожно-депрессивным состоянием; холерики с мезоморфным телосложением - экстравертностью, низкой стрессоустойчивостью.

Факторами высокого риска развития летальности у пациентов с ФТ, страдающих НОКИП, явились: стабильная и продолжительная гипертермия, большой объём поражения лёгочной паренхимы, тромботические осложнения, цитокиновый шторм, полиорганная недостаточность, снижение насыщения крови кислородом, токсический миокардит, инфекционно-токсический и септический шок.

Комплексная терапия НОКИП, учитывая клинико-гематологические, психовегетативные, иммунологические, гемокоагуляционные, рентгенологические показатели, микробный пейзаж мокроты и сатурацию крови, а также развившиеся осложнения, основана на персонализированном подходе к психокоррекционным мероприятиям.

Проведённая комплексная терапия на фоне фавипиравира оказалась более эффективной для восстановления клинических проявлений по отношению к пациентам, получившим арбидол.

Выводы

1. Установлено, что пациенты с флегматическим темпераментом (ФТ) (58,2%) относятся к группе риска по развитию нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита (НОКИП) с тяжёлым течением (75,2%), тогда как меланхолики (24,2%) и холерики (17,2%) составили гораздо меньшее количество больных. Пациенты с ФТ отличались эндоморфным телосложением, интровертностью; меланхолическим темпераментом (МТ) – эктоморфным телосложением, тревожно-депрессивным состоянием; холерическим темпераментом (ХТ) – мезоморфным телосложением, экстравертностью, паническими атаками [3-А, 4-А, 7-А, 10-А]
2. Установлены частые осложнения НОКИП у пациентов с ФТ: цитокиновый шторм, ОРДС, тромбопатии, острый инфекционно-аллергический миокардит и фиброз лёгких; увеличение размеров сердца и кардиоспецифических маркеров: тропонина ($2,9 \pm 0,3$) и КФК ($287 \pm 11,5$); наличие признаков лёгочной гипертензии ($P_{\text{сист. ЛА}}, 15,0 \pm 2,3$ против $50,0 \pm 3,7$); превалирование факторов риска развития цитокинового шторма у пациентов с ФТ по сравнению с меланхолическим и ХТ (74,6%; 35,2%; 20,2%): повышение концентрации интерлейкина-6 пг/мл ($27,5 \pm 1,7$; $7,5 \pm 1,8$; $10,5 \pm 1,3$), ферритина ($1300 \pm 20,2$; $260,1 \pm 9,5$; $270,2 \pm 14,5$), D-димера ($1800 \pm 22,7$), СРБ ($53,5 \pm 1,5$; $8,5 \pm 1,0$; $9,5 \pm 1,0$) [5-А, 6-А, 8-А, 10-А, 14-А,].
3. Все пациенты с НОКИП с ФТ по сравнению с МТ отличалисьотягощенной мультикоморбидной патологией и ассоциацией микроорганизмов в мокроте: *S.aureus* (65,7% и 53,4%), *S. pyogenius* (41,1% и 50,6%), *Klebsiella* (29,4% и 0,0%), грибы рода *Candida albicans* (29,4,0% и 72,6%), *herpes simplex* (14,4% и 0,0%) и ЦМВ (13,3% и 39,7%), тогда как у пациентов с ХТ была зарегистрирована только микробная ассоциация 2-х бактериальных инфекций: с *S.aureus* (57,5%) и *S. pyogenius* (42,4%) [1-А, 2-А, 7-А, 8-А].

4. У пациентов с ФТ по сравнению с МТ и ХТ обнаружено более значительное снижение сатурации менее 75% (75,2%; 36,6%; 20,2%) и воздушности легочной ткани по типу «матового стекла»: КТ3 (65,6%) и КТ4 (30,7%) против 1 (5,0%), КТ2 (75,5%), КТ3 (5,8%); КТ1 (73,7%), КТ2 (10,1%) и пневмофиброза (57,6%; 19,4% 9,1%); подавление показателей клеточного СДЗ ($43,9 \pm 3,3$), СД4 ($27,9 \pm 1,5$), СД20 ($6,3 \pm 0,5$) и активация гуморального иммунитета: IgM ($10,1 \pm 0,3$), IgG ($20,0 \pm 1,3$) и системы гемостаза в виде повышения уровня D-димера ($1800 \pm 22,7$), фибриногена ($670 \pm 18,4$) и протромбина ($290 \pm 18,2$). Проведённая комплексная терапия на фоне фавипиравира оказалась более эффективной по отношению к пациентам, получившим арбидол [7-А, 9 – А, 11 – А, 12 – А, 15 - А, 16-А].
5. На основании клинико-лабораторных, рентгенологических показателей, ПЦР-диагностики разработан алгоритм ранней диагностики и комплексной терапии НОКИП с учётом персонализированного подхода к психокоррекционным мероприятиям [7-А, 13 – А, 16-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Типологические особенности темперамента представляют комплекс конституциональных, антропометрических, психовегетативных, биохимических показателей, и иммунологической реактивности организма.
2. Конституциональные и психовегетативные проявления с учётом типологических особенностей индивидуума имеют не только прогностическую значимость в течении заболеваний, но и являются предикторами развития заболевания.
3. Психокоррекционные мероприятий при НОКИП должны быть неотъемлемой частью базисной терапии с целью устранения клинических проявлений тревожно-депрессивного синдрома и панических атак.

