

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(Н И У « Б е л Г У »)

На правах рукописи

ДУБРОВА Владислав Александрович

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОТДАЛЕННЫХ ИСХОДОВ
ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Ефремова Ольга Алексеевна

Белгород – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и диагностики пневмонии у больных, перенесших COVID-19	16
1.1. Результаты эпидемиологических исследований COVID-19 инфекции..	16
1.2. Современные взгляды на патогенетические звенья развития поражения легких у больных, перенесших COVID-19.....	20
1.3. Клинические и диагностические критерии поражения легких у больных, перенесших COVID-19.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика больных	36
2.2. Методы обследования больных и статистическая обработка результатов исследования.....	42
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ КОВИД-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	52
3.1. Гендерно-возрастные особенности распространенности и протекания ковид-ассоциированной пневмонии.....	52
3.2. Особенности клинического течения ковид-ассоциированной пневмонии	58
3.3. Особенности лабораторных показателей у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией.....	64
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ COVID-19.....	72
4.1. Оценка изменений функции внешнего дыхания у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией	72
4.2. Оценка изменений функции внешнего дыхания у пациентов после ковид-ассоциированной пневмонией в динамике в течение года	79

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАММЫ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ	89
5.1. Оценка изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией	89
5.2. Оценка изменений на компьютерной томограмме у пациентов после ковид-ассоциированной пневмонии в динамике в течение года	91
5.3. Прогнозирование формирования фиброзных изменений в легких у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией в отдаленном периоде....	98
5.4. Прогнозирование формирования фиброзных изменений в легких по данным компьютерной томограммы через 6 месяцев после клинического выздоровления.....	99
5.5. Прогнозирование формирования фиброзных изменений в легких по данным компьютерной томограммы через 12 месяцев после клинического выздоровления.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	109
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

С ростом промышленности и уровня загрязнения воздуха в современных городах и загородных районах наблюдается рост возникновения тяжелого поражения легких в виде их фиброзирования. Однако, в последнее время, кроме загрязнения окружающей среды и профессиональных вредностей, конкуренцию причин развития фиброза пополнил фиброз, вызванный перенесенными тяжелыми вирусными заболеваниями.

В конце 2019 года катастрофическими масштабами стала распространяться коронавирусная болезнь (COVID-19), приводящая нередко к тяжелому острому респираторному синдрому 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2), и поэтому заболевание, вызванное этим вирусом, обозначили как COVID-19 (COVID).

Глобальная пандемия началась в Ухане (Китай) в декабре 2019 г. и с тех пор распространилась по всему миру [117]. По данным базы знаний CSSEGISandData, предоставляемой JHUCSSE COVID-19 (Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering) [44] по состоянию на 31 июля 2022 года в Российской Федерации за всю пандемию 2019-2022 гг. зарегистрировано 18,4 млн случаев заболевания; 375 тысяч – с летальным исходом. Мировая статистика составляет 579 млн случаев заболевания и 6,41 млн погибших [44].

Мировое медицинское сообщество направило свои усилия не только на поиск эффективных методов лечения COVID, но и на борьбу с сопутствующими осложнениями [42; 143; 142; 144; 145; 49]. Двумя наиболее распространенными респираторными проявлениями COVID являлись значительное снижение диффузионной способности легких и связанное с ним интерстициальное повреждение легких [94; 53]. Через год после COVID тяжелого течения частота нарушений DLCO – диффу-

зионной способности легких, и стойкого поражения легких по-прежнему превышало 30%, а у трети пациентов наблюдались тяжелые нарушения DLCO и фиброзное поражение легких. Отмечено было, что стойкие респираторные осложнения могут стать причиной хронической легочной патологии, развития легочной недостаточности и легочного сердца, что, возможно, может привести к длительной инвалидности и даже смерти вследствие прогрессирующего фиброза легких [99].

Заболеваемость вирус-индуцированным легочным фиброзом оценивали ранее на основании 15-летнего наблюдательного исследования развития атипичных пневмоний после острых респираторных вирусных инфекций [93; 78; 69; 116]. Результаты предыдущих работ показали, что большинство пациентов с атипичной пневмонией и последующим фиброзным поражением легких выздоравливали в течение первого года, и в дальнейшем оставались здоровыми; однако в 20% случаев значительное развитие фиброза оставалось и через 5–10 лет. Основываясь на этих данных, можно предположить, что частота пост-COVID-фиброза легких составит 2-6% после среднетяжелого течения заболевания. Есть основания для неблагоприятного прогноза, когда фиброз может стать одним из основных долгосрочных осложнений COVID, даже у бессимптомных людей. К настоящему моменту, несмотря на многочисленные проводимые исследования, не существуют четкой систематизации прогнозирования развития фиброза легких у пациентов, перенесших COVID-19. Настоящая работа направлена на оценку возможного развития пост-COVID синдрома, в частности, в отношении поражения легких и развития фиброза [24; 13; 119; 157; 156; 63].

Что касается общей статистики, характеризующей актуальность настоящего исследования, приведем следующие данные: наблюдательные исследования показывают, что 90% пациентов с COVID испытывают последствия COVID, такие как проблемы с дыханием, снижение толерантности к физической нагрузке и повреждение легочной ткани [93; 76; 123]. Эти состояния разрешаются в течение 3 месяцев после госпитализации у 50% пациентов [163; 169; 85]. Однако, между 3 и 6 месяцами после госпитализации показатель полного выздоровления падает до 35%, а

между 6 и 9 месяцами — всего до 15% [147; 149; 153]. Частота полного восстановления после повреждения легких составляет 50% в течение первых 6 месяцев после госпитализации и 75% в течение 9 месяцев. Через 9 месяцев после госпитализации у 30% пациентов возникают как минимум несколько последствий COVID [153; 75; 111]. Кроме того, у большинства пациентов, перенесших COVID, имелись остаточные повреждения легочной ткани, причем почти у трети всех пациентов наблюдалось выраженное фиброзное поражение легких; у большинства больных отмечалась выраженная респираторная патология и снижение толерантности к физической нагрузке. Дальнейшее наблюдение не выявило тенденций снижения тяжести или частоты осложнений COVID [111].

Становится все более очевидным, что у инфицированных пациентов симптомы проявлялись не только в острой фазе, но и после выздоровления от первоначальной инфекции [25; 32; 56]. Недавний метаанализ, включавший 4828 пациентов с пост-COVID-19, показал, что симптомы и постострые последствия SARS-CoV-2 могут сохраняться от недель до месяцев после заражения [26; 90; 130]. На основании руководства «National Institute for Health and Care Excellence» (NICE) [128] длительный COVID определяется тогда, когда признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, характерной для COVID-19, продолжают более 1 месяца. NICE рекомендует использовать термин пост-COVID-синдром через 3 месяца после заражения и когда симптомы не объясняются альтернативным диагнозом.

Согласно литературным данным, выраженная дыхательная недостаточность (ДН) при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 инфекцией (ПКА), в среднем развивается в 58–87 % случаев [26; 67; 104] и является одним из основных критериев и независимым предиктором тяжелого течения ПКА [78; 96; 105; 110]. Широкое общее признание получила научная точка зрения, согласно которой ДН связана с вентиляционной недостаточностью, нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений и диффузными нарушениями. Практически под термином ДН подразумевается прежде всего недостаточность функции внешнего дыхания (ФВД). Так как признанным в настоящее время критерием недостаточности ФВД является не

только факт выполнения (или невыполнения) системой своей задачи, но и «цена» этого выполнения (напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, приводящих к уменьшению резервных возможностей как самой системы, так и организма в целом) [120; 102; 168; 171].

Особенно актуально стоит вопрос ведения больных ПКА трудоспособного и пожилого возраста, при наличии тяжелой сопутствующей патологии, у лиц с тяжелыми пагубными привычками и другими модифицирующими факторами [107; 150; 166; 164]. Такая пневмония часто сопровождается затрудненной диагностикой, стремительным развитием тяжелых осложнений, в том числе, выраженной дыхательной недостаточности (ДН) и развитием острого респираторного дистресс-синдрома [112; 27; 78; 77; 88].

Многочисленные современные исследования посвящены особенностям лабораторных признаков ПКА [167; 124; 77; 79; 106], улучшению диагностики, дифференциальной диагностики ПКА, оптимизации и индивидуализации антибактериальной терапии (АБТ) [12; 30; 109; 31; 122], но очень мало работ, затрагивающих проблемы реабилитации больных во время лечения и после перенесенного заболевания, прогнозирования отдаленных последствий и выявления факторов высокого риска формирования таковых. В общем, вопросы комплексной взаимосвязи течения ковид-ассоциированной пневмонии и отдаленных последствий этого заболевания, оценка качества жизни больных, перенесших ПКА с учетом тяжести течения, до сих пор почти не изучались.

Вопросы комплексной взаимосвязи течения ПКА и отдаленных последствий этого заболевания, оценка качества жизни больных с учетом тяжести течения в современном научном пространстве изучены недостаточно. Тенденции новейшего развития задач современной медицины, возможность прогнозирования отдаленных последствий перенесенного заболевания у больных во время лечения и после него могут рассматриваться как новый шаг к улучшению качества жизни пациентов после ПКА.

Таким образом, очевидна необходимость разработки и внедрения потенциально универсальной системы учета состояния здоровья больных, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию, расчета вероятности развития осложнений; при этом формирование базы патогенетических особенностей этих больных позволит максимально уточнить и дополнить такую систему, что и является основным посылом для проведения настоящего исследования.

Все вышеуказанное отмечает актуальность вопроса динамического изучения состояния больных во время болезни и после перенесенной ПКА, изучения возможности прогнозирования отдаленных последствий пневмонии во время лечения и после него, что стало основным формирующим направлением работы, постановки целей и задач исследования.

Степень разработанности темы исследования

Двумя наиболее распространенными респираторными проявлениями COVID являются значительное снижение диффузионной способности легких и связанное с ним интерстициальное повреждение легких [94; 53]. Через год после COVID тяжелого течения частота нарушений диффузионной способности легких и стойкого поражения легких по-прежнему превышало 30%, а у трети пациентов наблюдалось фиброзное поражение легких, которое приводило к инвалидизации пациентов и даже смерти вследствие прогрессирования фиброза легких [100].

На данный момент выработаны основные методики диагностики и ведения больных COVID-19 [1; 9; 33; 144]; однако, на данный момент не выработаны методики определения вероятности и прогнозирования возникновения тяжелых последствий COVID-19, отдаленных во времени. Настоящее исследование за счет комплексности значительно расширит границы прогнозирования возникновения отдаленных исходов у больных, перенесших COVID-19.

Использование валидных прогностических инструментов у пациентов с пневмонией, связанной с новой коронавирусной инфекцией, позволит уже в первые

дни после госпитализации в стационар усовершенствовать маршрутизацию и дальнейшую тактику ведения, а также повысить вероятность благоприятного исхода у пациентов с данной нозологией [55; 83; 93].

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертация является фрагментом проекта №20180133 «Изучение молекулярно-генетических факторов часто встречающихся заболеваний человека на основе высокотехнологичных методов генотипирования» «Разработка и внедрение новых подходов к диагностике и прогнозированию развития постковидного синдрома у лиц с отягощенным коморбидным фоном» программы развития НИУ «БелГУ» на 2021-2030 годы в рамках реализации программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

Цель исследования

На основании изучения клинико-патогенетических особенностей ковид-ассоциированной пневмонии и выделения значимых факторов тяжелого течения научно обосновать прогнозирование отдаленных исходов заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-функциональное состояние больных, факторы риска тяжелого течения пневмонии ковид-ассоциированной и особенности клинического течения заболевания, влияющие на формирование отдаленных последствий.
2. Установить особенности нарушения функции внешнего дыхания у пациентов с пневмонией ковид-ассоциированной и отследить их динамику в течение года после перенесенного заболевания.

3. Исследовать особенности изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки у больных пневмонией ковид-ассоциированной и их динамику в течение года наблюдения.

4. Определить дифференциально-диагностическую значимость маркера системного воспаления (С-реактивного белка) и фактора фиброза (Transforming growth factor beta – TGF β) у больных пневмонией ковид-ассоциированной.

5. Обосновать подходы к динамическому наблюдению больных пневмонией ковид-ассоциированной и разработать модели прогнозирования отдаленных последствий у таких пациентов на основе изучения особенностей их лабораторного и клинико-функционального статуса в процессе наблюдения.

Объект исследования: пациент с пневмонией ковид-ассоциированной.

Предмет исследования: клинико-функциональный статус, данные компьютерной томограммы органов грудной клетки и показатели функции внешнего дыхания (ФВД), диагностическая и прогностическая значимость маркеров системного воспаления и маркеров фиброза у больных пневмонии ковид-ассоциированной.

Методы исследования: клинические (опрос, сбор анамнеза, осмотр больных, физикальное обследование), лабораторные (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови) и инструментальные методы (компьютерная томограмма органов грудной клетки (КТ ОГК), пульсоксиметрия) – для верификации диагноза и дифференциации ПКА; антропометрическое обследование с расчетом индекса массы тела (ИМТ) – для оценки факторов риска; иммуноферментные – сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбодиметрическим методом – для оценки выраженности системного воспаления; определение уровня TGF β методом иммуноферментного анализа – для оценки возможности фибротических изменений легочной ткани; определение наличия и выраженности вентиляционных нарушений (нарушений ФВД) с помощью метода компьютерной спирометрии; статистические методы (с использованием параметрических и непараметрических критериев, дисперсионным анализом ANOVA и Краскела-Уоллиса (KW-H), Хи-квадрат Пирсона (2), ROC-анализа и теоремы Байеса и последовательным (секвенциальным) анализом А. Вальда).

Научная новизна

В работе уточнены научные данные по возможным отдаленным последствиям ПКА в процессе динамического наблюдения за больными в течение года.

Дополнены научные данные об особенностях клинико-функционального статуса, изменениях ФВД, изменений на КТ ОГК у больных ПКА и их связи с фактором фиброза TGF β и маркерами системного воспаления у больных ПКА.

Впервые установлено, что TGF - дополнительный фактор, который ассоциируется с тяжестью отдаленных последствий ПКА.

Сформированы критерии и даны рекомендации по формированию группы высокого риска и прогнозирования возможных отдаленных патологических изменений у больных ПКА.

Создана математическая модель прогноза развития возможных отдаленных патологических изменений у больных, перенесших ПКА.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан способ прогнозирования отдаленных последствий у больных ПКА на основе клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных в процессе наблюдения благодаря использованию созданной математической модели.

Доказана возможность использования маркеров системного воспаления (СРБ) и фиброза (TGF β) для оценки риска формирования отдаленных последствий заболевания.

Методология и методы исследования

Проанализированы отечественные и зарубежные источники литературы по теме диссертационного исследования. Разработан дизайн исследования, отражающий все этапы выполнения научной работы. Применены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Сформированы две группы пациентов: основная группа – пациенты с установленным тяжелым и крайне-тяжелым течением пневмонии COVID-19 в возрасте 30-60 лет и контрольная группа – клинически здоровые некурящие лица аналогичной возрастной группы. Пациенты основной группы проходили лечение в реанимационном и терапевтическом отделениях ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» и дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты получали стандартные схемы лечения, включающие основные группы препаратов: группа противовирусных препаратов, глюкокортикостероиды, интерфероны, антикоагулянты, нестероидные противовоспалительные средства, антибактериальные препараты и т.д. Различий между двумя группами пациентов в получаемом лечении не было.

План проведения научного исследования одобрен на заседании Этического комитета медицинского института федерального государственного автономного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (протокол №6 от 19.10.2022 г.).

Достоверность и обоснованность результатов

Обеспечена репрезентативность выборки пациентов, собран достаточный объем первичного материала (индивидуальные медицинские карты пациентов, участвовавших в исследовании; проведение исследований (КТ ОГК), использовались разнообразные методы математической и статистической обработки полученных данных, соблюден регламент дизайна диссертационного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тяжесть течения ПКА зависит от возраста пациентов, клинико-анамнестической картины заболевания при обследовании. Выраженность изменений показателей воспалительных маркеров сыворотки крови и функции внешнего дыхания также зависят от тяжести течения болезни.

2. У больных с ПКА преобладают изменения ФВД по рестриктивному типу (РТ). Факторы, которые могут указывать на сохранение нарушений ФВД более 6 месяцев: длительность самолечения до госпитализации, лимфоцитоз, высокая ЧДД, длительность лихорадки и кашля ($p < 0,05$).

3. Частота сохранения изменений КТ ОГК у пациентов с ПКА тяжелого течения, также как и нормализация томографической картины в течение 6 и 12 месяцев после перенесенной болезни, зависит от выраженности дыхательной недостаточности, уровней фермента TGF β и СРБ на момент госпитализации, сохранения изменений ФВД более 3 месяцев, длительности лихорадочного периода и кашля более 10 суток от начала заболевания.

4. Уровни фермента TGF β свыше 21000 пг/мл и СРБ свыше 87 мг/л на момент госпитализации больных можно расценивать как независимые прогностические предикторы неблагоприятного исхода ПКА.

5. Разработанные оценочные таблицы и математические модели по полученным при госпитализации больных данным позволяют прогнозировать возможное развитие отдаленных (фибротических) изменений в легких через 12 месяцев после клинического выздоровления с точностью 90,9% (95% ДИ: 84,9 – 96,9%).

Личный вклад автора

Цель работы и основные направления ее раскрытия были сформулированы автором. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по данной проблеме и анализ современных отечественных и зарубежных литературных ис-

точников. Лично проводились подбор и курация больных, выполнение запланированных функциональных исследований, оценка данных по шкалам, забор клинического материала. Исследования проводились на базе ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода», ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород. Самостоятельно проведен анализ, статистическая обработка полученных результатов, опубликованы результаты, написаны все разделы диссертационной работы. Вместе с научным руководителем сформулированы выводы и практические рекомендации, которые автор ввел в работу лечебных учреждений. Соискателем не использовались разработки и идеи соавторов публикаций.

Диссертационная работа выполнена на клинических базах кафедры факультетской терапии.

Апробация результатов работы

Основные результаты были доложены и обсуждались на следующих научно-практических конференциях: «Актуальные вопросы внутренних болезней и постковидного синдрома» (г. Белгород, 2023 г.); Невский радиологический форум-2023 (г. Санкт-Петербург, 2023 г.); Невский радиологический форум-2024 (г. Санкт-Петербург, 2024 г.); Всероссийская научная медицинская конференция молодых ученых «Респираторная медицина: инновации, проблемы и их решения. фокус на пациента» (г. Москва, 2025 г.); XI Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «ВОЛГАМЕД» (г. Нижний Новгород, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения России: терапевтического отделения ОГБУЗ «Городская больница №2 г. Белгорода», в ОГБУЗ «Борисовская ЦРБ», ОГБУЗ «Прохоровская ЦРБ»; а также в учебный процесс на кафедре факультетской терапии НИУ «БелГУ».

Публикации

По теме исследования опубликовано 8 научных работ, из них 4 в изданиях, которые рекомендованы ВАК Министерства науки и Высшего образования Российской Федерации, 1 – в издании, индексируемом базой данных Scopus. Получено свидетельство о регистрации базы данных – 1. Получено свидетельство о регистрации базы данных – 2.

Объем и структура диссертационной работы

Общий объем диссертационного исследования – 144 страницы печатного текста, включающего 26 иллюстраций и 19 таблиц. Имеет следующие разделы: введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, три главы результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки исследования, список литературных источников, приложения. Список литературы состоит из 173 источников, в том числе 21 отечественных и 152 зарубежных.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствует области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

1.1 Результаты эпидемиологических исследований COVID-19 инфекции

В конце 2019 года катастрофическими масштабами стала распространяться высоко контагиозная инфекция. Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) вызывается новым коронавирусом, известным как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2), и поэтому заболевание, вызванное этим вирусом, обозначили как COVID-19 (COVID).

Высокую актуальность в современной медицине представляют исследования, направленные на изучение различных процессов, связанных с течением болезни, выздоровлением и возможными последствиями. Настоящее исследование направлено на изучение эпидемиологических характеристик заболевания. Обширное исследование и высокую аналитичность результатов представляет исследование ученых Гарвардского медицинского института [106; 134].

Географическое распространение и количество случаев. После появления первых сообщений о случаях COVID-19 в Ухане (Китай) в конце 2019 года, болезнь распространилась по всему миру, охватив все континенты. На сегодняшний день зарегистрировано более 500 миллионов подтвержденных случаев. Однако, эти данные не отражают истинный масштаб пандемии, поскольку значительная часть случаев остается недиагностированной и, следовательно, незарегистрированной. Серологические исследования в США и Европе показали, что количество людей, имеющих антитела к SARS-CoV-2 (что свидетельствует о перенесенной инфекции), превышает число зарегистрированных случаев примерно в 10 раз. Согласно одному исследованию, к ноябрю 2021 года более 3 миллиардов человек (44% населения

мира) были инфицированы SARS-CoV-2 хотя бы один раз [71; 170; 140], причем около трети этих случаев пришлось на Южную Азию [144; 146].