Список литературы

1. Абдуллозода Дж.А. Диагностика и лечение острого аппендицита у больных с новой коронавирусной инфекцией [Текст] / Сайфудинов Ш.Ш., Билолов М.К. //Материалы научно-практической конференции на тему: Коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан. “Эпидемиология, диагностика и современные возможности лечения”. – 2020. – С. 4.
2. Абуали ибн Сино «Канон врачебной науки [Текст]/Абуали ибни Сино, под ред. С. Бердыева – Ташкент: [Б/и]. - 1986. – 233с
3. Авдеев С.Н. Острая интерстициальная пневмония [Текст]/С.Н. Авдеев А.Л. Черняев//Практическая пульмонология. <https://cyberleninka.ru/article/n/ostraya-interstitsialnaya-pnevmoniya/viewer>. – 2006.
4. Александрова Н. П. Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19) [Текст]/ Н. П. Александрова // Интегративная физиология. - 2020. - Т. 1, № 4. - С. 285 - 293.
5. Анисенкова А.Ю. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование) [Текст]/А.Ю. Анисенкова, С.В. Апалько, З.П. Асауленко, //Клиническая практика. – 2021. – 12. – С. 5 – 15.
6. Базыкина Е.А., Троценко О.Е. Особенности пневмоний, вызванных новым коронавирусом SARS-COV-2 (обзор литературы) [Текст]// Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. №78. С. 135-146.
7. Бальникова Л.А. Современная направленная противовирусная терапия COVID-19: результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности фиксированной комбинации, содержащий норматрильвир и ритиновир [Текст]/ Л.А. Бальникова, Н.М., Селезнева, Е.И. Горшенина и др //Фармация и фармакология. – 2022. – 10. - 4.
8. Бенгоэча, Х. А. SARS-CoV-2, бактериальные ко-инфекции и резистентность к противомикробным препаратам: смертельное трио при

- COVID-19? [Текст]/ Х. А. Бенгозча, К. Д. Д. Бэмфорд // *Juvenis Scientia*. - 2020. - Т. 6, № 5. - С. 42 - 50.
9. Биомаркеры тяжести поражения лёгких при коронавирусной болезни-2019 (COVID-19): акцент на CYFRA 21-1 [Текст]/ И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // *The Scientific Heritage*. - 2021. - № 68-2(68). - С. 21 - 30.
10. Борисов Д. Д. Темперамент и индивидуальность. Исследование темперамента методом визуальной психодиагностики [Текст]// Проблемы современного образования. – 2016. – № 5. – С. 134-141.
11. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции, в двух томах. Государственное издательство медицинской литературы, Медгиз - 1950- Москва.
12. Винокуров, А. С. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки [Текст]/ А. С. Винокуров, Р. Ю. Зюзя, А. Л. Юдин // Лучевая диагностика и терапия. - 2020. - № 2(11). - С. 76 - 88.
13. Влияние коронавируса COVID 19 на ситуацию в российском здравоохранении [Текст]/ В. И. Стародубов, Ф. Н. Кадыров, О. В. Обухова [и др.] // Менеджер здравоохранения. - 2020. - № 4. - С. 59 - 69.
14. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст] / В. А. Цинзерлинг, М. А. Вашукова, М. В. Васильева [и др.] // Журнал инфектологии. - 2020. - Т. 2, № 2. - С. 5 - 11.
15. Временные методические рекомендации «Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст]/ Министерство здравоохранения РФ. Версия 11, 2021. URL: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.

16. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [Текст]/ О. М. Драпкина, И. В. Маев, И. Г. Бакулин [и др.] // Профилактическая медицина. - 2020. - № 3. - С. 2120 - 2152.
17. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 6 (24.04.2020). 142с.
18. Временные рекомендации по совладению со стрессом в условиях пандемии COVID-19 для медицинских работников [Текст]/ НМИЦ онкологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. - М., 2020. - 12 с.
19. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. - Текст электронный // Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. - URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/> (дата обращения: 27.03.2020).
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)». Москва - 2021. - 225 с.
21. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжёлой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. Дата публикации: 25 января 2020 г. URL:
22. Временные методические рекомендации. Вирусно-бактериальные пневмонии и острый интерстициальный коронавирусный пневмонит [Текст]/Мустафакулова Н.И., Одинаев Ш.Ф., Бобоходжаев О.И., Хурсанов М.Х., Душанбе. - 2020. 183с.
23. Временные методические рекомендации. Диагностика и принципы тромболитических осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией

- [Текст]/ Мустафакулова Н.И., Одинаев Ш.Ф., Рахимов Б.Р. и др. - Душанбе. - 2020. 150с.
24. Всемирная организация здравоохранения. Временное руководство по рациональному использованию средств индивидуальной защиты от коронавирусной болезни (COVID-19): 19 марта 2020 г. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331498>.
25. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 5 (08.04.2020).
26. Генетические факторы риска развития коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст]/ О. С. Глотов, А. Н. Чернов, С. Г. Щербак, В. С. Баранов // Генетика. -2021. - Т. 57, № 8. - С. 871 - 886.
27. Гиппократ. О древней медицине. Москва. - 1936. с. 143 - 169
28. Говша Ю. А. Проблема новой коронавирусной инфекции с позиции филогенетической теории общей патологии [Текст]/ Ю. А. Говша // Клиническая медицина. - 2020. - Т. 98, № 9/10. - С. 713 - 718.
29. Голубева Н. В. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях, как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы) [Текст]/ Н. В. Голубева Д. В. Иванов, М. С. Троицкий // Вестн. новых медицинских технологий. - 2020. - № 2. - С. 32 - 38.
30. Горшков А. А. Эпидемия: анализ течения COVID-19 (вирусной пневмонии) с нетяжёлыми симптомами [Текст]/ А. А. Горшков // Социосфера. - 2020. - № 3. - С. 78 - 80.
31. Григорьев И. В. Генезис научного знания по вирусологии на рубеже XIX-XX вв. [Текст]/ И. В. Григорьев // Бюл. Нац. НИИ обществ. здоровья им. Н. А. Семашко. - 2015. - № 3. - С. 47.
32. Гриднев О. В. Пандемия COVID-19: реализованные решения и предстоящие задачи в сфере общественного здравоохранения [Текст]/ О.

- В. Гриднев, В. И. Перхов М. Т. Калиев // Менеджер здравоохранения. - 2020. - № 7. - С. 12 - 16.
33. Данилова Н.Н. Физиология высшей нервной деятельности: учебник для студентов вузов [Текст]/ Н.Н. Данилов, А.С. Крылова / под. ред. Н. Благородова; Ростов-на-Дону. Изд-во «Феликс», 2005. – 478с.
34. Диагностика новой коронавирусной инфекции с помощью компьютерной томографии лёгких у пациента с отрицательным результатом лабораторной диагностики [Текст]/ Т. Н. Веселова, С. Г. Козлов, А. Ю. Демченкова, Д. Н. Нозадзе. - Текст: электронный // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2020. - Т. 1. -, № 3.
35. Дорошенко Е. М. Популярная вирусология [Текст] / Е. М. Дорошенко, А. А. Смородинцев, Е. А. Смородинцева. - СПб.: СИГНА. - 2007. - 125 с.
36. Ельцов А.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): Танатологический анализ 220 аутопсий [Текст] //VI Международная (76 Всероссийская) научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». -2021. С. 1246-1254.
37. Жарова М.Е. Клинико-патогенетические особенности профилактики и лечение желудочно-кишечных проявлений коронавирусной инфекции COVID – 19 [Текст] // автореф. дисс. к.м.н. - 2023. - С. 23.
38. Земко В. Ю. Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжёлой пневмонии при COVID-19 [Текст]/ В. Ю. Земко, Е. В. Никитина, А. М. Дзядзько // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. - 2020. - Т. 19, № 6. - С. 62 – 69.
39. Изюник И.В. Цитокиновый профиль при внебольничной пневмонии у детей [Текст] //Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24. - №5. – С. 943-954.

40. Караваева Т.А. Принципы и алгоритмы психотерапии тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) [Текст] / Т.А. Караваева, А.В. Васильева, С.В. Полторак //Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – 4. - 42–51.
41. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 [Текст]/Н.Г. Потешкина, М.А. Лысенко, Е.А. Ковалевская и др.//Артериальная гипертензия. - 2020.- №26 (3). - С. 277-287.
42. Клинический протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы [Текст]//Под редакцией А. И. Хрипуна. Клинический комитет ДЗМ: Е. И. Алексеева, Л. С. Аронов, М. Б. Анциферов и др. – 2021. - 96с.
43. COVID-19: этиология, клиника, лечение [Текст]/ М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова // Инфекция и иммунитет. - 2020. - Т. 10. - № 3. - С. 421-445.
44. Козлов И. А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 [Текст]/И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. - 2020. - Т. 17, № 4. - С. 14 - 22.
45. Компьютерная томография при коронавирусной инфекции: дифференциальный диагноз на клинических примерах [Текст] / В. С. Петровичев, А. В. Мелехов, М. А. Сайфуллин, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. - 2020. - Т. 10, № 5. - С. 357 - 371.
46. Коноплева Ю. Ю. Поражение сердца при COVID-19 (клинические наблюдения) [Текст]/ Ю. Ю. Коноплева, Е. Б. Петрова // Радиология - практика. - 2020. -№ 6. - С. 61 - 67.
47. Коронавирусная болезнь - 2019: патогенетические особенности заболевания, диагностика, лечение и меры профилактики [Текст]/ О. А.

- Голубовская, А. В. Безродная, Л. А. Кондратюк, А. В. Шкурба // Клиническая инфектология и паразитология. - 2020. - Т. 9, № 1. - С. 6 –
48. Коронавирусная инфекция COVID-19: взгляд рентгенолога // <https://telemedai.ru/press-centr/novosti/koronavirusnaya-infekciya-covid-19-vzglyad-rentgenologa>. – 2020.
49. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-COV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. [Текст] Иммунология. – 2020. -1. -83-91.
50. Кошкарева Е. А. Поражение лёгких при COVID-19 [Текст]/ Е. А. Кошкарева, Л. А. Позолотина // Гистология. Клиническая и экспериментальная морфология: сб. тр. шестой науч.-практ. конф. студ-ов и молодых учёных с междунар. участием, г. Киров, 15-18 нояб. 2020 г. / Киров. гос. мед. ун-т Мин-ва здравооохр. РФ. - Киров, 2021. - С. 71 - 76.
51. Крюков, Е. В. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) лёгкого или бессимптомного течения [Текст]/ Д.В. Тришкин, В.В. Салухов, П.С. Садовников, Ю.В. Андрейчук, А.А Чугунов, Б.Н Котив. // Вестник Российской академии медицинских наук– 2021. Т 76, С.361–367.
52. Крюков Е.В. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст]/ В.В. Салухов, Б.Н. Котив, Д.В. Овчинников, Ю.В. // Медицинский Совет – 2022. Т.4, С.51-65.
53. Куikliна Г.М. Клиническое наблюдение течения новой коронавирусной инфекции у пациента с подострой формой гиперсенситивного пневмонита [Текст]/Г.М. Куikliна, А.З. Ахмедова Н.Н. Макарьянц Н.Н. // Consilium medicum. – 2021. – 23. - (9). - 477-479.

54. Курушина, О. В. Поражение центральной нервной системы при COVID-19 [Текст]/ О. В. Курушина, А.Е. Барулина // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2021. - № 1. - С. 92 – 97/
55. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии [Текст]/ Д. Х. Хизроева, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2020. - Т. 14, № 2. - С. 132 - 147.
56. Лесняк В. Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике поражений лёгких при COVID-19[Текст] / В. Н. Лесняк, В. А. Журавлева, А.В. Аверьянов // Клиническая практика. - 2020. - Т. 11, № 2. - С. 51 - 59.
57. Львов Д. К. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, 8ДЯ8-CoУ-2 (подрод БагЪесоукш), МЕЯБ-CoУ (подрод Merbecovirus) [Текст] / Д. К. Львов, С. В. Альховский // Вопросы вирусологии. - 2020. - Т. 65, № 2. - С. 62 - 70.
58. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века [Текст]// Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. - 2020. - Т.9, - № 2 (33). - С. 18-32.
59. Макарова, М. А. Лабораторная диагностика новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [Текст]/ М. А. Макарова // Астма и аллергия. - 2020. -№ 2. - С. 2 - 7.
60. Мерлин В.С. Биохимическая индивидуальность и свойства нервной системы [Текст]/ В.С. Мерлин //Сб.: Индивидуальные особенности психического и соматического развития. -Пермь: ПГПИ, 1992. - 254 с.
61. Морозов С. П. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: [Текст] / С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина //препринт No ЦДТ – 2020 – II.