Распространяемость. Основным способом передачи SARS-CoV-2 является распространение от человека к человеку, преимущественно воздушно-капельным путем. Вирус передается при близком контакте (обычно в пределах двух метров) через респираторные частицы, выделяемые инфицированным человеком при кашле, чихании или разговоре. Заражение происходит при вдыхании этих частиц или при их попадании на слизистые оболочки. Хотя заражение через загрязненные поверхности также возможно, оно считается менее значимым путем передачи [108; 89; 114]. Считается, что это происходит в основном при контакте на близком расстоянии (т. е. примерно в пределах шести футов или двух метров) через респираторные частицы; вирус, выделяемый с выделениями из дыхательных путей, когда инфицированный человек кашляет, чихает или разговаривает, может заразить другого человека при вдыхании или непосредственном контакте со слизистыми оболочками. Заражение также может произойти, если руки человека загрязнены этими выделениями или при прикосновении к загрязненным поверхностям, а затем к глазам, носу или рту, хотя считается, что загрязненные поверхности не являются основным путем передачи.

Воздушно-капельный путь передачи SARS-CoV-2 на большие расстояния является возможным, особенно в закрытых и плохо проветриваемых помещениях [55; 57; 67; 68], что подтверждается отдельными случаями вспышек и экспериментальными данными [28; 129; 82; 137]. Вирусная РНК была обнаружена в системах вентиляции и воздухе больничных палат. Однако, степень влияния этого способа передачи на распространение COVID-19 остается неясной. Несмотря на обнаружение вирусной РНК, попытки выделить жизнеспособный вирус из воздуха и с поверхностей в медицинских учреждениях были редко успешными. Кроме того, низкий уровень вторичных инфекций среди медицинских работников, использовавших только стандартные меры предосторожности, ставит под сомнение значимость воздушно-капельного пути на большие расстояния [46; 47; 48]. Необходимы дальнейшие исследования для более точной оценки роли этого способа передачи и оптимизации

мер предосторожности, особенно в медицинских учреждениях, где рекомендации по воздушно-капельным мерам предосторожности варьируются.

Вирус SARS-CoV-2 был найден не только в дыхательных путях, но и в других биологических материалах, таких как кал, кровь, слезы и сперма. Однако, пока неясно, насколько эти жидкости способствуют распространению инфекции [83; 159]. В частности, вирусная РНК иногда обнаруживается в кале даже после того, как она исчезает из образцов, взятых из верхних дыхательных путей. В редких случаях из кала удавалось выделить живой, способный к размножению вирус. Хотя отдельные случаи предполагают возможность распространения вируса через аэрозоли из канализационных стоков [80; 160], особенно в местах с плохой санитарией, ВОЗ и китайские эксперты считают, что фекально-оральный путь не является основным способом передачи COVID-19.

Некоторые исследования выявили РНК SARS-CoV-2 в крови, но это не было общим результатом для всех исследований, где проводилось тестирование [161; 70; 165; 162]. Несмотря на это, риск заражения через кровь (например, при переливании крови или случайном уколе иглой) считается незначительным. Это связано с тем, что респираторные вирусы обычно не распространяются через кровь, и до сих пор не было зафиксировано случаев заражения SARS-CoV-2, MERS-CoV или SARS-CoV при переливании крови. Также нет данных, подтверждающих возможность передачи SARS-CoV-2 через поврежденную кожу (например, через ссадины).

Что касается заразности, человек, инфицированный SARS-CoV-2, становится заразным еще до появления симптомов, и наиболее заразен в начале заболевания. После этого риск передачи вируса снижается. Через 10 дней после начала болезни передача вируса маловероятна, особенно у людей с нормальным иммунитетом и нетяжелой формой инфекции.

1. Наибольшая заразность наблюдается в начале заболевания. В первые 7-10 дней после заражения человек наиболее активно распространяет вирус, так как в этот период концентрация вируса в верхних дыхательных путях максимальна, и вирус легче обнаружить [108; 76; 56; 43; 115].

2. Риск заражения снижается со временем. Исследования показывают, что пик заразности приходится на период незадолго до и сразу после появления симптомов, а затем быстро уменьшается. Например, одно исследование выявило, что большинство случаев заражения происходят в течение недели после появления симптомов у заболевшего. Другое исследование показало, что после шести дней от проявления симптомов риск заражения от больного COVID-19 становится крайне низким [29; 41; 45].

В отличие от данных, собранных в начале пандемии, исследования разновидности Омикрон указывают на несколько иную динамику. Пик вирусной нагрузки и заразности, по-видимому, смещается на 3-6 дней после появления симптомов. Однако, период обнаружения заразного вируса в носовых образцах остается относительно коротким: в среднем 3-5 дней после подтверждения диагноза. После 10 дней от начала симптомов, заразный вирус выявляется крайне редко, что позволяет предположить, что риск передачи Омикрона значительно снижается после этого периода [37; 103; 113].

Персистирующее обнаружение вирусной РНК не является надежным индикатором длительной инфекционности. Продолжительность выявления вирусной РНК в респираторных образцах демонстрирует значительную вариабельность, при этом наблюдается тенденция к увеличению с возрастом пациента и тяжестью клинического течения заболевания. Мета-анализ 28 исследований показал, что средняя продолжительность обнаружения вирусной РНК в дыхательных путях составляет 18 дней после начала симптомов, однако в отдельных случаях РНК вируса может быть выявлена в течение нескольких месяцев после первичной инфекции. Тем не менее, наличие вирусной РНК не эквивалентно наличию инфекционного вируса, и, по всей видимости, существует определенный пороговый уровень вирусной нагрузки, ниже которого вероятность передачи инфекции минимальна.

Симптоматика. По крайней мере, один типичный симптом COVID-19 (кашель, лихорадка, одышка или anosmia) был зарегистрирован у 19 (82%) из 23 подтвержденных случаев среди персонала и у 10 (71%) из 14 подтвержденных случаев у жителей [86; 87; 110; 116; 118; 121].

Лихорадка – высокая температура тела – наблюдалась в 78% случаев для пациентов, и 57% - сотрудников. У 53% сотрудников и 36% пациентов отмечен сильный кашель. Головокружением характеризовалось заболевание для 34% сотрудников и 25% пациентов. У 24% пациентов и 12% сотрудников диагностирован обструктивный синдром. Менее 10% процентов приходится на такие симптомы, как насморк, тошнота, спутанность сознания, диарея. Кроме того, такие симптомы, как головная боль, мышечная боль и потеря обоняния, были отмечены только у группы сотрудников (17-28%), однако, у пациентов – менее 5%.

1.2. Современные взгляды на патогенетические звенья развития поражения легких у больных, перенесших COVID-19

Тяжелая форма COVID-19, вызываемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется преимущественным поражением легких. Повреждение легочной ткани является ведущей причиной смертности среди пациентов с COVID-19. Многочисленные патологоанатомические исследования позволили установить ключевые морфологические признаки, ассоциированные с летальным исходом при данной инфекции. Ранние изменения включают отек, повреждение эпителия и капиллярит/эндотелиалит, часто сочетающийся с микротромбозом [12; 17; 19; 117; 141; 152; 154; 156; 158; 172]. У пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью часто обнаруживается экссудативное диффузное альвеолярное повреждение (ДПА), характеризующееся формированием гиалиновых мембран и увеличением количества пневмоцитов 2-го типа. Это состояние может осложняться вторичной инфекцией и прогрессировать до организующей или фиброзной стадии ДПА. Важно отметить, что эти изменения в легких не уникальны для COVID-19 и могут наблюдаться при других заболеваниях, в том числе вирусных инфекциях.

На ранних стадиях тяжелого COVID-19 наблюдается высокая вирусная нагрузка, снижение количества лимфоцитов (лимфопения), избыточная выработка

провоспалительных цитокинов и повышенная свертываемость крови (гиперкоагуляция), что подтверждается увеличением уровня D-димера и повышенной частотой тромбозов и тромбоэмболий. По мере развития заболевания вирусная нагрузка и уровень цитокинов обычно снижаются, а на первый план выходят процессы восстановления тканей, включая образование новых сосудов (ангиогенез).

В настоящем исследовании, опираясь на современные научные данные и опыт авторов, полученный при патологоанатомических исследованиях, представлен спектр патологических изменений в легких при COVID-19. Целью работы является обобщение текущих знаний и выявление нерешенных вопросов в понимании патофизиологии тяжелого поражения легких при COVID-19.

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, началась в Ухане (Китай) в конце 2019 года и привела к катастрофическим последствиям. К февралю 2021 года мир столкнулся с более чем 110 миллионами подтвержденных случаев заражения и более 2,4 миллионами смертей [15; 17; 144], и эти цифры, по всей видимости, значительно занижены [143; 144].

Хотя инфекция SARS-CoV-2 считается системным заболеванием и может поражать практически все части тела [54; 95; 109], основным признаком и основной причиной смерти в большинстве случаев тяжелого COVID-19 является поражение легких [34; 38; 126; 141; 155]. Результаты, полученные при вскрытии, имели решающее значение для выявления патомеханизмов смертельного COVID-19 и предоставили важную информацию для подходов к лечению. Несмотря на недавнее появление COVID-19, уже достигнут значительный прогресс в понимании этой вирусной инфекции и ее последствий, хотя следует признать, что многое еще предстоит узнать об этом новом заболевании. Этот обзор кратко обобщает современные знания о легочной патологии и патофизиологии COVID-19 и опирается на опыт авторов, полученный при вскрытии смертельных случаев COVID-19.

У большинства людей COVID-19 характеризуется гриппоподобными симптомами, вызванными самой вирусной инфекцией [33; 74; 125]. Тяжелое течение COVID-19, характеризующееся острым поражением легких (ОПЛ) и коагулопатией, чаще встречается у пожилых мужчин (соотношение мужчин и женщин 2:1 -

3:1). Средний возраст умерших пациентов, по данным вскрытий, составляет 73-81,5 года (возрастной диапазон – 31-96 лет) [8; 59; 60; 127]. Наличие сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет, ATTR-амилоидоз и ожирение, значительно повышает риск развития тяжелой формы COVID-19 [53; 58; 109; 36], где поражение легких является доминирующим признаком и основной причиной летального исхода. В основном на основе серии аутопсий, включая так называемую минимально инвазивную аутопсию с использованием посмертной трансторакальной или трансбронхиальной аутопсии [81; 144], были описаны семенные патологические признаки, а также динамика и эволюция легочных изменений, а также основные патомеханизмы. исследуются [39; 53; 146].

Патологические изменения в легких при COVID-19 можно условно разделить на четыре последовательные стадии:

Ранняя стадия (0-1 день): характеризуется отеком, повреждением клеток эпителия и воспалением капилляров и эндотелия (капиллярит/эндотелиит).

Стадия экссудативного диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) (1-7 дней): на этой стадии развивается ДАП с экссудацией.

Организирующая стадия (от 1 недели до нескольких недель): происходит организация повреждений.

Фиброзная стадия ДАП (от нескольких недель до месяцев): развивается фиброз легких как исход ДАП [10; 11; 111].

Несмотря на кажущуюся последовательность, различные проявления ДАП часто наблюдаются одновременно, что отражает неоднородность поражения легких при COVID-19 во времени и пространстве. Тяжесть поражения легких зависит от времени, прошедшего с начала заболевания, сопутствующих болезней, интенсивности лечения (включая искусственную вентиляцию легких) и наличия вторичной инфекции.

Данные о ранних изменениях в легких при COVID-19 ограничены и основаны на небольшом количестве случаев, в основном, на образцах, полученных при операциях по поводу рака легких. В этих образцах отмечались отек, повреждение и

разрастание эпителиальных клеток, слущивание альвеолярных макрофагов и воспаление капилляров. Однако, не всегда ясно, были ли эти изменения вызваны именно SARS-CoV-2 [18; 19].

В случаях с летальным исходом в ранние сроки заболевания наблюдались воспаление капилляров с преобладанием нейтрофилов, образование микротромбов в капиллярах, выраженный отек легких и признаки раннего повреждения эпителия, при этом воспаление в интерстициальной и альвеолярной ткани было незначительным. Эти изменения в микрососудах легких являются важной особенностью COVID-19 и могут приводить к снижению уровня кислорода в крови (гипоксемии) и острой сердечной недостаточности.

Макроскопическая картина:

При визуальном осмотре легкие, как правило, увеличены в размере и имеют повышенную массу из-за отека и общего переполнения кровью. На разрезах видны участки уплотнения ткани (консолидации), распределенные неравномерно. В некоторых случаях обнаруживаются кровоизлияния или зоны некроза (инфаркты), часто связанные с тромбами в кровеносных сосудах, питающих эти участки. Важно отметить, что инфаркты не всегда имеют классическую клиновидную форму, что, вероятно, связано с закупоркой множества мелких сосудов тромбами, а не с единичной эмболией. Накопление жидкости в плевральной полости (плевральный выпот) при COVID-19 встречается нечасто [17; 50].

Микроскопическая картина (гистология, экссудативная фаза ДАП):

При микроскопическом исследовании в альвеолах обнаруживается жидкость, богатая фибрином, что свидетельствует об отеке. Наблюдается увеличение количества макрофагов, иногда встречаются немногочисленные многоядерные клетки, происходящие из эпителия, но без признаков вирусных включений. Также присутствуют гиалиновые мембраны, выраженные в различной степени. Часто наблюдаются кровоизлияния в альвеолы, обычно связанные с тромбозом сосудов и/или вторичной инфекцией. Области расширенных альвеолярных ходов и спавшихся альвеол могут располагаться рядом. Эпителий показывает частые некрозы, связанные

с выраженной гиперплазией пневмоцитов 2-го типа, включая атипичную регенерацию. Общим признаком являются тромбоцитарно-фибриновые тромбы в капиллярах и мелких артериальных сосудах с редкими внутрисосудистыми мегакариоцитами [23; 132], иногда сопровождающиеся выраженным сосудистым воспалением. Важно понимать, что наличие большого количества мегакариоцитов в легких и микротромбозы не уникальны для COVID-19. Эти явления также встречаются при диффузном альвеолярном повреждении (DAD), вызванном другими причинами [23; 24; 138]. Анализ данных вскрытий показывает, что микротромбозы обнаруживаются в значительной части случаев COVID-19 (57%), а также при SARS (58%) и H1N1 (24%).

Тромбоз крупных и средних сосудов, особенно артерий, связанный с повреждением эндотелия, является характерной, но не исключительной чертой COVID-19. Кроме того, у значительной доли пациентов (до 20%) с COVID-19 наблюдается тромбоэмболия легочной артерии, возникающая из-за тромбоза глубоких вен, вызванного повышенной свертываемостью крови. Эта тромбоэмболия может быть непосредственной причиной смерти [13; 25; 26; 131]. Инфаркт легкого, по данным вскрытий, встречается в широком диапазоне случаев (от 15% до 75%) [22; 24; 91; 139].

Бронхопневмония, вызванная бактериальной или, реже, грибковой суперинфекцией, была обнаружена в 32-57% случаев в крупных исследованиях, основанных на аутопсии. Однако, до сих пор неясно, насколько часто суперинфекция является непосредственной причиной смерти.

Состав воспалительных клеток, участвующих в процессе, изучен недостаточно систематически, и результаты исследований часто противоречивы. Это, вероятно, связано с отсутствием единых стандартов в исследованиях и значительными различиями в реакции организма на инфекцию. В начальной (экссудативной) фазе заболевания в интерстициальном пространстве легких обнаруживаются CD3-позитивные лимфоциты и небольшое количество плазматических клеток. В просвете альвеол преобладают макрофаги, экспрессирующие CD68, CD163 и CD206

[27; 28; 92; 133]. Гранулоциты, как правило, участвуют в воспалении сосудов и образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек (НЭО), но их количество в альвеолах невелико, если нет суперинфекции.

Различные исследования, использующие разные методы анализа, показали, что воспалительная реакция при COVID-19 меняется со временем и в разных участках легких. Были выделены два основных типа реакции: первый, наблюдаемый на ранних стадиях заболевания, характеризуется высокой вирусной нагрузкой, активностью генов, связанных с интерфероном, и преобладанием макрофагов типа M1. Второй тип, наблюдаемый при более низкой вирусной нагрузке, более разнообразен по составу клеток и активности генов, что отражает различия в течении заболевания [6; 7; 29; 30].

Важно отметить, что описанные изменения в тканях (повреждение, ремоделирование и воспаление) не являются уникальными для COVID-19 и могут наблюдаться при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) различной природы.

В поздней фазе диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) происходят значительные структурные перестройки в легких. Эти изменения включают:

Разрастание миофибробластов в интерстиции: Клетки, способствующие фиброзу, активно размножаются между альвеолами.

Отложение коллагена в межальвеолярных перегородках: Коллаген накапливается в стенках между альвеолами, утолщая их.

Формирование рыхлых фиброзных пробок в альвеолах: Альвеолы заполняются рыхлой тканью, состоящей из фибробластов.

Развитие пристеночного фиброза: Фиброзные изменения происходят вдоль стенок альвеол.

Часто на этой стадии наблюдается бронхолегочная метаплазия, при которой клетки легких преобразуются в плоскоклеточный эпителий.

Здесь отметим, что эти три описанных паттерна могут одновременно присутствовать в разных участках легкого, а не развиваться последовательно во времени.

Эта неравномерность поражения, а также частое наличие тромбов и эмболов в легочной артерии, снижают ценность малоинвазивной аутопсии для точной диагностики.

1.3. Клинические и диагностические критерии поражения легких у больных, перенесших COVID-19

После COVID-19 многие люди по всему миру продолжают испытывать симптомы, несмотря на то, что больше не являются носителями вируса. Устранение этих долгосрочных последствий, варьирующихся от усталости и болей в теле до фиброза легких, представляет собой сложную задачу, требующую внимания в контексте продолжающейся пандемии. В этом обзоре рассматриваются основные механизмы, факторы риска, течение заболевания и варианты лечения постковидного легочного фиброза [20; 24; 35; 89; 99]. Фиброз легких представляет особенно серьезную угрозу для пожилых пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19, потребовавшую интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. К сожалению, в настоящее время не разработаны надежные и эффективные методы лечения этого осложнения.

Пожилые люди с тяжелыми симптомами коронавируса или опасными ранее существовавшими состояниями здоровья подвергаются наибольшему риску пост-COVID-фиброза (хотя термин «фиброз» применяется к необратимому заболеванию, нет единого мнения о типе «фиброзоподобных» последствий в пост-COVID-пациентов [23; 40; 97; 101], поэтому в литературе пост-COVID-фиброз может быть описан либо как организуемая пневмония, либо как интерстициальное заболевание легких, либо как просто легочный фиброз, либо как фиброзное заболевание легких.

Фиброз был клинически подтвержден у 56% пациентов с умеренными симптомами COVID и у 71% пациентов с тяжелыми симптомами через 3 месяца после выздоровления от COVID [62; 64; 96]. Аналогичные результаты были представ-

лены и в других исследованиях: фиброзные следы, видимые на КТ, были обнаружены в 40,8% (53 из 130) в ранней фазе заболевания и в 53,6% (70 из 130) в более поздней стадии [22; 24; 98]. Частота фиброза, вызванного COVID, может превышать 30%.

Несмотря на более высокую вероятность фиброза у пациентов интенсивной терапии, фиброз также был зарегистрирован у пациентов, которым не требовалась искусственная вентиляция легких. Таким образом, пост-COVID интерстициальное заболевание легких *de novo* было обнаружено в тематическом исследовании пяти пациентов, у которых либо не было симптомов, либо они имели очень легкие симптомы. У этих пациентов были симптомы одышки, прерывистого кашля и затяжной усталости через 4–8 недель после постановки диагноза COVID, что соответствовало картинам заболевания легких, наблюдаемым на КТ [125; 61; 136].

При COVID-19 повреждение легких происходит из-за прямого воздействия вируса и чрезмерной реакции иммунной системы. Легочный фиброз, как осложнение COVID-19, может быть вызван длительным воспалением, генетической предрасположенностью, возрастными изменениями или быть следствием перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Хотя фиброз часто наблюдается после ОРДС, стойкие изменения на рентгеновских снимках обычно не оказывают существенного влияния на состояние пациента и уменьшаются при использовании щадящей вентиляции легких.

По статистике, ОРДС развивается у 40% пациентов с COVID-19, причем в 20% случаев он протекает в тяжелой форме. Со временем станет ясно, насколько распространен фиброз после COVID-19, но предварительные данные показывают, что более чем у трети пациентов, выписанных из больницы после COVID-19, наблюдаются признаки фиброзных изменений в легких. ОРДС характеризуется диффузным альвеолярным повреждением, которое проходит несколько стадий: острую воспалительную (экссудативную) фазу с образованием гиалиновых мембран, организующую фазу и, наконец, фиброзную фазу. Предыдущие исследования показали, что длительность заболевания является важным фактором риска разви-

тия фиброза после ОРДС. В частности, фиброз развивался у 4% пациентов с продолжительностью болезни менее недели, у 24% - с продолжительностью от 1 до 3 недель и у 61% - с продолжительностью более 3 недель [135; 137].

Аномальный иммунный ответ, проявляющийся в виде цитокинового шторма, является потенциальным триггером и фактором прогрессирования легочного фиброза. При ОРДС воспаление приводит к повреждению эпителиальных и эндотелиальных клеток легких из-за дисрегуляции матриксных металлопротеиназ. VEGF и провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF α , также участвуют в фиброгенезе. Ключевой вопрос, остающийся без ответа, заключается в том, почему у одних пациентов происходит разрешение повреждения легких, а у других развивается прогрессирующий фиброз, характеризующийся пролиферацией фибробластов и миофибробластов и избыточным отложением коллагена.

Хотя острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) представляется значимым фактором риска развития легочного фиброза после COVID-19, имеющиеся данные свидетельствуют о гетерогенности ОРДС, ассоциированного с COVID-19, с выделением фенотипов, характеризующихся высокой и низкой эластичностью легких, что отличает его от классического ОРДС. Кроме того, радиологические признаки, выявляемые при компьютерной томографии у пациентов с COVID-19, часто не соответствуют типичной картине ОРДС. Сопутствующая коагулопатия также является важной патофизиологической особенностью. Таким образом, патогенез легочного фиброза, развивающегося после COVID-19, вероятно, отличается от такового при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) и других интерстициальных заболеваниях легких, особенно учитывая данные, указывающие на преимущественное поражение альвеолярного эпителия, а не эндотелия.

Клиническая картина.

Точная доля пациентов с COVID-19, у которых развивается фиброз легких, пока неизвестна. Однако, опыт борьбы с SARS и MERS может дать некоторое представление об этой проблеме. Исследование Zhanga и соавторов, наблюдавших за 71 пациентом с SARS в течение 15 лет, показало наличие легочных изменений на КТ у 9,4% в начале исследования, 4,6% через год и 3,2% через 15 лет. Аналогичные

результаты были получены и при изучении MERS. Наблюдение за 36 пациентами с MERS в течение примерно 43 дней выявило развитие фиброза легких у значительной части выздоравливающих, особенно у пожилых пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с тяжелым течением заболевания. КТ грудной клетки, проведенная перед выпиской, а также через две и четыре недели после нее, показала постепенное уменьшение аномалий в легких (включая зоны матового стекла, консолидации, утолщение междольковых перегородок и субплевральные линии) при последующих обследованиях. У 64,7% выписанных пациентов легочные изменения полностью исчезли через 4 недели. Это позволяет предположить, что повреждение легких при COVID-19 может быть обратимым у пациентов с нетяжелым течением заболевания. Также это указывает на благоприятный прогноз для таких пациентов и подчеркивает важность своевременного клинического вмешательства для предотвращения ухудшения состояния и развития тяжелой формы COVID-19.

Исследование, проведенное в Италии весной 2020 года, выявило высокую распространенность стойких симптомов после COVID-19. Из 143 пациентов, выписанных из больницы, лишь небольшая часть (12,6%) не испытывала никаких остаточных явлений в среднем через два месяца после начала болезни. Более половины (55%) жаловались на три или более симптома, наиболее часто встречались утомляемость, одышка, боли в суставах и груди. Значительная доля пациентов (44,1%) сообщила об ухудшении качества жизни.

У пациентов, перенесших COVID-19, даже через три месяца после выздоровления могут сохраняться нарушения функции легких. Исследование 55 таких пациентов показало, что у значительной части (39 человек) на КТ грудной клетки видны остаточные изменения. Уровень азота мочевины крови при поступлении может быть предиктором этих изменений. Наиболее часто встречающееся нарушение – снижение диффузионной способности легких, за которым следуют рестриктивные нарушения, связанные с тяжестью заболевания. Хотя частота нарушений функции легких снижается через три месяца после выписки (25,45% пациентов), они все еще присутствуют у значительной части переболевших (14 из 55). Измерение уровня D-

димера при поступлении может помочь выявить пациентов с риском развития диффузионных дефектов.

Группа риска: факторы.

1. Одним из факторов риска развития фиброза легких при COVID-19 является *пожилой возраст* [83; 96; 149; 171].

2. Вторым фактором риска является *тяжесть заболевания, в т.ч. сопутствующие заболевания*, такие как гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца, а также характерные лабораторные данные, такие как лимфопения, лейкоцитоз и повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [9; 84; 101; 173]. Уровень ЛДГ в сыворотке использовался в качестве маркера тяжести заболевания после тяжелого поражения легких. Он является показателем деструкции легочной ткани и коррелирует с риском летального исхода. По данным Всемирной организации здравоохранения, 80% случаев заражения SARS-CoV-2 протекают в легкой форме, у 14% развиваются тяжелые симптомы, а 6% переходят в критическое состояние [3; 8; 9; 72].

3. Третий фактор риска — продолжительное лечение в реанимации и длительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) связаны с негативными последствиями. Хотя тяжесть состояния пациента часто определяет время, проведенное в реанимации, ИВЛ сама по себе может повредить легкие. Это происходит из-за неправильных параметров вентиляции (давления или объема), которые вызывают воспалительную реакцию, ухудшают повреждение легких и повышают риск смерти или развития фиброза легких у выживших. Кроме того, у курильщиков риск тяжелого течения COVID-19 выше в 1,4 раза, а потребность в госпитализации в реанимацию, ИВЛ или летальный исход - в 2,4 раза выше, чем у некурящих. [21; 100; 146].

На ранних стадиях пандемии патологоанатомические исследования пациентов с COVID-19 выявили ДАД с тяжелым капиллярным застоем, микротромбозом и тромбозом артерий малого и среднего калибра, а также легочную тромбоэмболию, свидетельствующую о сосудистой дисфункции. Эти особенности могут объяснить более специфический фенотип ОРДС, наблюдаемый при ОПЛ, вызванном коронавирусом, с его диссоциацией между относительно хорошо сохранной механикой

легких и тяжестью гипоксемии, причиной которой, как предполагается, является нарушение регуляции легочного кровотока [4; 60; 152]. Таким образом, Представленное теоретическое исследование обобщает современные знания о патофизиологических механизмах, лежащих в основе взаимодействия SARS-CoV-2 с легочной паренхимой, включая каскад локальных воспалительных реакций, эндотелиальную дисфункцию и сосудистые повреждения, приводящие к развитию диффузного альвеолярного повреждения (DAD), тромбовоспалительным процессам, активации нейтрофилов, дисфункции макрофагов, иммунопатологии и инвагинальному ангиогенезу [66; 163]. Признавая динамичный и развивающийся характер исследованной патофизиологии легочного COVID-19, следует отметить, что представленная информация может быть скорректирована по мере поступления новых данных. Кроме того, многие из описанных патогенетических событий и механизмов, вероятно, не являются специфичными для COVID-19 и могут быть обнаружены при остром повреждении легких (ОПЛ) различной этиологии, включая другие вирусные инфекции. В патогенезе легочных осложнений при COVID-19 сам вирус является важным фактором. Связывание вирусного S-белка с клетками легких вызывает снижение экспрессии ACE2, что само по себе провоцирует острое повреждение легких (ALI). Это приводит к дисбалансу в ренин-ангиотензиновой системе, а именно к избытку ангиотензина II, который увеличивает проницаемость легочных сосудов. Повреждение сосудистой сети легких, будь то напрямую вирусной инфекцией эндотелия или опосредованно иммунным ответом с активацией тромбоцитарных процессов, является ключевым звеном в развитии COVID-19. Результатом является формирование микротромбов в альвеолярных капиллярах и тромбоз легочных артерий и артериол.

Гиперактивация врожденного иммунитета.

Предполагается, что вирусиндуцированная гиперактивация врожденного иммунитета на уровне респираторных мембран играет важную роль в так называемом гипервоспалительном ОРДС [64]. Врожденный иммунитет против SARS-CoV-2 активируется распознаванием вирусных компонентов (PAMP) рецепторами PRR (например, TLR3, TLR7, TLR8) на клетках дыхательных путей и иммунных клетках

[65]. Это приводит к воспалению в легких, опосредованному интерферонами I типа (IFN) и интерферон-стимулированными генами (ISG), особенно на ранних стадиях инфекции. Нарушение ответа IFN I типа, по-видимому, связано с тяжестью COVID-19, но это выходит за рамки данного обзора [66; 67; 145]. Этот ответ может дополнительно способствовать повреждению эпителия и эндотелия, как описано в обзоре [68], например, путем негативного воздействия на контакты клеточной адгезии, особенно на VE-кадгерин, что приводит к «ослаблению» связей между эндотелиальными клетками [69], что приводит к повышенной проницаемости сосудов — ключевой признак экссудативного ОРДС. Действительно, отек легких и капилляростаз являются наиболее часто наблюдаемыми микроскопическими изменениями при COVID-19, а CDH5 (кодирующий VE-кадгерин) входит в число генов с подавленной активностью при COVID-19. Кроме того, нарушается способность пневмоцитов поглощать избыток жидкости из альвеолярного пространства за счет активного транспорта натрия, что приводит к отеку. Отек способствует образованию гиалиновых мембран и дисфункции сурфактанта при экссудативном ДАП, за которым обычно следует гиперплазия пневмоцитов 2 типа, инициирующая пролиферативную фазу ДАП. Поражение пневмоцитов вирусом SARS-CoV-2 не только повреждает эти клетки, но и нарушает их способность производить сурфактант. Эта двойная проблема может быть ключом к пониманию связи между повреждением легких, вызванным коронавирусом (DAD), и антифосфолипидным синдромом, который иногда встречается у пациентов с COVID-19 [75; 76]. Более того, это может пролить свет на то, как повреждение легких (ALI) напрямую связано с проблемами свертываемости крови.

Эндотелиальное и сосудистое повреждение.

COVID-19 вызывает серьезное повреждение эндотелия (внутренней выстилки сосудов), что подтверждается многочисленными данными. При повреждении эндотелиальных клеток высвобождаются факторы свертывания крови (VIII, фактор фон Виллебранда) и ангиопоэтин-2 (Ang-2). Ang-2, в свою очередь, блоки-

рует защитные механизмы Ang-1 (противовоспалительное, антикоагулянтное и антиапоптотическое действие), усугубляет повреждение легких и повышает проницаемость сосудов, что связано с тяжестью COVID-19.

У пациентов с COVID-19 наблюдается повышенный уровень фактора фон Виллебранда [81], что может приводить к образованию микротромбов и, возможно, объясняет более высокую распространенность тяжелых форм COVID-19 у людей с группой крови А (у них изначально выше уровень фактора фон Виллебранда) [12; 82; 73], поскольку известно, что уровни vWF быть выше у таких людей. Как следствие повреждения эндотелия, у пациентов с COVID-19 часто повышены уровни фибриногена и D-димеров [12; 82; 73], а также наблюдаются тромботические осложнения. Поврежденные эндотелиальные клетки теряют способность поддерживать нормальную антитромботическую функцию, включая выработку веществ, препятствующих свертыванию крови [4; 63]. Интересно, что генетическая предрасположенность к повышенной выработке оксида азота (NO) эндотелием связана с более низкой смертностью от COVID-19 [84].

Вместо антитромботической защиты, поврежденный эндотелий начинает активно вырабатывать вещества, способствующие свертыванию крови (тромбоксан, антиплазмин, ингибитор активатора плазминогена-1) [1; 85].

Таким образом, обширный тромбоз легочных сосудов является характерной чертой COVID-19, независимо от прямого воздействия вируса на эндотелиальные клетки. Этот тромбоз нарушает нормальный газообмен в легких, способствуя развитию острого повреждения легких (ОПЛ) и "счастливой гипоксии" (низкий уровень кислорода в крови без выраженных симптомов) [86]. Углекислый газ (CO₂) легче диффундирует через ткани, чем кислород (O₂), и его транспорт в крови менее нарушен при COVID-19.

Система комплемента, по-видимому, играет важную роль в патогенезе COVID-19. В легких пациентов наблюдается отложение компонентов комплемента в межалвеолярных перегородках, сопровождающееся инфильтрацией нейтрофилами [65; 146; 158]. Предполагается, что комплемент-опосредованная микроангиопатия может быть одним из механизмов повреждения легких, учитывая ее связь с

ОПЛ при SARS-CoV и с ОРДС в целом [88; 89]. Активация комплемента способствует увеличению проницаемости легочных капилляров, что приводит к отеку легких, рекрутированию иммунных клеток и усилению воспаления. Любопытно, что, хотя ингибитор комплемента SERPING1 активируется при COVID-19, экспрессия генов, кодирующих компоненты комплемента C1QA, C1QB, C2 и C3, возрастает на поздних стадиях заболевания, когда вирусная нагрузка снижается [21; 30]. Генерируемый C5a является мощным хемотаксическим агентом, который приводит к привлечению нейтрофилов и повышению проницаемости сосудов при ОПЛ [90]. Таким образом, патогенез летального исхода COVID-19 характеризуется самоподдерживающимся процессом тромбовоспаления, который связывает повреждение эндотелия альвеолярно-капиллярной сети и других сосудов легких с ДПА, тромботической микроангиопатией, тромбозом артерий малого и среднего калибра и наличием воспалительных очагов. клетки [91]. Последние, особенно нейтрофилы, играют ключевую роль в дальнейшем (сопутствующем) повреждении, высвобождая несколько токсичных медиаторов [70], таких как активные формы кислорода, и генерируя NET [92]. Эти NET, состоящие из ДНК и цитруллинированных гистонов, обладают антимикробным действием и, как обнаружено, вызывают тяжелое повреждение тканей, коагулопатию и дисфункцию барьера при ОРДС в целом [93] и при ОПЛ, индуцированном SARS-CoV-2, в частности [1; 94]. Обнаружено, что один из маркеров NET (нейтрофильных внеклеточных ловушек), а именно МПО-ДНК, тесно связан с рядом неблагоприятных исходов при COVID-19. В частности, его повышенный уровень коррелирует с увеличением числа нейтрофилов (что является важным показателем тяжести заболевания), ухудшением газообмена в легких (снижение PaO_2/FiO_2) [72; 95], необходимостью в искусственной вентиляции легких и повышенным риском летального исхода. Исследования также показали, что нарушение регуляции NETosis может приводить к иммунотромбозу при других респираторных вирусных инфекциях [93]. Это происходит из-за того, что NETosis способствует активации свертывающей системы крови в эндотелиальных клетках [96] и препятствует нормальному функционированию ингибиторов свертывания.

В совокупности эти данные свидетельствуют о ключевой роли повреждения сосудов в развитии острого повреждения легких (ОПЛ) и других органных поражений, связанных с COVID-19. Эта концепция подтверждается многочисленными исследованиями.

Пандемия COVID-19 продемонстрировала, насколько важно проводить гистопатологические исследования тканей, особенно в рамках клинических вскрытий, для понимания механизмов развития и причин смерти при новых заболеваниях. В связи с масштабами пандемии были приложены значительные усилия для получения максимального объема информации из исследований, проводимых в результате патологоанатомических исследований умерших от COVID-19. Международные совместные сети и реестры вскрытий нацелены на ускорение сбора и распространения знаний об этом новом заболевании. Лучшее понимание патофизиологии, в которую исследование на основе тканей может внести существенный вклад, как подчеркивается в этом обзоре, имеет первостепенное значение для улучшения терапии и прогноза пациентов с тяжелой формой COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и общая характеристика больных

Для решения поставленных диссертационных задач в исследовании, которое проводилось как лонгитудинальное в течение 2022-2024 годов, были проанализированы общие тенденции и составляющие проблемы возникновения и течения тяжелой пневмонии ковид-ассоциированной у больных в реанимационном и терапевтическом отделениях клинических больниц г. Белгород, которые являются клиническими базами кафедры факультетской терапии.

Программа исследования была разработана с учетом основных положений Хельсинской декларации по биоэтике и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утв. Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Проведенное исследование было полностью добровольным. Предварительно было получено одобрение (протокол № 6 от 19.10.2022 г.) заседания Этического комитета медицинского института НИУ «БелГУ». Все участники подписали письменное информированное согласие при регистрации.

Исследование проходило в три этапа (рис. 2.1). На первом этапе исследования был проведен скрининг больных, поступивших в ОРИТ и терапевтическое отделение с диагнозом «ПКА», верификация диагноза, оценка анамнестических данных, клинико-функционального статуса, лабораторных показателей на момент госпитализации (визит 1) ($n = 123$). На этом же этапе исключались больные с другой патологией, имитирующей ПКА, и больные, не отвечающие критериям включения ($n = 25$).

Скрининг прошли пациенты с крайне тяжелым течением пневмонии COVID-19 из реанимационного отделения ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» (РО) – 1 группа пациентов (46 человек) и больные с тяжелым течением пневмонии терапевтического отделения этой же больницы (ТО) – 2 группа (77 человек). Из них 65 (52,85%) пациентов было мужского пола и 58 (47,15%) – женского пола с $p >$

0,05 между группами, средний возраст составил $67,36 \pm 18,17$ лет. Надо отметить, что терапевтическое отделение в период пандемии было перепрофилировано в отделение для больных ковид-инфекцией.

Контрольную группу исследования составили 20 клинически практически здоровых некурящих лиц, из них 12 (60%) мужчин и 8 (40%) женщин, средний возраст $53,71 \pm 6,26$ лет. Основные и контрольная группы были статистически сравнимыми по возрасту и полу пациентов – $p > 0,05$ при всех сравнениях между группами (табл. 2.1).

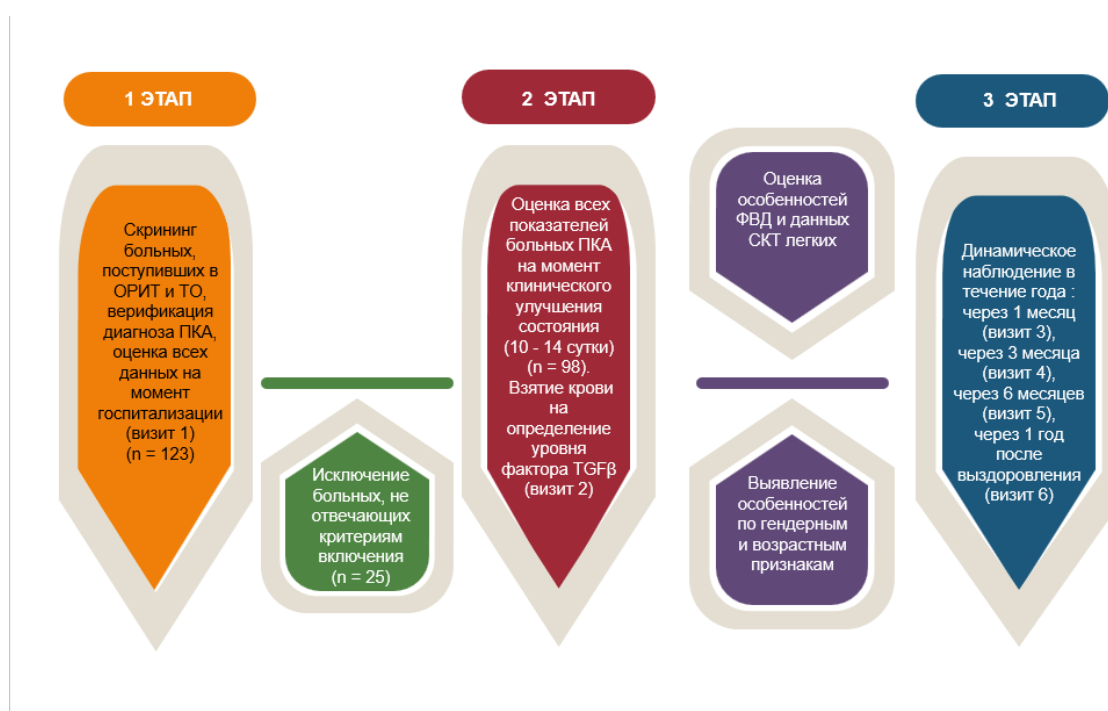


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

По результатам проведения анализа клинико-функционального статуса, анамнестических данных, лабораторных показателей из исследования было исключено 25 больных, не соответствующих критериям включения/исключения.

Критериями включения в основной этап исследования были:

- возраст больных ПКА от 23 до 80 лет;
- инфекция SARS-COV2, подтвержденная лабораторно с помощью полимеразной цепной реакции;
- поражение легких, диагностированное с помощью клинической оценки и

компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения;

В критерии исключения из исследования входили:

- письменный или устный отказ больного принять участие в исследовании;
- отсутствие статистически значимых данных в пользу диагноза ПКА;
- наличие острой патологии сердечно-сосудистой системы (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения), желудочно-кишечного тракта (острый живот, острая печеночная недостаточность), мочевыделительной системы (острая почечная недостаточность) и декомпенсация любой тяжелой сопутствующей патологии, которые могли бы повлиять на статистически значимые различия полученных результатов исследования;
- онкологическая патология;
- признаки хронической сопутствующей патологии других органов и систем тяжелой степени или в стадии декомпенсации;
- кифосколиоз;
- раннее перенесенные травмы грудной клетки;
- ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30$), недостаточный вес ($\text{ИМТ} < 18,5$);
- наличие какой-либо подтвержденной патологии, имеющей в своей клинической картине или осложнениях признаки нарушения ФВД.

Однако, несмотря на то, что все больные поступали в больницу с диагнозом пневмония тяжелого течения и имели изменения на КТ ОГК, у 25 из 123 пациентов (20,3%) (средний возраст – $61,7 \pm 14,9$ лет, мужчин – 16, женщин – 9) диагноз не отвечал критериям включения. После дальнейшего дифференциально-диагностического анализа и проведения дополнительных лабораторных и дополнительных инструментальных исследований у этих пациентов была исключена пневмония и верифицированы такие диагнозы как: острый инфаркт миокарда (в 8 случаях – 7,8%), туберкулез легких (в 2 случаях – 1,9%), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (в 5 случаях – 4,8%), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) тяжелой степени (в 8 в случаях – 6,5%), новообразование легких (в 2 случаях – 1,9%), то есть таких состояний, которые в определенной степени имитировали ПКА во время первичного обращения больных.

Таким образом, на втором этапе исследования на 10 сутки от начала заболевания, после предварительной верификации и уточнения диагноза и проверки пациентов в соответствии с критериями включения/исключения, в дальнейшее исследование было включено 98 пациентов (79,7% от всех наблюдавшихся больных) в возрасте $66,54 \pm 11,21$ лет со статистически значимым диагнозом «Пневмония ковид-ассоциированная».