Версия 2 от 17.04.2020 //Серия «Лучшие практики лучевой и инструмента
Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ». - 2020. – 78с.

62. Мустафакулова Н.И. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции в зависимости от темперамента [Текст] /Н.И., Мустафакулова, Р.М Гулова, Д.Ю Абдулова //Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы социально-значимых заболеваний». – Бухара. - 2019. – С. 230-232.
63. Мустафакулова Н.И. Прогностическая значимость клинико-гематологических и рентгенологических проявлений в диагностике прижизненных тромботических осложнений острого коронавирусного интерстициального пневмонита [Текст] /Н.И. Мустафакулова, Ф.Н. Махмадалиев, М.К. Рахматов, Холова Ш.К. //Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 373-380.
64. Муркамилов И. Т. Цитокиновый статус при новой коронавирусной болезни (COVID-19) [Текст]/ И. Т. Муркамилов // Вестн. Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2020. - Т. 20, № 9. - С. 55 - 65.
65. Небылицин В.Д. Психофизиологические исследования индивидуальных различий [Текст]/В.Д. Небылицин: под ред. В.Д. Небылицина; - М., – СПб. : Изд-во СПХ, – 3-е изд., СПХ, 1978. 435с.
66. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания [Текст]/ О. Л. Барбараш, В. Н. Каретникова, В. В. Кашталап [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2020. - Т. 9, № 2. - С. 17 - 28.
67. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): танатологический анализ 220 аутопсий [Текст]/А.А. Ельцов, В.В. Макарова, Я.С. Малов // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой году науки и

технологий, (Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г.): в 3-х т. – Екатеринбург: УГМУ/ - 2021. – Т.1. – с. 1246-1254.

68. Павлов И. П. Общие типы высшей нервной деятельности животных и человека [Текст]// Последние сообщения по физиологии и патологии высшей нервной деятельности. Л.; М. – 1935. АН СССР. Вып. 3. С. 5--41; ПСС. Т. 3. Кн. 2. - С. 267-294.
69. Патоморфологические изменения в лёгких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели [Текст]/ О. В. Зайратьянц, А. Г. Малявин, М. В. Самсонова [и др.] // Терапия. - 2020. - Т. 6, № 5. - С. 35 - 46.
70. Патоморфологические особенности поражения органов при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV2. [Текст] / Ю. Г. Пархоменко, А. В. Смирнов, Л. С. Быхалов [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2020. № 2. С. 54–56
71. Похазникова М. А. Поражение лёгких при COVID-19: диагностика и лечение на уровне первичной медико-санитарной помощи / М. А. Похазникова // Российский семейный врач. - 2021. - Т. 25, № 1. - С. 7 - 17.
72. Прищепенко В. А. Прогнозирование тяжёлого течения заболевания у пациентов с вирусными пневмониями, предположительно вызванными COVID-19 / В. А. Прищепенко Г. И. Юпатов, В. К. Окулич // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. -2020. - Т. 19, № 3. - С. 69 - 78.
73. Профессиональное выгорание, симптомы эмоционального неблагополучия и дистресса у медицинских работников во время эпидемии COVID-19 / С. С. Петриков, А. Б. Холмогорова, А. Ю. Суроегина [и др.] // Консультативная психология и психотерапия. - 2020. - Т. 28, № 2. - С. 8 - 45.
74. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Временные методические рекомендации. Версия 1-13 версии. Утв. Минздравом России. - [М., 2021]. - 235 с.

75. Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы [Текст]/ О. М. Бойко, Т. И. Медведева, С. Н. Ениколопов [и др.] // Психологические исследования. - 2020. - Т. 13, № 70. - С. 1-11.
76. Пшеничная Н.Ю. COVID-19 - новая глобальная угроза человечеству. Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. - 1:6-13.
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. Российское здравоохранение на фоне коронавируса COVID-19: возможности и угрозы / В. И. Стародубов, Ф. Н. Кадыров, О. В. Обухова [и др.] // Менеджер здравоохранения. - 2020. - №5. - С. 68 - 78.
79. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 / Е. В. Шляхто, А. О. Конради, Г. П. Арутюнов. - Текст: электронный // Российский кардиологический журнал. -2020. - Т. 25, № 3. - С. 129 - 148.
80. Румянцев А. Г. Коронавирусная инфекция СОУГО-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания / А. Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. - 2020. - Т. 7, №3. - С. 47 -53.
81. Рыбакова М. Г. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления / М. Г. Рыбакова, В. Е. Карев, И. А. Кузнецова // Архив патологии. - 2020. - Т. 82, №5. - С. 5 - 15.
82. Рябыкина Г. В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19 / Г. В. Рябыкина // Кардиология. - 2020. - Т. 60, №8. - С. 16 - 22.