На третьем этапе научной работы, согласно дизайну исследования, проводилось динамическое наблюдение за состоянием пациентов через 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год после выздоровления. В ходе данных визитов проводилось повторное спирометрическое и КТ исследование органов грудной полости с последующей оценкой полученных данных (визиты 2, 3, 4, 5, 6). После этого, на основании проанализированных данных и сделанных выводов, были разработаны рекомендации по прогнозированию развития возможных отдаленных последствий у больных ПКА.

Течение пневмонии ПКА верифицировали в соответствии с клиническим протоколом лечения больных новой коронавирусной инфекцией [1; 5; 16; 36; 38], критериев тяжести и терапии COVID-19, составленных на основании Временных методических рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версии 16-18 (18.08.2022-26.10.2023 гг.) и оценки тяжести состояния по шкале SMRT-CO, выраженную в баллах [15].

Тяжелое течение COVID-19 устанавливали при наличии следующих основных критериев:

- ЧДД > 30 /мин.
- $SpO_2 \leq 93\%$.
- $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст.
- Снижение уровня сознания, ажитация.
- Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час).
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения.

- Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л.
- qSOFA > 2 балла.

Критерии крайне тяжелого течения:

- Стойкая фебрильная лихорадка.
- ОРДС.
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких).
- Септический шок.
- Полиорганная недостаточность.
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

Сформированная на втором этапе основная группа исследования состояла из 98 пациентов (79,67% от всех наблюдавшихся больных на первом этапе), отвечающих требованиям включения в исследование и прошедших все осмотры и обследование поэтапно. Нарушения ФВД имели статистически значимые различия и чаще выявлялись у пациентов мужского пола – 58,2% (n=57) против 41,8% (n=41) женского пола ($\chi^2=5,472$; $p=0,02$) (рис. 2.2).

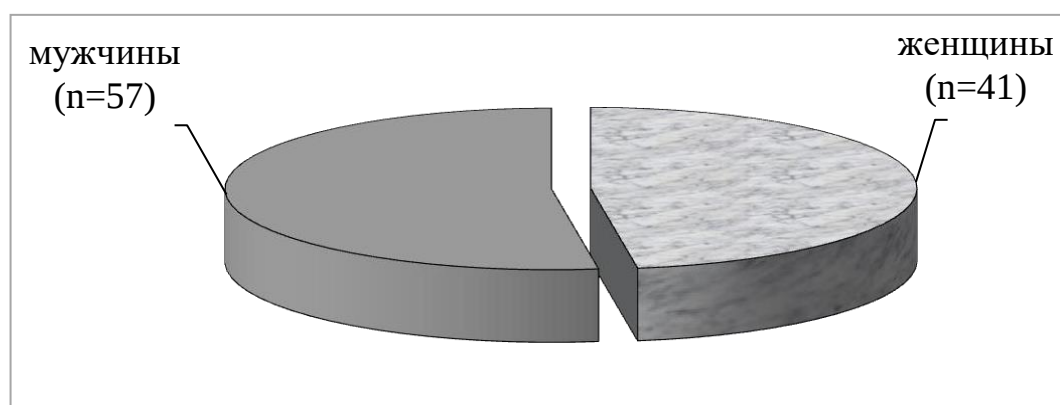


Рисунок 2.2 - Гендерная структура больных ПКА

Большинство обследованных больных было в возрасте от 30 до 60 лет (56,1%), а каждый третий пациент – старше 60 лет (30,6%) (рис. 2.3). Полученное гендерно-возрастное распределение совпадает с современными литературными

данными и указывает на более тяжелое течение заболевания у лиц старших возрастов.

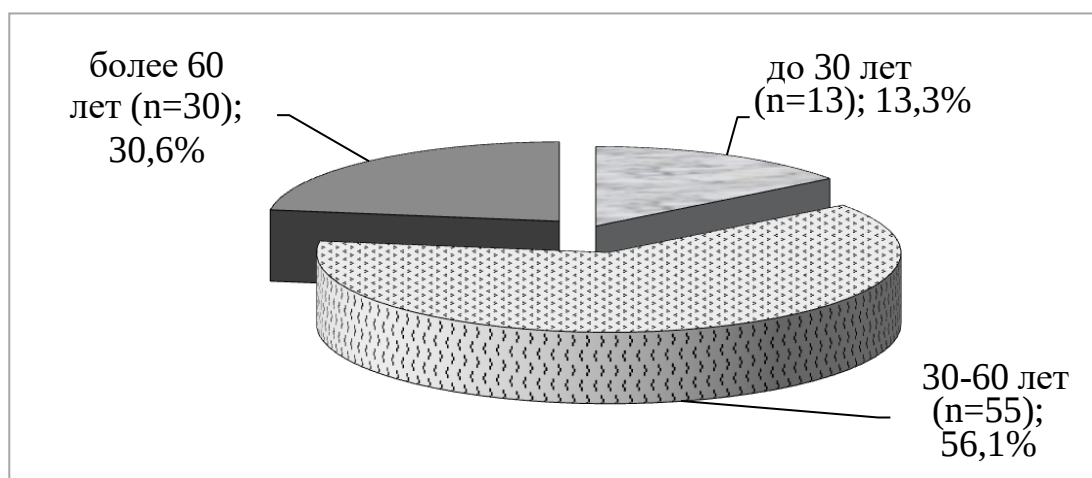


Рисунок 2.3 - Возрастная структура больных ПКА

Учитывая общеизвестные особенности течения ПКА [5], детальный анализ проводился в группах, выделенных по гендерному признаку (две группы: мужчины и женщины) и возрастному признаку (три группы: до 30 лет, 30-60 лет и старше 60 лет) (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель		Основная группа (n = 98)	Контрольная группа (n = 20)	р между группами
Возраст, годы (M±s)		66,5±11,2	63,3 ± 6,8	t = 2,22; p = 0,741
Пол (абс./%)	мужчины	57 / 58,2 %	12 / 60 %	$\chi^2 = 0,023$; p = 0,880
	женщины	41 / 41,8 %	8 / 40 %	

Примечание. р – уровень значимости различий между группами по критерию χ^2 или t-критерию Стьюдента для несвязанных выборок.

Таким образом, было обследовано 98 больных ПКА для выявления возможного среднесрочного и долгосрочного остаточного повреждения легких.

После полученных прогностических уравнений была проведена их проверка

на репрезентативной группе лиц (45 больных), которые также лечились в стационаре по поводу ПКА, но в более поздний период. Группа была отобрана с учетом репрезентативности с исследуемыми ранее больными.

2.2. Методы обследования больных и статистическая обработка результатов исследования

Выбор общего комплекса методов исследования полностью определялся поставленными целями и задачами диссертационной работы.

Первый этап исследования включал верификацию диагноза, оценку анамнестических, физикальных, лабораторных данных всех больных ПКА в первые сутки стационарного лечения до назначения антибактериальной терапии (АБТ) (визит 1). У всех пациентов регистрировали следующие параметры: пол, возраст, дата заболевания, дата обращения за медицинской помощью, дата поступления в стационар, профиль отделения при поступлении в стационар (терапевтический, ОРИТ), диагнозы (при направлении, при госпитализации, основной клинический, сопутствующий клинический).

Комплекс методов исследования включал клинический осмотр с тщательным физикальным исследованием, расчетом индекса массы тела (ИМТ), оценки тяжести течения и прогноза по современным шкалам; проведением рутинных клинических лабораторных исследований крови, мочи, общего анализа мокроты, биохимического исследования крови, глюкозы крови натощак.

У всех больных был положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARSCoV-2 с применением иммунохроматографического анализа.

Основные инструментальные методы исследования включали компьютерную томограмму органов грудной полости (КТ ОГК), пульсоксиметрию, электрокардиографию, определение наличия и выраженности вентиляционных нарушений

с помощью метода компьютерной спирометрии при первой возможности при отсутствии противопоказаний.

Диагностику и формулировку диагноза проводили в соответствии с действующими методическими рекомендациями Российского респираторного общества «Диагностика, профилактика, лечение и реабилитация вирусного поражения легких при SARS COV-2 инфекции» под редакцией С.Н. Авдеева, А.Г. Малявина [17].

На втором этапе исследований (визит 2) у всех пациентов определяли уровни фактора TGF β и СРБ, в отсутствие лихорадки проводили спирометрию (на 7-10 сутки). Спирометрия в первые дни поступления не делалась из-за тяжести состояния пациентов, проводилась после улучшения самочувствия.

На третьем этапе проводилось динамическое наблюдение за состоянием больных через 1 месяц после выздоровления (визит 3), через 3 месяца (визит 4), через 6 месяцев (визит 5), через 1 год после выздоровления (визит 6) (табл. 2.2).

Таблица 2.2 - Алгоритм обследования и динамического наблюдения больных

Диагностический метод	Этап исследования					
	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4	визит 5	визит 6
Физикальное обследование	+	+	+	+	+	+
КТ ОГК	+	—	+/-	+	+/-	+
Пульсоксиметрия	+	+	+	+	+/-	+/-
Опрос	—	+	+	+	+	+
Общий и биохимический анализы крови	+	+/-	+	+/-	—	—
Спирометрия	—	+	+	+	+	+
Определение сывороточных уровней TGF β и СРБ	+/-	+	+	—	—	—

Общеклинические методы исследования.

Общеклинические исследования — это вид клинических и лабораторных ис-

следований, предоставляющих информацию, которая в большинстве случаев помогает установить характер и направленность патологического процесса, а также позволяет оценить эффективность проводимого лечения. Общеклинические методы исследования включали получение следующей информации:

1. Сбор жалоб больного ПКА:

- наличие лихорадки с указанием отображения цифрового уровня повышения температуры в градусах °C, ее продолжительность (в днях);
- кашель (наличие, характер, степень выраженности, длительность);
- одышка (наличие, характер, степень выраженности, длительность);
- боль в грудной клетке (наличие, степень выраженности, длительность);
- слабость (наличие, степень выраженности, длительность).

2. Сбор анамнеза у больного ПКА:

- уточнение информации о начале и развитии заболевания, с обязательным определением максимально точного срока начала заболевания;
- наличие симптомов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ);
- продолжительность периода самолечения;
- сроки и причины первичного обращения за медицинской помощью;
- предварительный прием антибиотиков по поводу пневмонии, ассоциированной с COVID-19 и за последние 3 месяца по поводу других причин;
- наличие других легочных заболеваний и недавно перенесенных ОРВИ;
- наличие перенесенных пневмоний в прошлом;
- курение (количество сигарет в сутки, стаж курения);
- наличие других вредных привычек (алкоголь и т.д.);
- наличие другой хронической или острой сопутствующей патологии;
- подробный аллергологический анамнез.

3. Данные объективного физикального обследования:

- общий обзор с оценкой сознания по шкале Глазго;
- оценка тяжести состояния по шкале SMRT-CO, выраженную в баллах [14; 15]. Данная шкала была использована для комплексной оценки тяжести состояния

и определения риска развития потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах. Согласно ее общепринятой трактовке очень низкий уровень риска соответствовал «0» баллам, низкий риск – «1» баллу, средний риск – «2» баллам, высокий риск – «3» баллам, очень высокий – «4» и более; набранное количество баллов также определяло место госпитализации;

- комплексное системное обследование с оценкой физикальных данных пальпации, перкуссии и аускультации;

- подсчет частоты дыхательных движений (ЧДД) за 1 минуту, частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение артериального давления (АД).

4. Оценка результатов лабораторных методов исследования, как и тесты на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) или антигена SARSCoV-2 с применением иммунохроматографического анализа.

5. Результаты инструментальных методов обследования:

- КТ ОГК не менее чем в двух проекциях и в дальнейшем в динамике;
- электрокардиография, при необходимости эхокардиография;
- пульсоксиметрия (определение сатурации кислорода – SaO_2 , %) – неинвазивное измерение процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови; исследование проводилось обязательно всем больным пульсоксиметром B.Well MED 320 в покое в положении сидя или лежа (у крайне тяжелых больных); наложение периферического датчика выполнялось на указательный палец больного без лишнего давления; фиксация результата проводилась путем выбора данных, полученных после проведения нескольких (трех) измерений на различных пальцевых фалангах (для исключения нарушения микроциркуляции).

Методы измерения антропометрических данных.

Всем пациентам (n=123) измеряли рост (в метрах) и массу тела (в килограммах). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле 2.1:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

При этом согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ нормальной массе тела соответствовал ИМТ 18,5-24,9 кг/м², избыточный – 25-29,9 кг/м², ожирению – 30 и выше кг/м² [18].

Методики специальных лабораторных исследований.

Все специальные исследования крови проводились на базе ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода», ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород.

Согласно поставленной цели и задачам проводилось измерение уровней С-реактивного белка (СРБ) и трансформирующего фактора роста β (TGF β) в сыворотке крови больных ПКА.

Для оценки выраженности системного воспаления определяли сывороточный уровень СРБ иммунотурбодиметрическим методом с помощью стандартизированного набора жидких реагентов Erba Lachema-CRP (Erba Lachema, Чешская Республика) с использованием автоматического анализатора Cobas E411 (Roche Diagnostics GmbH). В основе метода определения уровня СРБ лежит взаимодействие СРБ со специфическими антителами с образованием иммунных комплексов, преципитация которых фиксировалась автоматическим анализатором; для данного исследования соответственно проводился забор 2 мл венозной крови пациента, больного ПКА, в стандартизированную пробирку для забора образцов или пробирку с фильтрующим гелем, доставлявшуюся в лабораторию диагностического центра ОГКУЗ «Противотуберкулезный диспансер», г. Белгород не позднее чем через 1 час с момента в специальном термобоксе, после чего для проведения дальнейшего исследования использовали сыворотку крови.

Определение уровня фактора TGF β проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью прибора «Имуноферментный анализатор EL x 808» с использованием набора реагентов DRG TGF β 1 ELISA EIA-1864. Забор 2 мл венозной крови для исследования пациента, больного ПКА, проводился утром натощак в течение первых двух суток госпитализации и на 10 сутки госпитализации в стандартизированную пробирку для забора образцов, которая доставлялась в лабораторию

диагностического центра не позднее чем через 1 час с момента взятия в специальном термобоксе, после чего для дальнейшего проведения исследования использовали сыворотку крови.

Методика исследования функции внешнего дыхания.

Для оценки нарушений ФВД всем пациентам проводилось спирографическое исследование при нахождении в стационаре и в дальнейшем в процессе динамического наблюдения. Анализ полученных данных спирографического обследования проводился согласно требованиям международных стандартов и рекомендаций отечественных ученых [79; 128]. Основными параметрами для оценки были: измерение уровня форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) в процентах от требуемой величины (% треб.) с расчетом соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ по абсолютным значениям показателей. Критерии нарушений функции легких, основанные на российских методических рекомендациях по спирометрии 2023 года, были следующими: норма = как ФЖЕЛ, так и соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ находились в пределах нормы; обструктивный паттерн = отношение ОФВ1/ФЖЕЛ было $<70\%$ от нормального прогнозируемого значения, а ОФВ1 было $<80\%$ от нормального прогнозируемого значения; рестриктивный паттерн = снижение ЖЕЛ <3 литров и/или ФЖЕЛ $<80\%$ при нормальных значениях ОФВ1/ЖЕЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ [146; 17; 19].

Исследования ФВД проводили методом компьютерной спирометрии с использованием аппарата Master Screen Body/Diff (Jager, Германия) утром, натощак, до начала использования (или включения в терапию) препаратов, которые могут обладать способностью влиять на ФВД, путем фиксирования графической петли «поток – объем», определение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), соотношение объема форсированного выдоха за 1 секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ). На основании оценки полученных в ходе исследования данных заключали наличие и выраженность изменений функции легких (табл. 2.3), при необходимости проводили фармакологическую пробу на обратимость при выявлении обструктивных изменений ФВД [21; 45].

Таблица 2.3 - Значение показателей вентиляционной функции легких для оценки степени тяжести нарушений

Показатели	Норма	Изменения		
		умеренные	значительные	резкие
ФЖЕЛ, % от должного уровня	≥ 80	79-60	59-51	< 50
ОФВ ₁ , % от должного уровня	> 80	79-60	59-41	< 40
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % от должного уровня	≥ 75	74-60	59-41	< 40

Методика проведения опроса.

Для получения информации об оценке больными своего состояния, а также возможности отследить изменение этих данных больными в динамике, всем пациентам, включенным в исследование, было предложено ответить на простые вопросы относительно определения выраженности того или иного проявления (жалобы) по 5-ти бальной шкале (1 – очень плохо, 5 – очень хорошо).

Основные проявления/симптомы для оценки были выбраны исходя из наиболее часто указанных пациентами жалоб.

Получение и интерпретация КТ-изображений грудной клетки.

Для первоначального обследования и всех последующих обследований участники проходили КТ грудной клетки без усиления с помощью сканера SOMATOM Perspective или SOMATOM Spirit (Siemens Healthineers). Изображения были получены, когда участники задерживали дыхание сразу после полного вдоха, а сканирование выполнялось от уровня верхнего входа в грудную клетку до нижнего уровня реберно-диафрагмального угла. Коллимационная ширина детектора составляла $64 \times 0,6$ мм, напряжение трубки 120 кВ. Ток трубки регулировался автоматической системой контроля экспозиции (CARE Dose 4D; Siemens Healthineers). Все последующие КТ были реконструированы с толщиной среза 1 мм и интервалом 1 мм. Изображения были реконструированы с использованием легоч-

ного ядра(окна) В70s и медиастинального ядра(окна) I31s, а размер матрицы составлял 512×512 . Первоначальные КТ грудной клетки для каждого участника были получены при поступлении.

Все КТ-изображения были рандомизированы и независимо оценены тремя рентгенологами (HS, JG, YF, с 32-летним, 14-летним и 15-летним опытом работы в торакальной радиологии соответственно), которые не имели никакой другой информации. Любые разногласия разрешались путем обсуждения и консенсуса. Признаки КТ ОГК были определены глоссарием Общества Флейшнера (18). Преобладающий паттерн КТ ОГК был отнесен к категории GGO, консолидации или ретикуляции, когда одно из этих трех нарушений легких составляло наибольшую долю от общих нарушений легких. Результаты КТ ОГК, указывающие на ИЛА, включали GGO или ретикулярные аномалии, деформацию легких, тракционные бронхоэктазы, сотовые структуры и неэмфизематозные кисты легких (12). Фиброзные ИЛА характеризовались наличием архитектурных искажений с тракционными бронхоэктазами и/или сотовыми образованиями, тогда как нефиброзные ИЛА определялись как GGO или ретикулярные аномалии. Полуколичественная оценка КТ ОГК (19) была присвоена на основе пораженной области в каждой из пяти долей легких следующим образом: 0 — отсутствие поражения; 1 - участие менее 5%; 2 – вовлеченность 5–25%; 3 – вовлеченность 26–49%; 4 – вовлеченность 50–75%; и 5 — участие более 75%. Общий балл тяжести КТ ОГК рассчитывался путем суммирования индивидуальных долевого баллов, возможные баллы варьировались от 0 до 25.

Методы статистической обработки результатов.

Статистическая обработка данных исследований производилась с использованием лицензионной программы STATISTICA v.10.0 (серийный номер AGAR 909 E415822FA).

Проверку соответствия распределения количественных данных нормальному закону проводили по критерию Колмогорова-Смирнова (K-S) с поправкой Лиллиефорса. Основные статистические характеристики представлены в виде количества наблюдений (n), среднего арифметического (M), стандартной погрешности сред-

него (m), 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ) в случаях нормального закона распределения данных или медианы (Me) и квартилей [LQ ; UQ] – в других случаях; относительных величин (%), уровня статистической значимости (p).

Сравнение статистических характеристик в разных группах и в динамике наблюдения проводилось с использованием параметрических и непараметрических критериев: проверка равенства дисперсий – по критериям Фишера (F) и Левена (L); оценка вероятности отличий средних для несвязанных выборок – по критериям Стьюдента (t) и Манна-Уитни (U), для связанных – по критерию Вилкоксона (W); множественное сравнение – по однофакторному дисперсионному анализу ANOVA и Краскела-Уоллиса ($KW-H$) и использованию поправки Бонферрони; вероятность отличий относительных показателей – по критерию Хи-квадрат Пирсона (2), в том числе с поправкой Йетса, и критерию Мак-Немара (McNemar) при повторных измерениях.

Для оценки взаимосвязи между признаками выполнялся корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (RS). Также рассчитывалась точечная бисериальная корреляция как обычный коэффициент корреляции Пирсона, но при этом одна из переменных была дихотомической (бинарной, т.е. принимала только два значения, например, "да/нет", "мужской/женский"), а другая - непрерывной.

Для решения задачи прогнозирования нарушений на КТ ОГК через 6 месяцев и 12 месяцев использовались:

- ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic), реализуемый в программе MedCalc v. 9.6.4.0 для оценки дискриминационной значимости значений показателей, отобранных для прогнозирования. Данные ROC анализа представляли как среднее значение площади под ROC-кривой (AUC - Area Under Curve), построенной по показателям чувствительности (ЧТ) и специфичности (СП), так и на границе 95% доверительного интервала (95% ДИ). Точкой разграничения считалось значение, более близкое к идеальной точке, где специфичность и чувствительность стре-

мятся к 1 и близки по значениям между собой. Чем выше AUC, тем большую прогностическую (диагностическую) ценность имеет тест.

- теорема Байеса и последовательный (секвенциальный) анализ А. Вальда для вычисления весовых прогностических коэффициентов (ПК) для каждого фактора с расчетом информационной меры Кульбака (I) по формуле 2.2:

$$I = 10 \lg (f_1 / f_2) \times 0,5 \times (f_1 - f_2), \quad (2.2)$$

где I – информативность показателя для прогноза;

f_1, f_2 – относительная частота регистрации показателя в группах с наличием (f_1) и отсутствием (f_2) нарушений на КТ ОГК;

- метод логистической регрессии для определения пороговых значений индикаторов:

$$p = \exp(z)/(1+\exp(z)), \quad z=b_0+b_1 \times (\Sigma \text{ ПК}), \quad (2.3)$$

где p – теоретическая вероятность формирования фиброзных изменений по КТ ОГК в отдаленном периоде (через 6 месяцев, 12 месяцев);

(Σ ПК) – сумма баллов у конкретного пациента;

b_0, b_1 – рассчитанные коэффициенты регрессии.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ КОВИД-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

3.1 Гендерно-возрастные особенности распространенности и протекания ковид-ассоциированной пневмонии

Как было указано в Главе 2, количество мужчин и женщин в основной группе больных ПКА было статистически сравнимым ($p > 0,05$), однако средний возраст мужчин составил $70,80 \pm 8,35$ года против $54,10 \pm 17,12$ года у женщин, соответственно ($t=5,08$; $p<0,001$).

Сравнительный анализ показателей в соответствующих группах больных ПКА 1 и 2 группы показал, что госпитализированные в ОРИТ и ТО пациенты не различались по возрасту, полу, ИМТ, курению (табл. 3.1).

Таблица 3.1 - Общая характеристика больных с ПКА 1 и 2 групп ($M \pm m$ или абс./%)

Показатель		1 группа (n = 58)	2 группа (n = 40)	p между группами
Возраст, годы		$61,4 \pm 15,8$	$55,2 \pm 20,1$	$t = 1,79$; $p = 0,076$
Пол	мужчины женщины	34 / 58,6 % 24 / 41,4 %	23 / 57,5% 17 / 42,5%	$\chi^2 = 0,012$; $p > 0,05$
ИМТ, кг/м ²		$26,90 \pm 0,73$	$26,20 \pm 0,81$	$t = 0,58$; $p > 0,05$
Количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением		36/ 62,1 %	27 / 67,5%	$\chi^2 = 0,304$; $p > 0,05$
Количество курящих пациентов		17 / 29,3 %	9 / 22,5 %	$\chi^2 = 0,563$; $p > 0,05$

Примечание. p – уровень значимости различий между группами по критерию χ^2 или t-критерию Стьюдента для несвязанных выборок.

Как известно, по литературным данным, тяжесть течения и последствия ПКА

также зависят от сроков госпитализации и своевременности оказания квалифицированной медицинской помощи. То есть, это следует понимать так, что чем длиннее промежуток между фактическим началом первых проявлений заболевания ПКА и началом оказания квалифицированной медицинской помощи, тем выше риск более тяжелого течения заболевания и развития осложнений последнего [139].

По полученным нами данным анамнеза заболевания и анализу прицельных вопросов при проведении анкетирования больных, установлено, что пациенты основной группы были госпитализированы в сроки от 1 до 28 дней с момента начала заболевания. В среднем продолжительность заболевания до госпитализации составляла $7,0 \pm 0,5$ суток, в том числе в 1 группе – $6,20 \pm 0,55$ суток, во 2 – $7,50 \pm 0,70$ суток ($p > 0,05$) (табл. 3.2). При поступлении в стационар состояние всех больных ПКА соответствовало тяжелому.

Таблица 3.2 - Сроки госпитализации больных с ПКА.

Показатель	1 группа (n = 58)	2 группа (n = 40)	p между группами
Продолжительность заболевания до госпитализации, дни ($M \pm m$)	$6,2 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,7$	$t = 1,35$; $p > 0,05$
Продолжительность госпитализации, дни ($M \pm m$)	$13,9 \pm 0,97$	$9,90 \pm 0,62$	$t = 3,67$; $p < 0,001$
Пребывание во ОРИТ, дни ($Me [LQ; UQ]$)	3 [2; 5]	–	$U=0,0$; $p<0,001$

Примечание: p – уровень значимости различий между группами по t-критерию Стьюдента или U-критерием Манна-Уитни для несвязанных выборок

По нашим данным в первые 3 дня заболевания было госпитализировано 15 (15,3%) больных, на 4-7 день – 49 (50,0%) больных, на 8-13 день – 19 (19,4%), в срок более 2 недель от возникновения первых симптомов заболевания – 15 (15,3%) пациентов (рис. 3.1). При этом 11 (11,2%) пациентов сомневались в сроке начала заболевания и назвали ориентировочные сроки с разбегом в 3-4 суток. Статистически значимых различий между распределениями пациентов из различных клинических групп (1-й и 2-й) по продолжительности заболевания до госпитализации не

было ($\chi^2=3,25$; $p > 0,05$). Следует отметить, что подавляющее большинство пациентов (более 70%) занимались самолечением по советам знакомых или фармацевтов и именно поэтому не обращались за квалифицированной помощью.

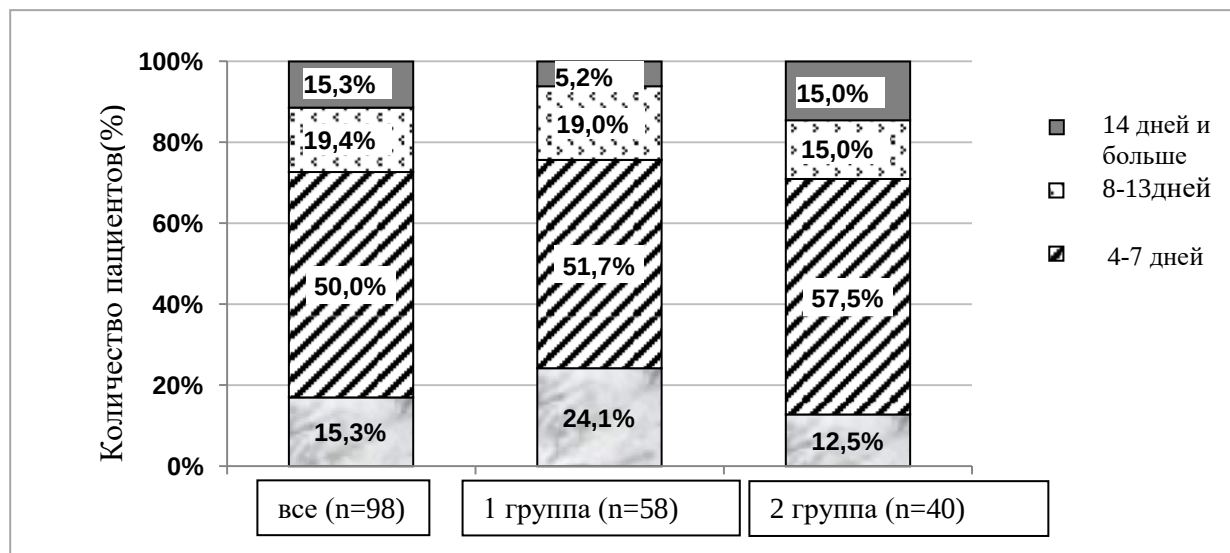


Рисунок 3.1 - Распределение больных ПКА в зависимости от продолжительности сроков заболевания до первичного обращения за квалифицированной медицинской помощью

Все больные поступали в стационар в ургентном порядке. При анализе направлений больных в стационар оказалось, что преобладали направления бригад скорой медицинской помощи $n = 82$ (93,2% случаев) над направлениями от семейного врача или самообращением, что может дополнительно свидетельствовать о тяжести состояния больных во время госпитализации.

При анализе данных по сезонности заболеваемости ПКА, выявлена зависимость тяжести ПКА от сезона госпитализации ($r_s = -0,223$; $p < 0,05$). Установлено, что наиболее неблагоприятный сезон года в плане максимального уровня госпитализации с ПКА у пациентов 1 группы наблюдался в январе (21,2%), феврале (18,2%) и марте (21,2%), минимальный – летом и осенью (по одному случаю). Пациенты 2-й группы имели максимальное количество госпитализации по поводу ПКА в декабре (20,0%) и феврале (20,0%) (рис. 3.2). То есть, наиболее высокий уровень общей заболеваемости ПКА за 2 года наблюдения приходился на общий

постэпидемиологический период.

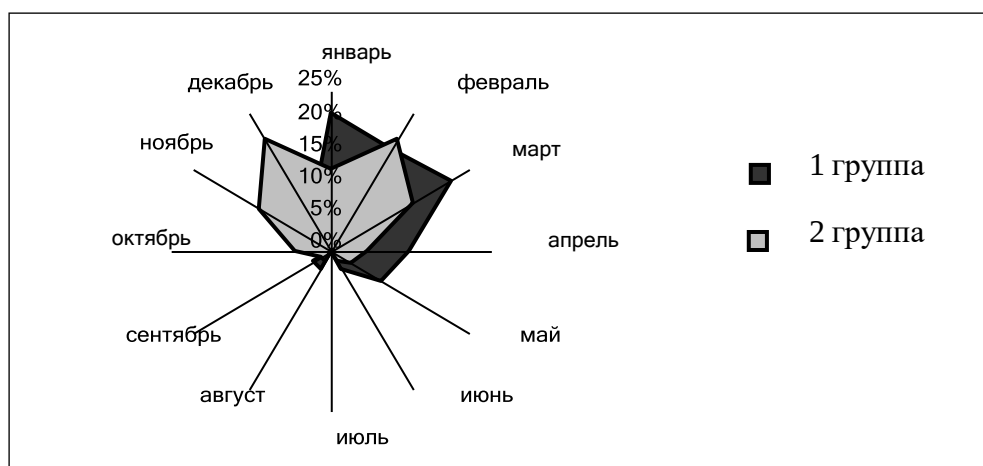


Рисунок 3.2 - Сезонность госпитализации больных ПКА в зависимости от клинической группы течения заболевания

По результатам анализа общей продолжительности лечения оказалось, что средний срок продолжительности госпитализации составлял $10,3 \pm 0,6$ дней. Причем пациенты 1 группы находились в больнице в среднем на 4 дня дольше ($13,9 \pm 0,97$ дней), чем больные 2 группы $9,9 \pm 0,7$ дней ($t=3,67$; $p<0,001$) (табл. 3.2). Средний срок пребывания в ОРИТ пациентов 1 группы составил $3,0 [2,0; 5,0]$ сут.

Была также обнаружена зависимость сезонности госпитализации от пола (рис. 3.3). Максимальный уровень госпитализации среди мужчин наблюдался в январе ($19,0\%$), в то время как женщины чаще госпитализировались в декабре и феврале ($21,7\%$).

При сравнении статистически значимых показателей (табл. 3.3) была выявлена прямая корреляция между тяжестью течения заболевания (и, как следствие, необходимостью более длительной госпитализации в ОРИТ) и полом (рис. 3.4).

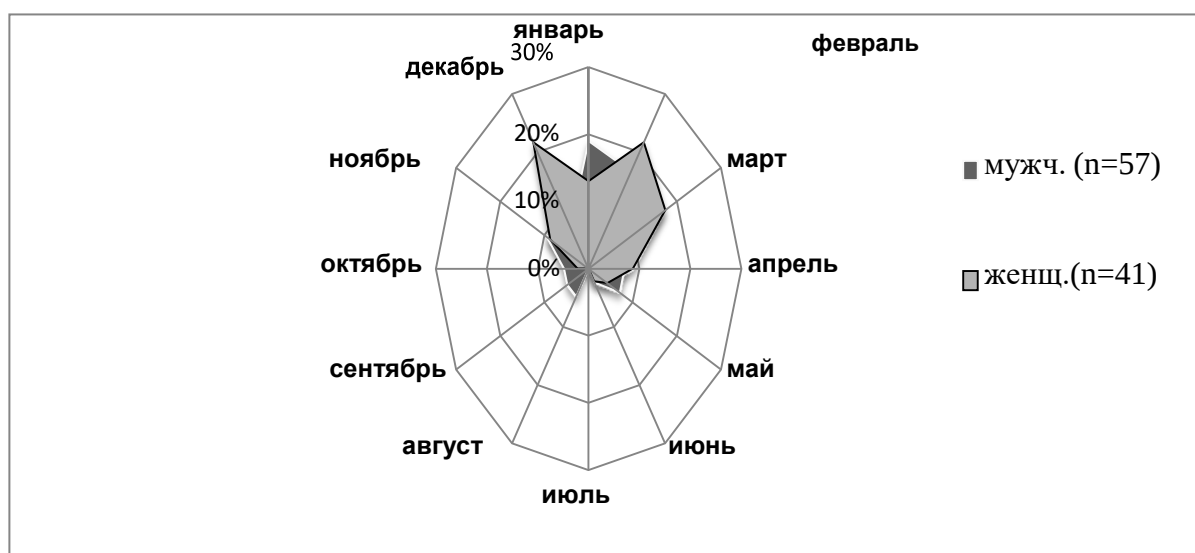


Рисунок 3.3 - Сезонность госпитализации больных с ПКА разного пола

Таблица 3.3 - Общая характеристика и сроки госпитализации больных с ПКА с учетом возраста и пола

Показатель	Пол		Возрастные группы		
	мужчины (n = 57)	женщины (n = 41)	1	2	3
			до 30 лет (n = 13)	от 30 до 60 лет (n = 55)	более 60 лет (n = 30)
ИМТ, кг/м ² (M±m)	26,6 ± 0,7	26,3 ± 0,9	21,5 ± 1,0 ^{2,3}	27,3 ± 0,7 ¹	27,1 ± 0,9 ¹
Количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением (абс./%)	36 / 62,1%	20 / 50,0%	2 / 15,4% ^{2,3}	36 / 65,5% ¹	18 / 60,0% ¹
Количество курящих пациентов (абс./%)	18 / 31,6%	8 / 19,5%*	2 / 15,4% ^{2,3}	17 / 30,9% ¹	7 / 23,3% ¹
Продолжительность заболевания до госпитализации, дни (M±m)	7,1 ± 0,8	6,9 ± 0,6	5,2 ± 0,6 ²	7,7 ± 0,6 ¹	6,4 ± 1,2
Продолжительность госпитализации, дни (M±m)	11,7 ± 0,8	11,0 ± 0,8	10,6 ± 1,1	10,9 ± 0,8	13,0 ± 1,0
Пребывание в ОРИТ (абс./%);	34 / 59,7 % 4 [3; 6]	24 / 58,5 % 2 [1; 2,5]*	23,1 % ^{2,3} 2 [1,5; 2] ^{2,3}	36,4 % ¹ 3 [1,7; 6,5]	50,0% ¹ 4 [3,2; 4,8] ¹

продолжительность в днях Me [LQ; UQ])					
Количество баллов по шкале SMRT- CO	$2,9 \pm 0,8$	$2,0 \pm 1,1^*$	$2,1 \pm 0,5^3$	$2,4 \pm 0,3$	$3,2 \pm 0,7^{1,2}$

Примечания: 1. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой мужчин;

2. ^{1,2,3} – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей возрастной группой.

Согласно полученным данным, мужчины чаще нуждались в продолжительной госпитализации во ОРИТ, что в свою очередь косвенно подтверждается статистически значимо высоким баллом по шкале SMRT-CO. Средний балл по шкале SMRT-CO в группе мужчин равнялся $2,9 \pm 0,8$ балла против $2,0 \pm 1,1$ балла у женщин ($t=4,46$; $p < 0,001$). Кроме того, средняя продолжительность пребывания мужчин в ОРИТ статистически значимо превышала таковую у женщин – 4 [3; 6] дня против 2 [1; 2,5] дней ($U=677,5$; $p < 0,05$) (табл. 3.3).

Анализируя антропометрические данные, отметим, что более половины больных ПКА в группе 30-60 лет имели избыточную массу тела или ожирение – 65,5 % и 60,0 % пациентов в группе старше 60 лет против 15,4 % в группе до 30 лет ($\chi^2=10,7$ и $\chi^2=11,2$; $p < 0,001$). Пациенты старшей возрастной группы (более 60 лет) дольше находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению с группой пациентов до 30 лет – 4 [3,2; 4,8] дня против 2 [1,5; 2] дней ($U=83,5$; $p < 0,05$).

Таким образом, обобщая полученные данные обнаружено, что заболеваемость ПКА имеет свою сезонность, выходящую за рамки общепринятых сроков максимальной заболеваемости, ее пик приходится и на постэпидемиологический период. Кроме того, следует отметить зависимость сезонных пиков заболеваемости ПКА от пола.

Кроме этого, мы можем обобщить, что ПКА протекает более тяжело у мужчин, особенно старшей возрастной группы, что ведет к более частой необходимости длительной госпитализации таких пациентов в ОРИТ. Срок необходимости продолжительности пребывания мужчин в ОРИТ статистически значимо превышает аналогичный у пациенток женского пола.

3.2 Особенности клинического течения ковид-ассоциированной пневмонии

Согласно актуальным современным научным представлениям, высокая заболеваемость и летальность при ПКА связаны с возможными изменениями основных клинических проявлений заболевания и его способностью протекать под масками других заболеваний, что в свою очередь дополнительно затрудняет диагностику ПКА, чем косвенно затягивает возможность предоставления специализированной и точно направленной программы. Именно поэтому необходимо определение клинических особенностей ПКА. Для этого были проанализированы основные клинические показатели, их распространенность и наличие отличий в зависимости от различных факторов в начале заболевания, а также их динамика в процессе лечения.

Анализируя полученные данные, отметим, что наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на одышку $n = 57$ (58,2%) и кашель $n = 77$ (78,6%) с отделением мокроты $n = 61$ (62,2%) или без нее $n = 37$ (37,7 %), а также слабость $n = 72$ (73,5 %), боль в грудной клетке $n = 59$ (60,2 %), снижение аппетита $n = 53$ (54,1 %), что полностью совпадает с литературными данными. Все вышеуказанные жалобы, кроме одышки, были характерны для пациентов всех поло-возрастных групп (рис. 3.5, 3.6).