83. Ряднова Е.О. Изменение конечной части комплекса QRS и сегмента STT у пациентов с коронавирусной инфекцией / Кицышин В.П., Салухов В.В., Чугунов А.А. // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40. - №1. - С. 19-25.
84. Савостьянов В. В. Особенности клинического течения COVID-19 / В. В. Савостьянов // Научный журнал. - 2020. - №4. - С. 69 - 71.
85. Салухов В.В. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии / Е.В. Крюков, А.А. /Медицинский совет. – 2021. – 12. – С. 162.-172.
86. Салухов В.В. Витамин Д – стратегический удар по коронавирусной инфекции //Медицинский совет. – 2020. -21. - 218-228.
87. Салухов В.В. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах / М.А. Харитонов, Е.В. Крюков, Т.В. Степанова // Медицинский Совет. – 2020. Т. 21, С. 96-102.
88. Самарский, И. Е. Естествознание и вирусология: коронавирусная инфекция COVID-19 // Человек, его будущее в свете достижений естествознания: сб. материалов I Междунар. науч. мед. конгр. - [М]., 2021. - С. 349 - 356.
89. Самойлова А. В. Деятельность Росздравнадзора в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Самойлова // Вестн. Росздравнадзора. - 2020. - № 4. - С. 23 - 31.
90. Свистушкин В.М., Антибактериальная терапия заболеваний лор-органов во время пандемии COVID-19. Consilium Medicum. – 2020. -22 (11). - 10-15.
91. Синопальников А.И. COVID-19 и внебольничная пневмония //Consilium medicum. – 2021. - 23 (30): 269-274.

92. Смирнова М.С., Анализ летальных исходов по данным COVID-госпиталя. Клиническая медицина. – 2022. - 4-5. - 214-20.
93. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров "Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения" (основные положения) / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Л. А. Алексанян [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. - 2020. -№ 4. - С. 281 - 293.
94. Согласованная позиция экспертов российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-COV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (основные положения) / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Л. А. Алексанян [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. - 2020. -№ 4. - С. 281 - 293.
95. Старшинова А.А. Возможности лечения больных с COVID-19: анализ данных литературы. Трансляционная медицина. – 2020. - 7(3). - 30-37.
96. Степанова Т.В. Определение исходов патогенетической терапии у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2021. - Т. 40. - №1. - С. 27-33.
97. Теплов Б.М. Новые данные по изучению свойств нервной системы. В кн. Типологические особенности высшей нервной деятельности человека /Б.М.Теплов; под ред. Б.М.Теплова. – 3-у изд. - Изд-во АПН РСФСР. - Т. 3, М., 1983, - 96с.
98. Течение тяжелой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациента группы риска / Н. И. Кузнецов, В. В. Васильев, Е. С. Романова [и др.] // Российский семейный врач. - 2020. - Т. 24, № 3. - С. 21 - 26.

99. Тихонова Н.Н. Патогенетическая терапия больных истинной экземой на основе анализа типов нервной системы, вегетативной реактивности, фенотипа ацетилирования и активности монооксигеназ: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.11 / Н.Н. Тихонова; С.-Петербург. – 1991. -15с.
100. Формы-фазы патологических изменений в лёгких при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е. А. Коган, С. А. Демура, Ю. С. Березовский [и др.] // Вестн. Центр. науч.-исслед. ин-та туберкулеза. - 2020. - № 4. - С. 49 - 63.
101. Функциональное состояние почек, уровни Д-димера и прокальцитонина крови при COVID-19 / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. - 2020. - Т. 12, № 4. - С. 43 - 50.
102. Функция почек и изменения цитокинового профиля при COVID-19 / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // Клиническая нефрология. -2020. - Т. 12. № 3. - С. 22 - 30.
103. Фурман Е. Г. Поражения нижних дыхательных путей и лёгких при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых сходства и отличия (обзор литературы) / Е. Г. Фурман, М. Н. Репецкая, И. П. Корюкина // Пермский медицинский журнал. - 2020. - Т. 37, № 2. - С. 5 - 14.
104. Пятницкий Н. Ю. Развитие типологии «темпераментов» в концепции Е. Kretschmer. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. -120(4). -88-96.
105. Усмонова М.А. Влияние темперамента на деятельность и поведение человека / М.А. Усмонова, Ш.А. Расулова // Вестник науки и образования. – 2019. – № 19-3 (73). – С. 56-58.
106. Чораян О.Г. Индивидуально-типологические особенности регуляции и взаимодействия функциональных систем в разных режимах деятельности / О.Г. Чораян и др. //Валеология. – 2001. - №2. – С.4-16.

107. Чучалин А.Г. COVID-19 и безопасность человека //Терапевтический архив. -2021. – 93.- 3. – 253-254.
108. Шаропова Н.М. Психическое здоровье и COVID-19 [Текст] / Н.М. Шаропова, З.Х. Нисанбаева, А.А. Тагоев // Материалы международной НПК, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». -2020.-Т.1.-С.275-276
109. Шогенова Л.В. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. - Том 75. - № 5S. - С. 353-362.
110. Шляхто Е.В. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. -1(1). 6-20.
111. 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.
112. Юдин А.А., Диагностика и лечение острой интерстициальной пневмонии // Коллектив авторов. — 2015. — ISSN 616.24-002.17-036.11-07-08 УДК 616.24-002.17-036.11-07-08. Архивировано 13 ноября 2020 года.
113. Affective temperament, attachment style, and the psychological impact of the COVID-19 outbreak: an early report on the Italian general population / Lorenzo Moccia // 2020 Jul:87:75-79. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.048. Epub 2020 Apr 20.

114. Alhuzali H. Emotions and topics expressed on twitter during the covid-19 pandemic in the united kingdom: Comparative geolocation and text mining analysis. *J Med Internet Res*, - 2022. – 24. - 10.
115. Akiskal K.K., Akiskal H.S. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *J. Affect. Disord.* - 2005. - 85(1–2). -231–239.
116. Al-Tawfiq J. A. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) // Expert review of anti-infective therapy. - 2017. - 15. - № 3. - C. 269–275.
117. Alserehi H. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome // *BMC Infect Dis.* - 2016. - №16. - p. 105
118. Al-Hameed F. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. - 197(6). - 757-767.
119. Alserehi H. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) // *BMC Infect Dis.* - 2017. - №16. - p. 135
120. Al-Hameed F. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. - 197(6). - 757-767.
121. Alserehi H. Impact of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) on pregnancy and perinatal outcome // *BMC Infect Dis.* - 2016. - №16. - p. 105
122. Amiya S. Case report: Acute exacerbation of interstitial pneumonia related to messenger RNA COVID-19 vaccination /S. Amiya et al. // *Int J Infect Dis.* – 2022. – 116. -255–257.