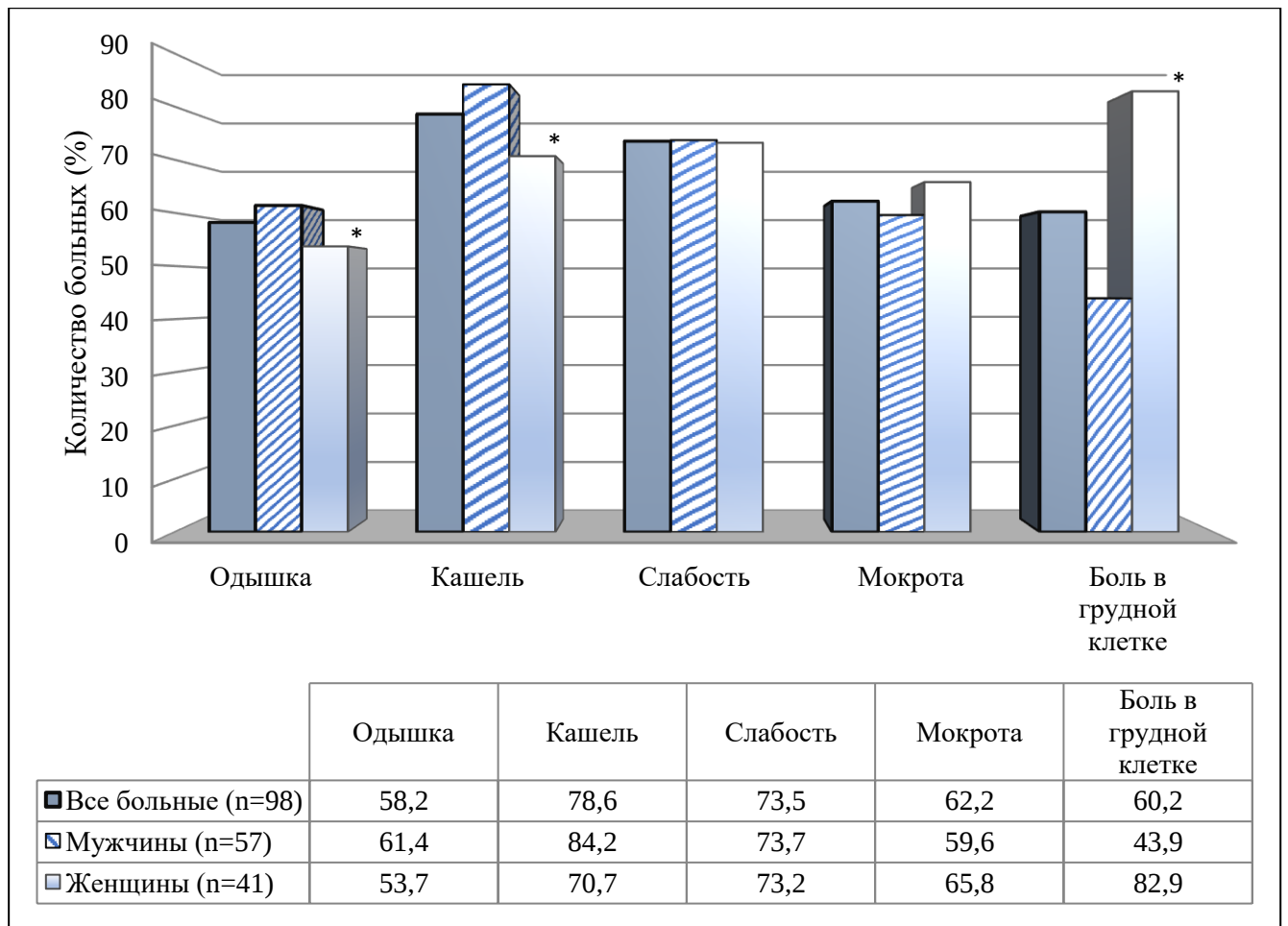


Рисунок 3.5 - Частота основных клинических симптомов ПКА в зависимости от пола больных. Примечание. * – $p<0,01$ по сравнению с группой мужчин

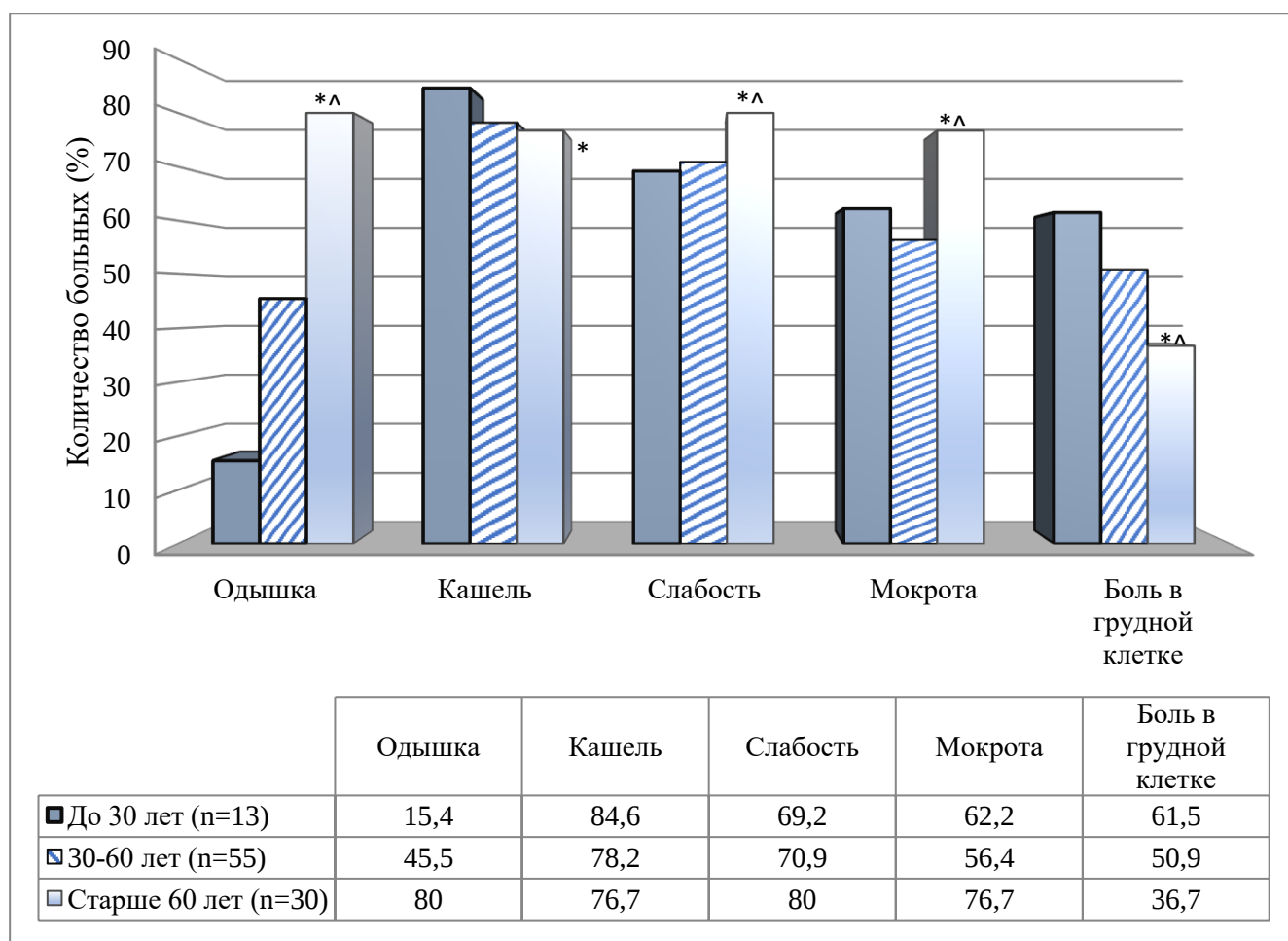


Рисунок 3.6 - Частота основных клинических симптомов ПКА в зависимости от возраста больных. Примечания: 1. * – $p < 0,05$ по сравнению с группой до 30 лет; 2. ^ – $p < 0,05$ по сравнению с группой 30-60 лет

Одышка статистически значимо ($\chi^2 = 7,65$; $p < 0,01$) чаще встречалась у пациентов мужского пола (64,9%), чем женского (48,8%), а также у пациентов ПКА до 30 лет (15,4%; $\chi^2 = 13,3$; $p < 0,001$) и 30 – 60 лет (45,5%; $\chi^2 = 7,06$; $p < 0,01$). Даже на фоне проведенной терапии процент наличия одышки у мужчин имел статистические различия и оставался выше, составляя 56,1% против 24,4% у женщин ($\chi^2 = 9,82$; $p < 0,05$).

Следует также отметить наличие прямой корреляционной связи между мужским полом и степенью выраженности дыхательной недостаточности (ДН) ($r_s = 0,369$; $p < 0,001$), что в свою очередь дополнительно подтверждается статистически значимой взаимосвязью между мужским полом и ЧДД ($r_s = 0,259$; $p < 0,05$), а также сатурацией ($r_s = -0,301$; $p < 0,01$) (рис. 3.4). В частности, ДН III степени имели 36,8 % мужчин и только 17,1% женщин ($\chi^2 = 4,57$; $p = 0,042$) (табл. 3.4). ЧДД за 1

мин. равнялась $24,0 \pm 0,6$ у мужчин против $22,1 \pm 0,4$ у женщин ($t = 2,67$; $p < 0,01$), а уровень сатурации соответственно составил $88,7 \pm 1,0$ % против $90,0 \pm 0,8$ % ($t=2,48$; $p<0,05$).

Отмечается обратная корреляционная связь между уровнем сатурации и возрастом больных – $r_s = -0,277$ ($p < 0,01$). Самый низкий уровень показателя насыщения крови кислородом имели пациенты старше 60 лет ($84,5 \pm 1,6$ %) по сравнению с больными ПКА до 30 лет ($91,2 \pm 0,9$ %; $t = 2,08$; $p < 0,05$) и группы пациентов 30-60 лет ($89,3 \pm 0,7$ %; $t=2,48$; $p<0,05$). Эта связь подтверждена и результатами дисперсионного анализа ANOVA ($F=3,28$; $p<0,05$).

Таблица 3.4 - Клинико-анамнестические характеристики больных ПКА разного пола и возраста ($M \pm m$ или абс./%)

Показатель		Пол		Возрастная группа		
		мужской (n = 57)	женский (n = 41)	до 30 лет (n = 13)	от 30 до 60 лет (n = 55)	более 60 лет (n = 30)
ЧДД, за 1 мин.		$24,0 \pm 0,6$	$22,1 \pm 0,4^*$	$22,4 \pm 0,62$	$22,9 \pm 0,50$	$23,4 \pm 0,73$
Температура тела, °C		$38,3 \pm 0,1$	$37,9 \pm 0,1$	$38,2 \pm 0,2$	$38,2 \pm 0,1$	$37,9 \pm 0,2$
Длительность лихорадки, дни		$3,83 \pm 0,44$	$3,05 \pm 0,28$	$2,85 \pm 0,36$	$3,94 \pm 0,36^3$	$2,24 \pm 0,33^2$
Сатурация, %		$88,7 \pm 1,0$	$90,0 \pm 0,8^*$	$91,2 \pm 0,9^3$	$89,3 \pm 0,7^3$	$84,5 \pm 1,6^{1,2}$
ЧСС, уд./ мин.		$100,7 \pm 2,3$	$94,3 \pm 1,8^*$	$102,4 \pm 4,1$	$96,6 \pm 1,8$	$96,3 \pm 3,2$
ДН	II ст.	36 / 63,2%	34 / 82,9%*	9 / 69,2%	35 / 61,8%	16 / 53,3%
	III ст.	21 / 36,8%	7 / 17,1%*	—	20 / 36,4% ¹	14 / 46,7% ¹

Примечания: 1. – * – $p < 0,05$ по сравнению с группой мужчин;

2. – 1,2,3 – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей возрастной группой.

Повышение температуры тела наблюдалось у большинства больных ПКА (97,9%). Однако следует отметить, что при почти одинаковой продолжительности периода лихорадки (табл. 3.4), у женщин чаще отмечалась субфебрильная температура (41,5 %), тогда как у больных мужского пола – фебрильная лихорадка (78,9 %). Для 40,0 % всех больных ПКА старше 60 лет была характерна нормальная или

субфебрильная температура тела и наименьший период продолжительности лихорадки в стационаре – $2,24 \pm 0,33$ дня.

Анализ жалоб и лабораторных показателей в динамике лечения у больных ПКА разных обследуемых групп (табл. 3.5) показал, что пациенты 1 группы имели статистически значимые различия и чаще жаловались на одышку, как на момент госпитализации (70,7% против 40,0 % больных 2 группы; $\chi^2 = 9,16$; $p=0,003$), так и через 10 суток от начала лечения (32,8% против 12,5%; $\chi^2=5,25$; $p=0,031$).

Другой ведущей жалобой было наличие кашля. Но если в начале заболевания процент жалоб на наличие кашля был сравним в обеих группах (84,5 % против 70,0 %; $\chi^2 = 2,95$; $p = 0,132$), то через 10 суток от начала лечения кашель сохранился у 75,9% и 50,0% пациентов 1 и 2 групп соответственно ($\chi^2 = 6,99$; $p=0,010$). Это также подтверждается наличием прямой корреляционной связи между выраженностью кашля и тяжестью течения заболевания и, как следствие, более длительным сроком госпитализации ($r_s=0,246$; $p<0,05$).

Лихорадка на момент госпитализации отмечалась у большинства пациентов обеих групп (98,3% и 97,5%), однако у больных 1 группы она сопровождалась повышением температуры до фебрильных цифр и пиретических значений (72,4%), продолжаясь в среднем ($10,4 \pm 2,8$) дней. Для больных 2 группы была характерна субфебрильная лихорадка (40,0%) с продолжительностью ($6,2 \pm 2,9$) дня ($t=7,14$; $p<0,05$). При этом более значительное повышение температуры отмечалось у молодых пациентов ($r_s = -0,21$, $p < 0,05$).

Таблица 3.5 - Динамика жалоб и данных обследования больных разных клинических групп течения ПКА (абс./% или $M \pm m$)

Показатель	1 группа (n = 58)		2 группа (n = 40)	
	исходно	через 10 дней	исходно	через 10 дней
Одышка	41 / 70,7 %	19 / 32,8 % *	16 / 40,0 % ##	5 / 12,5 % * #
Общая слабость	42 / 72,4 %	19 / 32,8% *	30 / 75,0 %	8 / 20,0 % ***
Кашель	49 / 84,5 %	44 / 75,9 %	28 / 70,0 %	20 / 50,0 % #

Продолжение таблицы 3.5				
Показатель	1 группа (n = 58)		2 группа (n = 40)	
	исходно	через 10 дней	исходно	через 10 дней
Мокрота:	35 / 60,3 %	28 / 48,3 %	26 / 65,0 %	15 / 37,5 % *
слизистая	14 / 24,1 %	18 / 31,0 %	14 / 35,0 %	10 / 25,0 %
с прожилками крови	21 / 36,2 %	10 / 17,2 % *	12 / 30,0 %	5 / 12,5 % **
Боль в грудной клетке	34 / 58,6 %	12 / 20,7 % *	25 / 62,5 %	4 / 10,0 % ****
Лихорадка	57 / 98,3 %	—***	39 / 97,5 %	—***
Средняя температура тела, °С	38,3 ± 0,1	36,7 ± 0,1 ***	38,0 ± 0,1	36,5 ± 0,1 ***
Длительность лихорадки, дни	4,2 ± 0,5	—***	2,9 ± 0,3 #	—***
Сатурация, %	86,9 ± 1,1	92,3 ± 0,4 ***	89,8 ± 0,3 ###	93,7±0,1*** ###
ЧСС, уд./мин.	104,5 ± 2,4	82,1 ± 1,3 ***	93,1 ± 1,7 ###	80,2 ± 0,8 ***

Примечания: 1. * – $p < 0,05$; 2. ** – $p < 0,01$; 3. *** – $p < 0,001$ в группе по сравнению с исходным уровнем; 4. # – $p < 0,05$; 5. ## – $p < 0,01$; 6. ### – $p < 0,001$ по сравнению с 1 группой в соответствующий период наблюдения.

При анализе полученных результатов данных пульсоксиметрии наблюдалась тенденция к более низким результатам показателя у больных 1 группы по сравнению с группой 2 (см. табл. 3.5) как до, так и после лечения ($p < 0,001$). Впрочем, следует обратить внимание на тот факт, что у части больных 1 группы чаще наблюдались гемодинамические расстройства, которые могли стать причиной ошибочных слишком низких результатов. В частности, установлено, что большинство больных 1 группы имели сниженное АД на фоне увеличенной частоты сердечных сокращений (ЧСС): систолическое АД ≤ 115 мм рт. ст. имели 51,7% пациентов 1 группы против 30,0% в группе 2 ($\chi^2 = 28,51$; $p < 0,0001$), ЧСС ≥ 100 уд./мин. – 72,4% против 30,0% пациентов соответственно ($\chi^2 = 15,8$; $p < 0,001$). Причем наблюдалась прямая корреляционная связь между ЧСС и температурой тела ($r_s = 0,329$; $p < 0,01$) и обратная – между уровнем систолического АД и ЧДД ($r_s = -0,307$; $p < 0,01$), что указывает на развитие выраженного общеинтоксикационного состояния у этой категории больных.

В динамике наблюдения на фоне лечения в обеих клинических группах отмечался регресс основной клинической симптоматики заболевания (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$), за исключением жалоб на кашель, сохранившийся у 75,9% пациентов 1 группы и 50,0% – 2 группы ($\chi^2 = 6,99$; $p = 0,010$ между группами). У пациентов, перед выпиской из стационара отмечалось существенное ($p < 0,001$) снижение ЧДД (на 23,6% и 9,4% в 1 и 2 группах) и ЧСС (на 21,4% и 13,9%), улучшение сатурации (на 10,8% и 2,0%). В начале исследования оценка больными своего состояния по 5-ти бальной шкале (1 – очень плохо, 5 – очень хорошо) составляла в среднем $(1,5 \pm 0,36)$ балла и $(1,7 \pm 0,41)$ балла соответственно в 1 и 2 группах ($t = 2,49$; $p < 0,05$ между группами). В динамике наблюдения на фоне лечения отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение состояния и повышение уровня оценки больными его тяжести до $(3,86 \pm 1,1)$ и $(3,91 \pm 0,9)$ баллов, соответственно по группам ($t = 0,25$; $p > 0,05$ между группами).

3.3. Особенности лабораторных показателей у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией

В период поступления в стационар достаточно ожидаемо у большинства больных ПКА отмечалась лейкопения $n = 57$ (58,2 %), ускоренная СОЭ $n = 72$ (73,5 %), лимфоцитоз $n = 73$ (74,5 %). При этом не было отмечено статистически значимой зависимости показателей гемограммы от пола и возраста больных (табл. 3.6).

Результаты сравнения исследуемых показателей крови у больных с тяжелым течением ПКА подтвердили наличие прямой взаимозависимости между ними, что косвенно подтверждается наличием корреляции между количеством баллов по шкале SMRT-СО и содержанием лейкоцитов в крови – $r_s = -0,280$ ($p < 0,01$), процентом лимфоцитов – $r_s = 0,538$ ($p < 0,001$), СОЭ – $r_s = 0,388$ ($p < 0,001$). К моменту госпитализации лейкопения определялась у 72,4 % больных 1 группы и у 45,0 % во 2 группе ($\chi^2 = 7,49$; $p < 0,05$), ускорение СОЭ – у 98,2 % и 60,0 % больных, соответственно по группам ($\chi^2 = 24,19$; $p < 0,001$), лимфоцитоз – у 91,4% и 55,0% больных ($\chi^2 = 17,44$; $p = 0,00006$).

Таблица 3.6 - Показатели крови у больных ПКА разного пола и возраста в начале исследования ($M \pm m$)

Показатели	Пол		Возрастная группа		
	мужской (n = 57)	женский (n = 41)	до 30 лет (n = 13)	от 30 до 60 лет (n = 55)	более 60 лет (n = 30)
Лейкоциты, $10^9 \times \text{г/л}$	$3,1 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,6$	$3,7 \pm 1,2$	$3,1 \pm 0,6$	$3,0 \pm 1,1$
Лимфоциты, %	$40,6 \pm 2,4$	$41,1 \pm 2,2$	$39,8 \pm 2,7$	$41,7 \pm 2,1$	$42,9 \pm 2,2$
СОЭ, мм/час	$33,7 \pm 3,30$	$36,6 \pm 3,57$	$34,0 \pm 6,40$	$35,7 \pm 3,07$	$34,8 \pm 5,35$

Примечание. При всех сравнениях между группами $p > 0,05$.

Таблица 3.7 - Динамика показателей крови у больных обследуемых групп ($M \pm m$)

Показатели	1 группа (n = 58)		2 группа (n = 40)	
	исходно	через 10 дней	исходно	через 10 дней
Лейкоциты, $10^9 \times \text{г/л}$	$3,0 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,5^{\#}$	$4,4 \pm 0,2^{*** \#\#}$
Лимфоциты, %	$43,4 \pm 1,7$	$40,8 \pm 0,9^{***}$	$41,0 \pm 0,7^{\#\#}$	$38,6 \pm 0,5^{*** \#\#}$
СОЭ, мм/час	$46,9 \pm 3,39$	$41,3 \pm 3,1$	$28,3 \pm 2,97^{\#\#}$	$27,4 \pm 2,2^{\#\#}$

Примечания: 1. $*$ – $p < 0,05$; 2. $**$ – $p < 0,01$; 3. $***$ – $p < 0,001$ в группе по сравнению с начальным уровнем; 4. $\#$ – $p < 0,05$; 5. $\#\#$ – $p < 0,01$; 6. $\#\#\#$ – $p < 0,001$ по сравнению с 1 группой в соответствующий период наблюдения.

В динамике наблюдения на фоне лечения отмечался общий регресс изменений в крови больных ПКА, наиболее выраженный у пациентов 2 группы (табл. 3.7). Через 10 суток от начала терапии лейкопения сохранилась у 43,1% больных 1 группы против 22,5% во 2 группе ($\chi^2 = 4,43$; $p < 0,05$), а лимфоцитоз – у 56,9% против 22,5% больных, соответственно ($\chi^2 = 11,44$; $p = 0,0008$) (рис. 3.7).

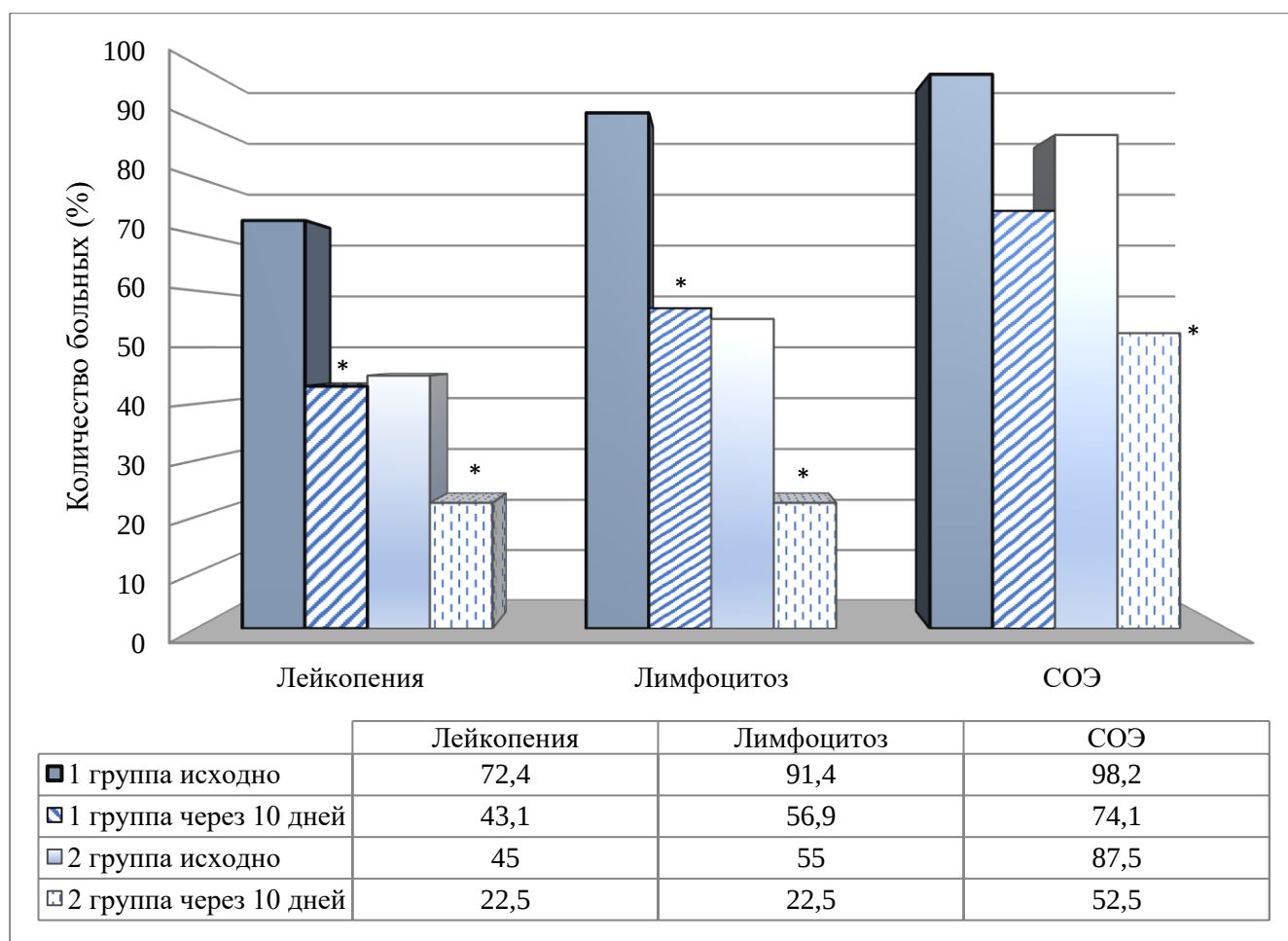


Рисунок 3.7 - Изменения в гемограмме у больных ПКА обследуемых групп в зависимости от периода наблюдения. Примечания: 1. * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

При иммуноферментном исследовании маркеров воспалительного процесса крови, анализ уровня С-реактивного белка (СРБ), как одного из наиболее чувствительных и ранних индикаторов воспаления, в крови больных ПКА показал его зависимость от тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии. По полученным нами данным, на момент госпитализации больных ПКА уровень СРБ в плазме крови превышал 10 мг/л у 18,4% ($n = 18$), выше 50 мг/л - у 4,1% ($n = 4$), а выше 100 мг/л – у 77,5% больных ($n = 76$) больных ПКА. При этом при пневмонии тяжелого течения у больных 1 группы исследования 62,1% ($n = 36$) пациентов имели уровень СРБ свыше 100 мг/л, а средний показатель по группе составил 155,0 [52,0; 260] мг/л (табл. 3.8). Уровень СРБ свыше 100 мг/л у пациентов 2 группы исследования составили 52,5% ($n = 21$) и средний показатель по группе составлял 20,1

[8,4; 57,2] мг/л ($p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой наблюдения).

Таблица 3.8 - Динамика уровня С-реактивного белка (мг/л) у больных разных клинических групп течения ПКА (Ме [LQ; UQ])

Группа	Период наблюдения		p между периодами*
	исходно	через 10 дней	
1 группа (n = 58)	155,0 [52,0; 260]	25,4 [10,0; 76,1]	T = 0,0; $p < 0,001$
2 группа (n = 40)	120,1 [88,4; 157,2]	18,0 [8,2; 37,0]	T = 2,0; $p < 0,001$
p ₁ между группами**	U = 353,5; $p < 0,001$	U = 680,5; $p < 0,05$	

Примечания: 1. * – по критерию Вилкоксона (T); 2. ** – по критерию Манна-Уитни (U).

Наличие тесной взаимосвязи между тяжестью течения ПКА и уровнем СРБ на ранних стадиях заболевания подтверждают и данные корреляционного анализа: коэффициент корреляции между уровнем СРБ и оценкой состояния больного по шкале SMRT-СО равнялся $r_s = 0,554$ ($p < 0,001$) потребностью длительной госпитализации в ОРИТ – $r_s = 0,512$ ($p < 0,001$). Статистически значимые корреляционные связи слабой и умеренной силы выявлены между уровнем СРБ и основными лабораторными показателями воспалительного процесса в легких: количеством лейкоцитов в общем анализе крови – $r_s = -0,424$ ($p < 0,001$), процентом лимфоцитов 0,488 ($p < 0,001$), СОЭ – $r_s = 0,469$ ($p < 0,001$), гипертермией (лихорадкой) – $r_s = 0,304$ ($p < 0,01$), степенью ДН – $r_s = 0,324$ ($p < 0,01$) ЧДД – $r_s = 0,374$ ($p < 0,001$).

Следует отметить, что уровни СРБ в острую фазу заболевания статистически значимо не зависели от возраста пациентов (по критерию Краскела-Уоллиса $H=3,75$; 0,05) (табл. 3.9), а высокие значения показателей у мужчин по сравнению с пациентками женского пола (72,4 [22,7; 257] мг/л против 25,0 [8,3; 87,1] мг/л при $p < 0,01$) можно объяснить более тяжелым течением ПКА у мужчин. Это подтверждает и отсутствие статистически значимых различий между средними уровнями СРБ у мужчин и женщин 1 группы наблюдения – 168,0 [67,0; 298] мг/л и 115,7 [23,8; 255,5] мг/л ($U=90,0$; $p > 0,05$)).

Таблица 3.9 - Показатели маркера системного воспаления (СРБ) и фактора фиброза (TGF β) у больных ПКА разного пола и возраста в начале исследования (M $\pm$ m или Me [LQ; UQ])

Показатель	Основная группа (n = 98)	Пол		Возрастная группа		
		мужской (n = 57)	женский (n = 41)	до 30 лет (n = 13)	от 30 до 60 лет (n = 55)	более 60 лет (n = 30)
СРБ, мг/л	38,3 [11,3; 150,9]	72,4 [22,7; 257]	25,0 * [8,3; 87,1]	52,0 [7,2; 70]	37,9 [16,4; 155]	40,5 [9,5; 204,7]
TGF β , пг/мл	20149,1 $\pm$ 424,0	20610,3 $\pm$ 516,4	19728,1 $\pm$ 659,3	20394,8 $\pm$ 1693,8	20115,5 $\pm$ 467,4	20081,9 $\pm$ 856,8

Примечание. * – $p < 0,01$ по сравнению с группой мужчин.

Как видно из данных приведенных нами в таблице 3.8, у больных обеих клинических групп наблюдения отмечалась статистически значимая положительная динамика снижения уровня сывороточного СРБ через 10 суток после начала адекватной терапии. В первой группе средний показатель снизился в 6,1 раза ($T = 0,0$; $p < 0,001$), а количество больных с СРБ свыше 100 мг/л – с 62,1% до 15,5 % (Mc Nemar $\chi^2 = 7,84$; $p < 0,01$). В то же время, статистически значимые отличия между уровнями СРБ в крови больных обеих групп в этот период наблюдения сохранились – 25,4 [10,0; 76,1] мг/л в 1 группе против 18,0 [8,2; 37,0] мг/л во 2 группе ($U=680,5$; $p < 0,05$).

Из современных научных литературных источников известно, что одним из наиболее универсальных маркеров, который влияет на процессы инициации пролиферации фибробластов, синтез компонентов экстрацеллюлярного матрикса, активацию макрофагов, стимуляцию роста сосудов и соединительной ткани, и дает возможность оценить вероятное развитие фибротических изменений является трансформирующий фактор роста β (TGF β). По данным нашего исследования установлено, что в острую фазу ПКА уровень фактора TGF β в сыворотке крови пациентов основной группы был на 15,9% выше показателей здоровых лиц – 20149,1 $\pm$ 424,0 пг/мл против 17388,9 $\pm$ 1258,5 пг/мл ($t=2,10$; $p < 0,05$) (рис. 3.8).

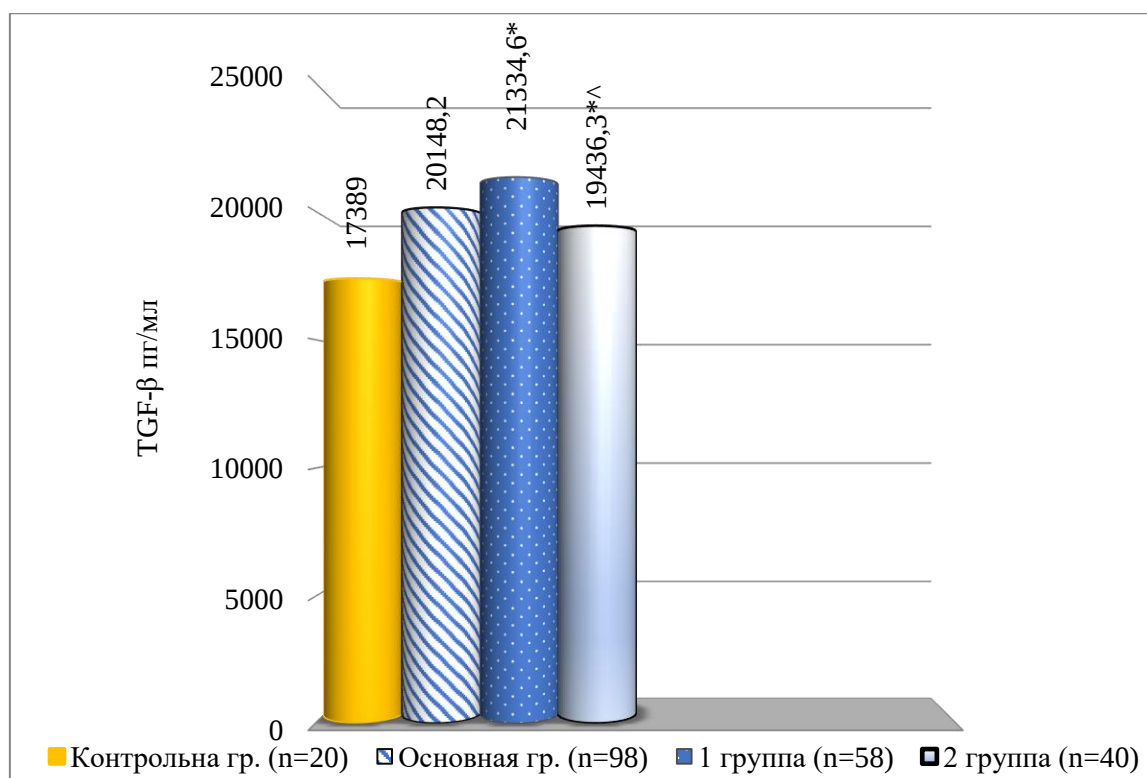


Рисунок 3.8 - Средние уровни показателей TGF (М, 95% ДИ) у пациентов основной и контрольной групп. Примечания: 1. * – p – уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; 2. ^ – p_1 – по сравнению с 1 группой

Наивысший уровень TGF- β регистрировался у больных 1 группы – $21335,7 \pm 542$ пг/мл, что на 22,7 % превышало данные контрольной группы ($t = 2,88$; $p < 0,01$) и на 9,8 % – соответствующие показатели у больных 2 группы ($19437,2 \pm 577,8$ пг/мл; $t=2,22$; $p<0,05$). Прямую зависимость уровня TGF β от тяжести состояния больных дополнительно подтверждают и результаты корреляционного анализа: между TGF- β и шкалой SMRT-CO – $r_s = 0,267$ ($p < 0,05$), между TGF β и потребностью длительной госпитализации в ОРИТ – $r_s = 0,230$ ($p<0,05$) (табл. 3.10).

Выявлены также слабые, но статистически значимые корреляционные связи между уровнем TGF- β в острую фазу воспаления с другими лабораторными показателями: с СРБ ($r_s = 0,210$; $p < 0,05$), ЧДД ($r_s = 0,220$; $p < 0,05$), процентом лимфоцитарных лейкоцитов ($r_s=0,286$; $p<0,01$), ЧСС ($r_s=0,292$; $p<0,01$) (рис. 3.9, табл. 3.10).

Таблица 3.10 - Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r_s) маркеров СРБ и TGF- β с другими факторами у больных ПКА при поступлении в стационар

Показатель	СРБ, мг/л	TGF- β , пг/мл
Пребывание в ОРИТ	0,512 ***	0,230 *
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	0,548 ***	0,227 *
Дыхательная недостаточность, степень	0,324 **	0,156
Температура тела, °C	0,304 **	0,074
Длительность лихорадки, дни	0,307 **	0,098
SMRT-CO	0,554 ***	0,267 *
ЧДД, за 1 мин.	0,374 ***	0,220 *
Сатурация, %	-0,487 ***	-0,169
ЧСС, уд./мин.	0,340 ***	0,292 **
Лейкоциты, 10^9 г/л	-0,424 ***	-0,055
Лимфоциты, %	0,488 ***	0,286 **
СОЭ, мм/час	0,469 ***	0,046

Примечания. Уровень значимости коэффициента корреляции: 1. * – $p < 0,05$; 2. ** – $p < 0,01$; 3. *** – $p < 0,001$; в других случаях – 0,05.

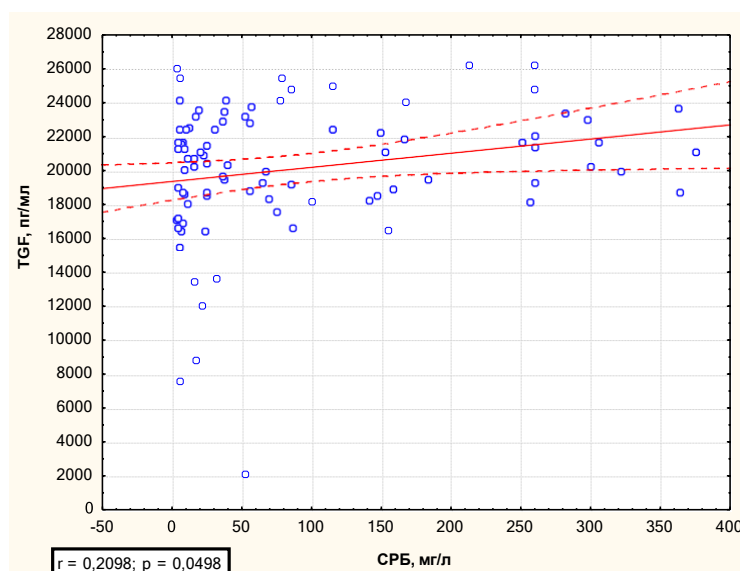


Рисунок 3.9 - Корреляционная взаимосвязь между уровнями СРБ и TGF- β в сыворотке крови больных ПКА в острую фазу воспаления

Нами не было выявлено статистически значимых расхождений между содержанием уровня фактора TGF- β в сыворотке крови больных ПКА в зависимости от пола (при ANOVA – $F=1,08$; $p > 0,05$) или возраста пациентов ($F=0,03$; $p > 0,05$).

Таким образом, по результатам исследования установлено, что в период поступления больных в стационар для большинства больных ПКА характерна лейкопения (58,2%), ускоренная СОЭ (73,5%), лимфоцитоз (74,5%) в общем анализе крови, высокий уровень СРБ (38,3 [11,3; 150,9] мг/л) и фактора TGF- β ($20149,1 \pm 424,0$ пг/мл) в плазме крови, что прямо коррелирует с тяжестью течения пневмонии.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ В ДИНАМИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ COVID-19

4.1. Оценка изменений функции внешнего дыхания у пациентов с ПКА

Согласно литературным данным, выраженная дыхательная недостаточность (ДН) при пневмонии, ассоциированной с COVID-19 инфекцией (ПКА), в среднем развивается в 58–87 % случаев [2] и является одним из основных критериев и независимым предиктором тяжелого течения ПКА [78; 96; 105; 110]. Широкое общее признание получила научная точка зрения, согласно которой ДН связана с вентиляционной недостаточностью, нарушением вентиляционно-перфузионных соотношений и диффузными нарушениями. Практически под термином ДН подразумевается прежде всего недостаточность функции внешнего дыхания (ФВД). Так как признанным в настоящее время критерием недостаточности ФВД является не только факт выполнения (или невыполнения) системой своей задачи, но и «цена» этого выполнения (напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов, приводящих к уменьшению резервных возможностей как самой системы, так и организма в целом) [45].

Для оценки уровня выявления нарушений ФВД всем пациентам проводилось спирографическое исследование при нахождении в стационаре и в дальнейшем в процессе динамического наблюдения. Анализ полученных данных спирографического обследования проводился согласно требованиям международных стандартов и рекомендаций отечественных ученых [79; 128]. Основными параметрами для оценки были: измерение уровня форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) в процентах от требуемой величины (% треб.) с расчетом соотношения ОФВ1/ФЖЕЛ по абсолютным значениям показателей (ОФВ1/ ФЖЕЛ).

По результатам проведенной нами спирометрии на всех этапах наблюдения нарушения ФВД статистически чаще выявлялись у пациентов мужского пола –

58,16% (n=57) против 41,84% (n=41) женского пола ($\chi^2=5,472$; $p=0,02$) (рис.4.1).

Нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу наблюдались в 83,67% случаях наблюдений с нарушением ФВД (n = 82 от 98), из них у представительниц женского пола в 37,7% (n = 37) и у представителей мужского пола в 45,9% (n = 45) случаев ($\chi^2=1,342$; $p=0,247$) (рис.4.1).

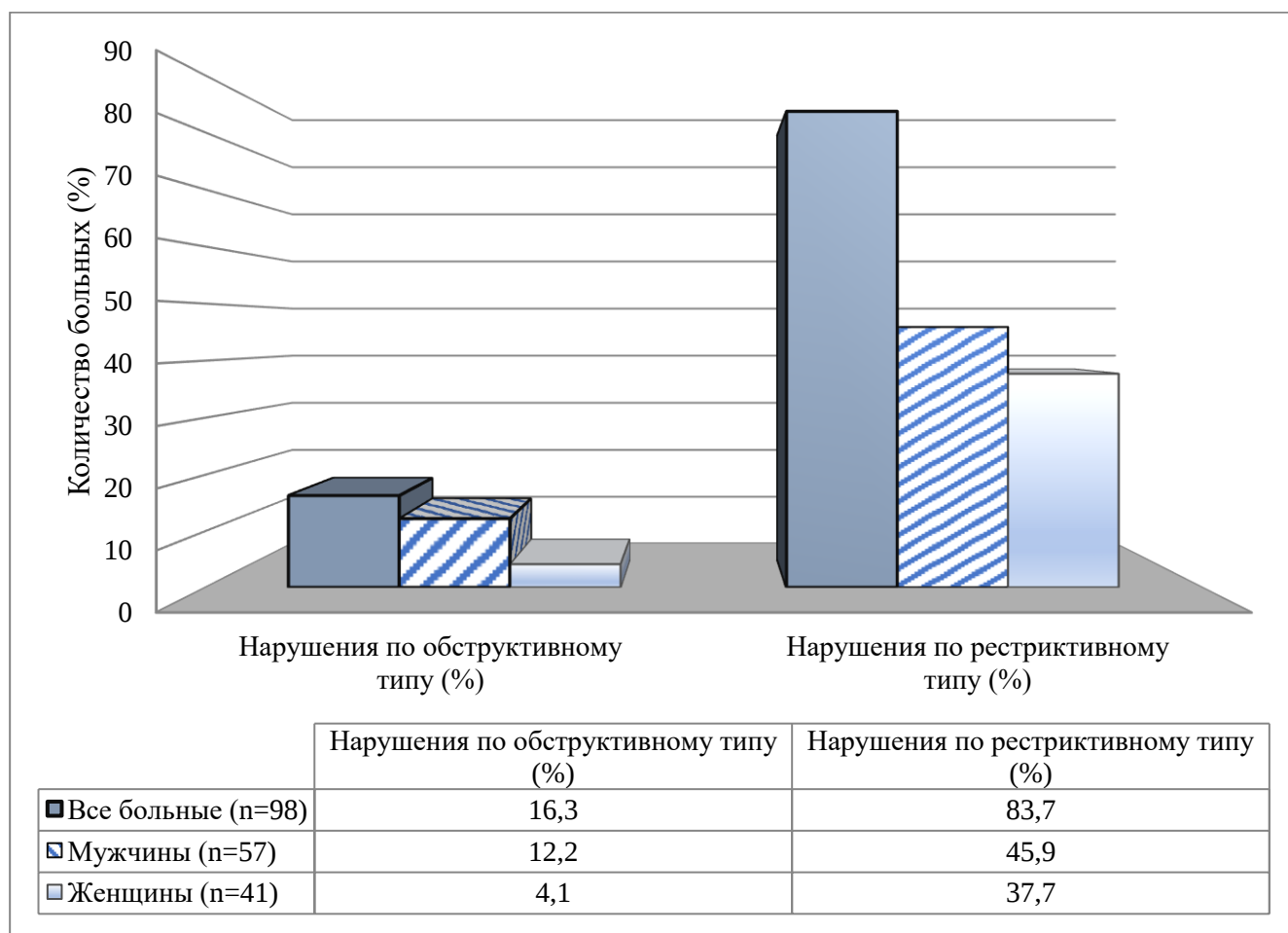


Рисунок 4.1 - Структура нарушений ФВД у больных ПКА

Нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу было зарегистрировано в 16,33% (n = 16) всех наблюдений с нарушением ФВД, среди которых такие изменения в 4,08% (n = 4) регистрировались у женщин и в 12,24% (n = 12) случаев у мужчин соответственно ($\chi^2 = 4,356$; $p = 0,037$) (рис. 4.1). При сравнении данных показателей в зависимости от типа нарушений ФВД (рестриктивные или обструктивные) и гендерных особенностей установлено, что у женщин преоб-

ладают нарушения ФВД по рестриктивному типу – 37,75% против 12,24% по обструктивному ($\chi^2 = 33,587$; $p < 0,001$), у мужчин эти типы нарушений ФВД также имели статистически значимые различия – 45,9% против 12,2% ($p < 0,001$) (рис.4.1).