123. Aminoff, V. Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Psychological Distress Associated with the COVID-19 Pandemic: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychology*. – 2021. - 12. – 684540. 1-12.
124. Arslan G. Meaningful living, resilience, affective balance, and psychological health problems during COVID-19. *PsyArXiv*. -2020. 10.31234
125. Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia // *Clin Infect Dis*. - 2016. - № 63. - pp. 951-953.
126. Astuti I. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndrome: Clin Res Rev*. – 2020. -14(4). -407–412.
127. Aschwanden D. Psychological and behavioural responses to coronavirus disease 2019: the role of personality. *Eur. J. Personal.* – 2020.10.1002/per.2281.
128. Assiri A. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection during pregnancy: a report of 5 cases from Saudi Arabia // *Clin Infect Dis*. - 2016. - № 63. - pp. 951-953.
129. Astuti I. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndrome: Clin Res Rev*. – 2020. -14(4). - 407–412.
130. Avnon L.S. Acute interstitial pneumonia-Hamman-Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations / Avnon L.S., Pikovsky O., Sion-Vardy N., *Anesth. Analg.* – 2009. – 108. - 232.
131. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* - 2020. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122.

132. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00122.
133. Baloch S. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* – 2020. - 250(4):271-278.
134. Bassetti M. The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm <https://doi.org/10.1111/eci.13209> URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209>.
135. Berger J.S. Anticoagulation in COVID-19: reaction to the ACTION trial. *Lancet Lond Engl.* – 2021. – 397. - 2226–2228.
136. Bavishi C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol.* F 2020. - 5(7):745-7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio>. – 2020. -1282.
137. Bilaloglu S. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA.* – 2020. -324. -799–801.
138. Bonaccorsi A. Acute interstitial pneumonia: report of a series /Bonaccorsi A., Cancellieri A., Chilosi M. et al. //Eur. Respir. J. – 2003. - 21. - 187.
139. Chaudhry A. Mortality Analysis of COVID-19 Confirmed Cases in Pakistan: Mortality Analysis of COVID-19. / A. Chaudhry, A. Ikram, M. A. Baig et al. // The International Journal of Frontier Sciences.— 2020.—Vol. 4. — No. 2. — P. 81-84.
140. Chen X. The microbial coinfection in COVID-19. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2020. - 104(18).
141. Chen T. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* – 2020. – 368.
142. Coperchini F. The Cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2020 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].

143. Chousterman B.G. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* – 2017. - 39(5). - 517-528.
144. Claudio Doglioni. Covid-19 Interstitial Pneumonia: Histological and Immunohistochemical Features on Cryobiopsies /Claudio Doglioni,a Claudia Ravaglia,b,* Marco Chilosi // *Respiration.* – 2021. – Mar. - 16 : 1–11.
145. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors // www.thelancet.com/respiratory. - Vol 8. – September. - 2020.
146. Fan E. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. *Intensive Care Med.* - 42 (5). - 712–724.
147. Ferrando S. J. “COVID-19 psychosis: a potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response?” *Psychosomatics*, vol. 61, no. 5, pp. 551–555, 2020.
148. Fonseca M. Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease as a Sequela of COVID-19 Pneumonia // *Am J Med Sci.* – 2021. -361. -126–129.
149. Ganesh Raghu. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors /Ganesh Raghu and Kevin C Wilson // *Lancet Respir Med.* – 2020. - Sep; 8(9). - 839–842.
150. Gu S. Alterations of the Gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis.* – 2020.
151. Gorbalenya A.E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. - 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
152. Guo T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* – 2020. - 5(7). -811-8.
153. Hariri L.P. Lung Histopathology in COVID-19 as Compared to SARS and H1N1 Influenza: A Systematic Review / L.P. Hariri, C.M. North, A.R. Shih, et al. // *Chest.* – 2020. - S0012-3692(20)34868-6.

154. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. -2020. - 395(10223):497–506.
155. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. – 2020. – 395. - 497-506.
156. Hughes S. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020. - 26(10). - 1395-1399.
157. Inciardi R.M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* – 2020. - 41(19). - 1821-9.
158. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19) CDC INFORMATION <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Accessed 11.05.2020.
159. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, et al. // *Eur Respir J.* – 2020. -56
160. Ji W. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human // *Journal of Medical Virology*. – 2020. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. - 2020. - 395(10223):497–506.
161. Kamara I.F. Antibiotic Use in Suspected and Confirmed COVID-19 Patients Admitted to Health Facilities in Sierra Leone in 2020–2021: Practice Does Not Follow Policy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2022. – 19. 4005.
162. Kitayama T. COVID-19 Pneumonia Resembling an Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia / T. Kitayama et. al. // *Intern Med.* - 2020. -59. -3207–373.

163. Kondoh Y. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease / Y.Kondoh et. al. // *Respir Investig.* – 2021. - 59. 675–678.
164. Lansbury L. Co-infections in people with COVID-19. *J. Infect.* - 2021; 73(3): 266-275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
165. Langford B.J. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020. - 26(12): 1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
166. Langford B.J. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: *Clin. Microbiol. Infect.* – 2021. - 25(11). 1622-1629.
167. Lai C.C. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2021. - 54(1). - 46-53
168. Lai C.C. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 55(2): 36-40.
169. Li H. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Leukemia*. 2020;1-9. DOI:10.1038/s41375-020-0848-3
170. Lee H. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19 / H. Lee et al. // *Eur Respir. J.* – 2021. – 58. - 2004125.
171. Li B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* - 2020. - Vol. 109, № 5. - P. 531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
172. Le Chang. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfusion Medicine Reviews.* - 2020. doi:10.1016/j.tmr.2020.02.003.
173. Long - COVID’: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2021, 76, 396–398. [CrossRef].

174. Li G. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* – 2020. - 92(4):424–432.
175. Li X. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* -. -2020;10(2). -102–108.
176. Lippi G. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019, (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *ProgCardiovasc Dis.* -2020. - 63(3). -390-1.
177. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 2020 Jan 28. doi: 10.5582/bst.2020.01020. [Epub ahead of print]
178. Lu R. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* – 2020. – 395.
179. Mandal. Medication patterns and disease progression among 165 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Preprints with the Lancet.* 2020. [Preprint]. Available at: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3551323.
180. Mao L. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study; 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>.
181. Manohar P. Secondary Bacterial Infections in Patients With Viral Pneumonia. *Front. Med. (Lausanne).* – 2020. – 7. - 420.
182. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020 Dec 17;15: Doc35. DOI: 10.3205/ dgkh000370. PMID: 33391970. PMCID: PMC7747008
183. Miesbach W. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2020. -26.
184. Mirzaei R. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* – 2020. - 72(10) - 2097-2111.

185. Muhammed Said Beşler Acute myocarditis associated with COVID-19 infection //Am J Emerg Med. – 2020. - 38(11).
186. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. - 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>..
187. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. -202. -1656–1665.
188. Pulmonary Edema in COVID-19 Patients: Mechanisms and Treatment Potential // *Front. Pharmacol.* – 2021. -12. -664349.
189. Rabinovitz B, Neuropsychological functioning in severe acute respiratory disorders caused by the coronavirus: implications for the current COVID-19 pandemic. *Clin Neuropsychol.* – 2020. - 34(7– 8). -1453–79.
190. Raghu G. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors //Lancet Respir Med. – 2020. – Sep. - 8(9). - 839–842.
191. Rawson T.M., Moore Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* – 2020. - 71(9). - 2459-2468.
192. Rawson T.M. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin. Microbiol. Infect.* -2021. - 27(1). - 9-11.
193. Rawson T.M. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.*- 2020. - 71(9). - 2459-2468.
194. Ricardo M. Postinfectious Interstitial Pneumonia After COVID-19 Infection / M. Ricardo, M.D.Salcedo, G.Roberto //Infect Dis Clin Pract (Baltim Md). – 2021. - 29(3). - P.193–194.
195. Ryu S. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol. Health.* – 2020. - vol. 42.

196. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. - 2020. [In Press]. Available at: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext)
197. Siordia J.A. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. – 2020. – 127.
198. Sifuentes-Rodriguez E. COVID-19: the outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2020;77(2):47-53. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.20000039>.
199. Shang L. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. – 2020. - 395(10225). - 683-684.
200. Shimizu T. Interstitial pneumonitis after COVID-19 vaccination: A report of three cases / T. Shimizu et. al. *//Allergol Int*. – 2022. -71. -251–253.
201. Spiezia L. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. – 2020. - 120(6). - 998-1000.
202. Sultana J. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug. Saf*. – 2020. - 43(8). - 691-698.
203. Svistushkin V.M. Antibacterial therapy for ENT diseases during the COVID-19 pandemic. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (11): 10-15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.2644 2/20751753.2020.11.20035.
204. Sulis W. The Continuum between temperament and mental illness: dynamical perspectives. *Neuropsychobiology*. -2020. - 10.- 1159/000509572.
205. Sultana J. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug. Saf*. – 2020. - 43(8). - 691-698.

206. Sharifipour E., Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis.* – 2020. - 20(1). - 646.
207. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavi 40 *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* - 2021.- Vol. 13. №3.
208. Treatment of patients with nonsevere and severe coronavirus disease 2019: an evidence-based guideline. *CMAJ/* - 2020. DOI: 10.1503/cmaj.200648; early-released April 29, 2020.
209. Trofimova I. There is more to mental illness than negative affect: comprehensive temperament profiles in depression and generalized anxiety. *BMC Psych.* – 2018. – 18. - 125.
210. Velykodna M. (2020). Psykholohichna i psykhoterapevtychna dopomoha pid chas pandemiyi COVID-19: suchasni vyklyky [Psychological and psychotherapeutic assistance during the COVID-19 pandemic: current challenges]https://www.researchgate.net/publication/341055616_Psihologichna_i_psihoterapevtichna_dopomoga_pid_cas_pandemii_COVID-19_suchasni_vyklyky
211. Vourlekis J.S. Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature / Vourlekis J.S., Brown K.K., Cool C.D. et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2000. – 79. - 369.
212. Wu P. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020 // *Eurosurveillance.* 2020. T. 25. №3. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044 [213] Wan S. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol.* – 2020. - 92(7). - 797-806.

213. Wu C. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* - 2020; - 200994. DOI:10.1001/jamainternmed.-2020.0994.
214. Wang Y. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv.* - 2020. [Preprint]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1>.
215. Wang Z. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends* 2020. doi:10.5582/bst.2020.01030.
216. Wu P. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020 //Eurosurveillance. - 2020. - T. 25. - №3. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044.
217. Xinyu Cu. Pulmonary Edema in COVID-19 Patients: Mechanisms and Treatment Potential //Sec. Respiratory Pharmacology. – 2021. – 1677.
218. Yang Z. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-1-9) patients. *Aging.* – 2020. -12. - 6037-48.
219. Yang J. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan corona-virus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. - 94:91-5.
220. Yasin R. Predicting lung fibrosis in post-COVID-19 patients after discharge with follow-up chest CT findings. *Egyptian //J. Radiol. Nucl. Med.* – 2021. - 52(1). -1–3.
221. Youngs J. Improving antibiotic stewardship in COVID-19: Bacterial co-infection is less common than with influenza. *J. Infect.* – 2020. - 81(3). - 55-57.

222. Youngs J. Improving antibiotic stewardship in COVID-19 //J. Infect. – 2021. - 78(3). - 65-67.
223. Yu M. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J. Radiol.* – 2020. -21(6). -746–755. [
224. Yale School Of Medicine. COVID-19 Treatment Algorithm. Available at: <https://files-profile.medicine.yale.edu/documents/e91b4e5c-ae56-4bf1-8d5f-e674b6450847>. Accessed 11.05.2020.
225. Zachariah P. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* – 2020. - 174(10). - 202430.
226. Zeng Z. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion / Zeng Z, Xu L, Xie XY et al. // *Histopathology.* – 2020. - Nov; 77(5). - 823–31.
227. Zhang L, Liu Y. Potential Interventions for Novel Coronavirus in China:. *J Med Virol.* - 2020. doi:10.1002/jmv.25707.
228. Zhang J. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* - 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30071-0.
229. Zhu H. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response. *Curr. Cardiol. Rep.* – - 2020. - vol. 22 - no. 5. - pp. 32. doi: 10.1007/s11886-020-01292-3.
230. Zhu H. Cardiovascular complications in patients with COVID-19. //*Curr. Cardiol. Rep.*.. - 2021. - vol. 20. - no. 3. - pp. 33.
231. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* – 2020. - vol. 395 (10229). - pp. 1054-1062.

232. Zhu X. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res.* – 2020 - 285.
233. Zuo T. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology.* - 2020. - S0016–5085(20):34852–34856.
234. Zuo T. Alterations in Gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // *Gastroenterology.* - 2020 [[PMC](#) [free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах ВАК при Президенте РТ

[1-А] Махмадалиев Ф.Н. Прогностическая значимость клинико-гематологических и рентгенологических проявлений в диагностике прижизненных тромботических осложнений острого коронавирусного интерстициального пневмонита [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, М.К. Рахматов, Холова Ш.К. //Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 373-380.

[2-А] Махмадалиев Ф.Н. Острый лимфобластный лейкоз, ассоциированный с коронавирусным интерстициальным пневмонитом [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев Ш.К. Н.И. Мустафакулова, Ш.К., Холова, М.К. Рахматов //Вестник академии медицинских наук. - 2020. - №4. - С. 412-417.

[3-А] Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения постковидного синдрома в зависимости от психофизической конституции [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова //Вестник академии медицинских наук. - 2024. - №1. - С. 353-360.

[4-А] Махмадалиев Ф.Н. Особенности клинического течения нового острого коронавирусного интерстициального пневмонита в зависимости от типологических особенностей индивидуума [Текст]/Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова //Медицинский Вестник национальной академии наук Таджикистана. - 2024. - №2. - С. 58-70.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

5-А] Махмадалиев Ф.Н. Частота и структура развившихся осложнений при коронавирусном интерстициальном пневмоните [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И.Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы научно-практической конференции, коронавирусная инфекция в Республике Таджикистан. – 2020. - Стр. 114-115.

[6-А] Махмадалиев Ф.Н. Особенности клинического течения и диагностики острого коронавирусногоинтерстициального пневмонита [Текст] /Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Н.С. Мустафакулова Мирзокаримова, Ш.К. Холова //

Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – 2020.- С. 152-153.

[7-А] Мустафакулова Н.И. Особенности клинического течения коронавирусной инфекции в зависимости от темперамента [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Н.С. Мирзокаримова // Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – 2020.- С. 167-169.

[8-А] Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения и частые осложнения при остром интерстициальном коронавирусном пневмоните [Текст] / Н.И. Мустафакулова, Ш.К. Холова, М.Н. Зокирова //Материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (68-ая годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)». – 2020.- С. 169-170.

[9-А] Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения постковидного синдрома [Текст] /Ф.Н., Махмадалиев Н.И.Мустафакулова, С. Файсал //Материалы научно-практической конференции (69-й годовичной) с международным участием, посвященной 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» - 2021. - Том-1. - С. 341-342.

[10-А] Махмадалиев Ф.Н. Типологические особенности пациентов с острой лейкоемией, ассоциированные с коронавирусной инфекцией [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев Т.И. Кароматова, Д.Ю. Абдуллаева //// Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. – 2021. 88с.

[11-A] Махмадалиев Ф.Н. Постковидный синдром, ранний лёгочный фиброз и тромботические осложнения [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.С. Мирзокаримова // Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино” с международным участием. – 2022. – 97с..

[12-A] Махмадалиев Ф.Н. Типологические особенности пациентов с острой лейкоемией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией / Ф.Н. Махмадалиев, Д.Ю. Абдулаева, Т.И. Кароматова // «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений», посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и годам развития села, туризма и народных ремесел (2019-2021), с международным участием. Душанбе. – 2021. - 431с.

[13-A] Махмадалиев Ф.Н. Психовегетативные расстройства и эректильная дисфункция при постковидном синдроме [Текст] / Ф.Н.Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, С.С. Мустафакулов //Материалы юбилейной (70-й) научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. – 2022. с.173-174.

[14-A] Махмадалиев Ф.Н. Состояние органов пищеварения и гемостаза при остром интерстициальном пневмоните коронавирусной этиологии [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, М.Х. Бобоева, Шукрулло Хайдархел // Материалы XVII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино” с международным участием. – 2022. – С. 96-97.

[15-A] Махмадалиев Ф.Н. Эффективность антифиброзной терапии при постковидном пневмофиброзе [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.С., Мирзокаримова, Д.Ю. Абдулаева // Материалы XVIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Наука и инновации в медицине – 2023» с международным участием. – 2023. - 78с.

[16-A] Махмадалиев Ф.Н. Особенности течения постковидного синдрома с учётом типологических особенностей индивидуума [Текст] / Ф.Н. Махмадалиев, Н.И. Мустафакулова, Г.Н. Камолова //Материалы научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (71-ой годичной) «Инновации в медицине: от науки к практике», с международным участием. – 2023. – С. 559-560.