Интересны полученные данные о том, что нарушение ФВД имело статистически значимую корреляционную связь с выраженным индексом массы тела ($r_s = -0,652$; $p < 0,01$). То есть у пациентов с повышенным весом ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) чаще встречался рестриктивный тип нарушений ФВД, т.е. ФЖЕЛ $< 80\%$ при нормальных значениях ОФВ1/ЖЕЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ. Количество таких пациентов составило 68,3% ($n = 56$) из 82 случаев всех рестриктивных нарушений ФВД у пациентов против 31,7 % ($n = 26$) – у пациентов с $\text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,001$).

В то же время при сравнительном анализе основных характеристик ФВД в исследуемых группах наблюдения были обнаружены особенности.

По результатам спирометрии, нарушения функции внешнего дыхания статистически чаще регистрировались у больных ПКА 1 группы – 59,2% от всех наблюдаемых больных (58 человек от 98) против 40,8% пациентов 2 группы ($\chi^2=5,495$; $p=0,020$). При этом частота встречаемости различных типов нарушений ФВД в группах наблюдения была статистически не значимой – $p \geq 0,05$ при всех сравнениях.

Из всех пациентов 1 группы нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу отмечались в 82,5% от всех больных 1 группы ($n = 47$), в том числе у 21 из 37 женщин (56,7%) и 26 из 45 мужчин (57,8%) ($\chi^2=0,35$; $p > 0,05$).

При сравнении частоты встречаемости разных типов нарушения функции внешнего дыхания у мужчин и женщин 1 группы статистически значимых расхождений не установлено ($p > 0,05$ при всех сравнениях).

Анализируя полученную в ходе исследования структуру нарушений функции внешнего дыхания по степени тяжести было установлено, что у пациентов 1 группы наблюдения нарушения ФВД по рестриктивному типу имели преимущественно значительную степень выраженности – 85,1% (40 пациентов из 47), тогда как в других случаях нарушения ФВД были умеренными (14,9%; $n = 7$).

Нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу у пациентов 1 группы отмечались в 19,0% от всех больных 1 группы ($n = 11$), в том числе у 3 из 37 женщин (8,1%) и 8 из 45 мужчин (17,8%) ($\chi^2 = 0,35$; $p > 0,05$).

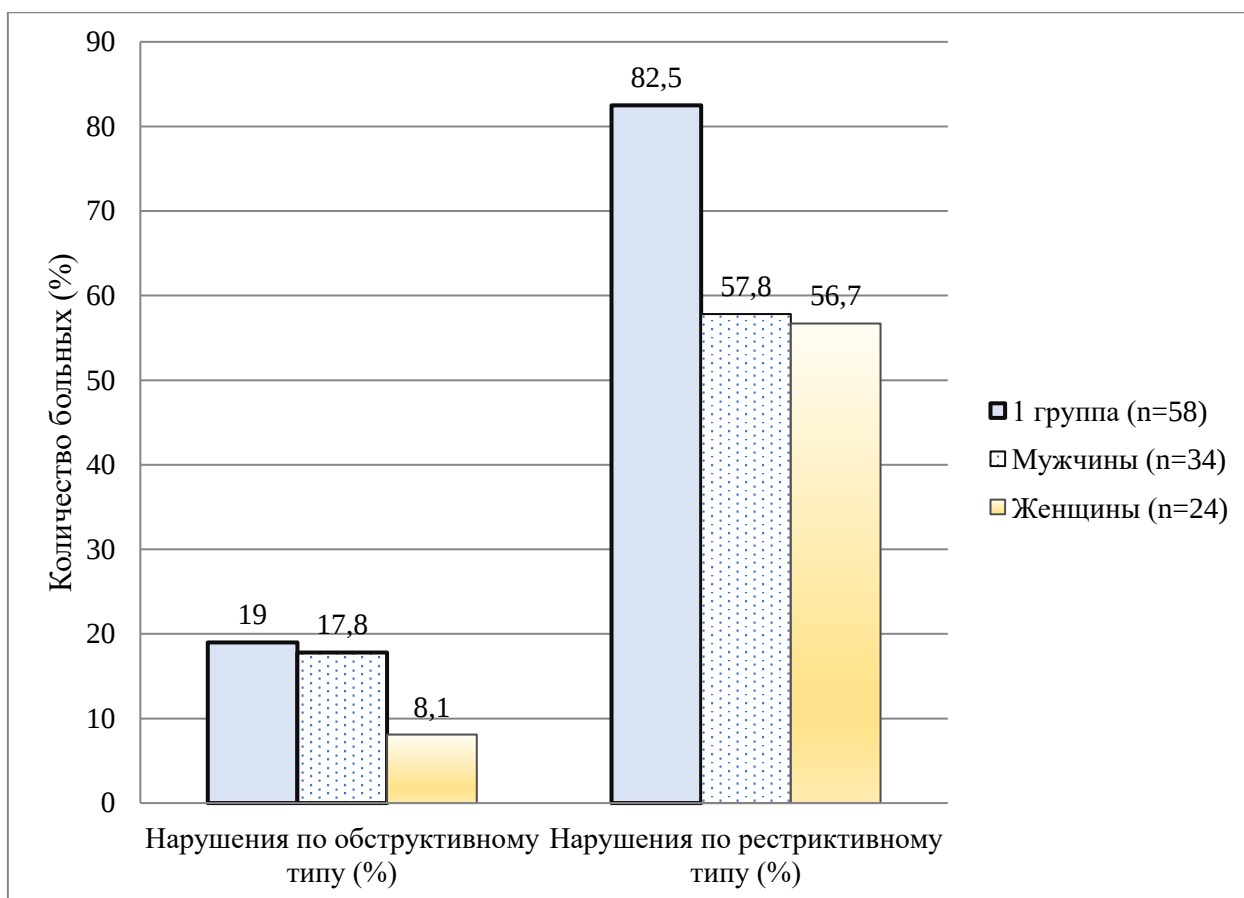


Рисунок 4.2 - Структура нарушений ФВД у пациентов 1 группы

В структуре выявленных обструктивных нарушений ФВД умеренные изменения определялись у 36,4% пациентов ($n = 4$ из 11), значительная степень обструктивных нарушений у 54,5% ($n = 6$) и резкие обструктивные нарушения – у 9,1% ($n = 1$) пациентов 1 группы.

Таким образом, распределения различных типов нарушений ФВД у пациентов 1 группы наблюдения по степени тяжести имели статистические значимые отличия ($\chi^2 = 6,85$; $p < 0,05$).

При анализе данных спирометрии у пациентов 2 группы наблюдения нарушения ФВД по рестриктивному типу отмечались в 87,5% случаев от всех больных 2 группы ($n = 35$), в том числе у 16 из 17 (94,1%) женщин и у 19 из 23 (82,6%)

мужчин; нарушение ФВД по обструктивному типу – у 12,5% от всех больных 2 группы ($n = 5$), в том числе у 5,9 % ($n = 1$ из 17) женщин и 17,4 % ($n = 4$ из 23) мужчин (рис. 4.3).

Следует отметить, что нарушения функции внешнего дыхания во 2 группе в целом чаще наблюдались у пациентов мужского пола – 57,5% (23 из 40 больных 2 группы) против 42,5% (17 из 40 женщин), что по критерию $\chi^2 = 3,61$ соответствовало уровню тенденции $p=0,058$. Статистически значимых отличий при сравнении частоты встречаемости разных типов нарушения функции внешнего дыхания у мужчин и женщин 2 группы не было установлено ($p > 0,10$ при всех сравнениях).

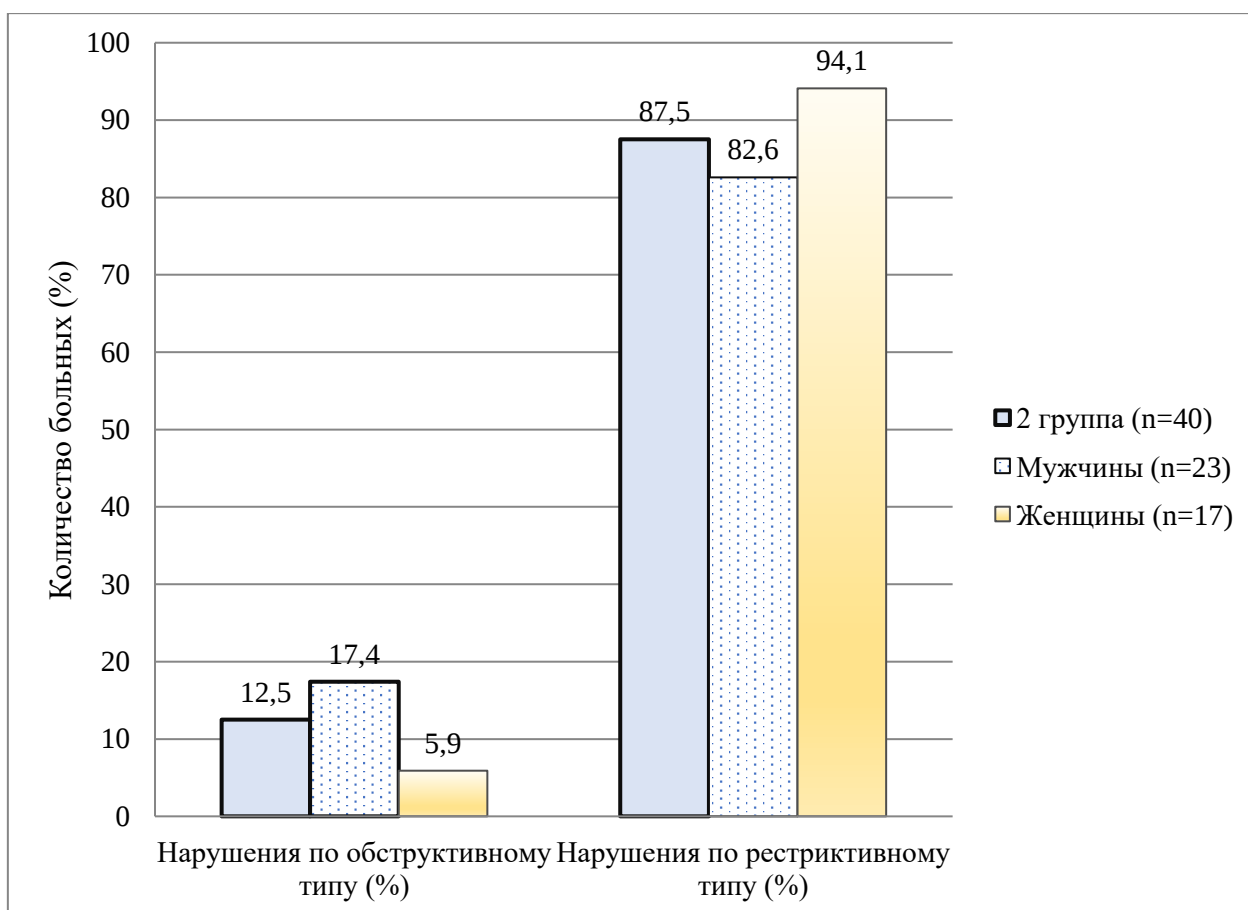


Рисунок 4.3 - Структура нарушений ФВД у пациентов 2 группы

По степени тяжести в структуре нарушения функции внешнего дыхания по рестриктивному типу среди пациентов 2 группы преобладали значительные нару-

шения – 60,0 % (21 пациент из 35), нарушения ФВД умеренной выраженности составили 34,3 % ($n = 12$) и резкие нарушения – 5,7% (2 пациента). Нарушений ФВД во 2 группе по обструктивному типу были все значительной степени выраженности.

Следует отметить, что оценка больными ПКА тяжести своего состояния имела прямую корреляционную связь именно с выраженностью тяжести нарушений функции внешнего дыхания в обеих группах ($r_s = 0,329$, $p < 0,01$). Причем пациенты с нарушениями ФВД по обструктивному типу оценивали свое состояние как более тяжелое, чем пациенты с рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания.

В целом, по результатам спирометрии, нарушения функции внешнего дыхания статистически чаще регистрировались у больных ПКА 1 группы – 59,18% от всех наблюдаемых больных (58 человек от 98) против 40,82% пациентов (40 человек) 2 группы ($\chi^2=5,495$; $p=0,020$). При этом частота встречаемости различных типов нарушений ФВД в группах наблюдения была статистически значимой – $<0,05$ при всех сравнениях.

У пациентов 1 группы наблюдения нарушение показателей при оценке данных спирографии при поступлении в стационар коррелировало с возрастом пациентов ($r_s=0,621$; $p<0,05$), а выраженность изменений ФВД – с продолжительностью госпитализации ($r_s=0,449$; $p<0,05$).

Во второй группе было подтверждено наличие статистически значимых прямых корреляций между возрастом и тяжестью нарушений функции внешнего дыхания по данным спирометрии ($r_s=0,741$; $p<0,05$), возрастом и основными видами нарушений ФВД ($r_s=0,436$; $p<0,01$), а также выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью дыхательной недостаточности и обструктивным типом нарушений ФВД при спирометрии ($r_s = 0,529$; $p < 0,05$) – то есть наиболее выраженная клинически дыхательная недостаточность отмечалась при отношении ОФВ1/ФЖЕЛ $<70\%$. Кроме того, выявлена корреляционная связь между частотой дыхания (ЧД) и выраженностью нарушений функции внешнего дыхания при спирометрии ($r_s = 0,435$; $p < 0,05$).

Таким образом, в ходе проведения исследования было установлено, что изменения ФВД имеют определенные особенности:

- Показана статистически значимая разница между наличием изменений ФВД у пациентов 1 и 2 групп – у пациентов 2 группы в 1,4 раза реже возникали нарушения ФВД (90,9 % против 65,5 %; $p < 0,01$).

- Нарушения ФВД статистически чаще выявлялись у пациентов мужского пола – 88,1% ($n=37$) против 63,0% ($n=29$) у пациенток женского пола ($p<0,01$). При этом у женщин несколько преобладали нарушения ФВД по рестриктивному типу, тогда как у мужчин одинаково часто встречаются как рестриктивный, так и обструктивный тип нарушений ФВД.

- В структуре тяжести нарушений ФВД по рестриктивному типу у пациентов обеих групп преобладали изменения умеренной степени выраженности (82,4% и 65,0% в 1 и 2 группах соответственно), в то же время как у пациентов 1 группы при обструктивном типе нарушений изменения ФВД в большинстве своем были значительными и резкими (61,5% и 31,2%, соответственно по группам).

- Независимо от групп исследования выраженность изменений ФВД у всех пациентов с ПКА напрямую зависела от их возраста ($r_s=0,416$; $p<0,001$), то есть у пациентов молодого возраста реже регистрировались нарушения ФВД.

- Оценка больными тяжести своего состояния имеет прямую корреляционную связь с тяжестью выраженности нарушений функции внешнего дыхания в обеих группах ($r_s=0,329$, $p<0,05$). Причем пациенты с нарушениями ФВД по обструктивному типу оценивали свое состояние как более тяжелое, чем пациенты с рестриктивными нарушениями.

Полученные результаты диктуют необходимость изучения характера нарушений ФВД у больных ПКА на диагностическом этапе и их учете при подборе медикаментозной терапии и респираторной поддержки при ДН.

4.2. Оценка изменений функции внешнего дыхания у пациентов после ПКА в динамике в течение года

Согласно дизайну работы спирометрическое обследование больных проводилось в динамике в течение года с момента заболевания ПКА. Контрольные визиты пациентов проводились через 1, 3, 6, 12 месяцев с момента выписки из больницы (визиты 4, 5, 6, 7).

Через 1 месяц после перенесенной ПКА нарушения ФВД выявлены в 88,78 % случаев ($n=87$), из них у женщин в 38,78 % ($n=38$) и у 50,0% мужчин ($n=49$), то есть уже через 1 месяц отмечалась тенденция к восстановлению ФВД во всех группах, разница между частотой ВН у пациенток женского пола и мужчин оставалась статистически не значима ($\chi^2=2,501$; $p=0,114$). Нарушение вентиляции легких (ЛВ) по РТ через 1 месяц отмечалось у 54 (55,10 %) пациентов 1 гр. и у 24 (24,49 %) пациентов 2 гр. ($\chi^2=19,17$; $p<0,001$) по отношению к пациентам соответственно 1 и 2 групп с нарушением ФВД исходно, рисунок 4.4. Восстановление ЛВ по ОТ в обеих группах было сопоставимым – нарушения сохранились у 4,08 % пациентов ($n=4$) 1 гр. и у 5,10 % ($n=5$) пациентов 2 гр. ($\chi^2=0,001$); $p=0,972$ между группами.

Сохранение нарушений ЛВ по РТ через 1 месяц после выздоровления наблюдалось в 79,59 % случаев от всех нарушений ФВД при поступлении ($n=78$), по ОТ - в 9,18 % ($n=9$) ($\chi^2=98,403$; $p<0,001$). При этом выявленные изменения в частоте нарушений ФВД на данный момент наблюдения не достигли уровня статистической значимости отличий ($p>0,05$) при сравнении с исходным уровнем показателей.

Через 3 месяца общий процент сохранения патологических ВН составил 64,29 % случаев ($n=63$), из них женщин было 28,57 % ($n=28$) и 35,71 % мужчин ($n=35$), то есть через 3 месяца гендерные различия между частотой нарушений ФВД оставались статистически незначимыми ($\chi^2=1,146$; $p=0,285$). Отметим, что через 3 месяца наблюдения у пациентов 1 гр. частота сохранения ВН ФВД сократилась вдвое – с 59,18 % исходно до 41,84 % - 41 пациент ($p<0,001$), в том числе признаки нарушения ЛВ по РТ сохранились у 38 (38,78 %) пациентов ($p<0,01$ по сравнению

с исходным уровнем), по ОТ нарушений – у 3 (3,06%) пациентов ($p>0,05$). У пациентов 2 гр. через 3 месяца количество ВН сократилось в 1,8 раз - с 40,82 % до 22,45 % случаев ($p<0,001$), из них изменения ЛВ по ОТ сохранились у 4,08 % ($n=4$) пациентов ($p<0,05$ по сравнению с исходным уровнем), по РТ – у 18,37 % ($n=18$) пациентов ($p<0,01$) (рис. 4.4). Положительная динамика снижения частоты выявления ВН по РТ была статистически значимой во всех группах ($p<0,01$ по сравнению с исходным уровнем), при этом гендерных различий не выявлено среди пациентов с РТ ВН (представительниц женской пола – 25,51 %, мужского – 31,63 %, $p>0,05$). ВН по ОТ через 3 месяца составили 7,14 % ($n=7$) ($p<0,01$ по сравнению с исходным уровнем), в том числе мужчин было 5,10 %, женщин - 2,04 %, $p>0,05$.

Через 6 месяцев динамического наблюдения процент выявления ВН ФВД статистически значимо уменьшился во всех группах ($p<0,001$) и составил 55,10 % ($n=54$) от всех наблюдаемых больных; 25,51 % составили женщины ($n=25$), 29,59% - мужчины ($n=29$). Надо отметить, что различия между показателями у пациентов разного пола на всех этапах были статистически незначимыми при учете всех типов нарушения ЛВ ($p>0,05$).

Через 6 месяцев у пациентов 1 гр. нарушения ФВД были обнаружены у 35,71 % ($n=35$) человек ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем), в том числе у 3 (3,06 %) пациентов с ОТ нарушений ($p<0,05$) и у 32 (32,65 %) пациентов с РТ ВН ($p<0,001$), рисунок 2. У пациентов 2 гр. через 6 месяцев изменения ФВД выявлялись в 19,39 % случаев ($n=19$), в том числе по ОТ – в 3,06 % ($n=3$), по РТ – в 16,33 % ($n=16$). Во всех случаях динамика показателей нормализации ФВД была статистически значима по сравнению с исходным уровнем (от $p<0,01$ до $p<0,001$).

При анализе динамики показателей спирометрии у пациентов с разными типами ВН через 6 месяцев отмечено, что частота нарушений ФВД по ОТ в общей группе пациентов практически не изменилась и составила 6,12 % ($n=6$), (рис.4.5). Различия между показателями у мужчин и женщин имели характер тенденции ($\chi^2=3,63$; $p=0,057$). ВН по РТ сохранялись в 48,98% случаях, гендерных различий при этом не выявлено (женщин - 21,43 %, мужчин - 27,55 %, $\chi^2=0,993$; $p=0,319$).

При динамическом наблюдении через 12 месяцев общий процент сохранения

патологических изменений ФВД составил 35,71 % (n=35), из них 15,31 % составили женщины (n=15) и 20,41 % - мужчины (n=20) ($p>0,05$). Через 12 месяцев у пациентов 1 и 2 групп патологические изменения ФВД сохранились в 27 (27,55 %) и 8 (8,16 %) случаях, со статистически значимыми различиями между группами ($\chi^2=12,557$; $p<0,001$). В 29 (29,59 %) случаях ВН были по РТ, в 6 (6,12%) – по ОТ ($p = 0,002$). Динамика ВН в зависимости от группы наблюдения представлена на рисунке 4.4.

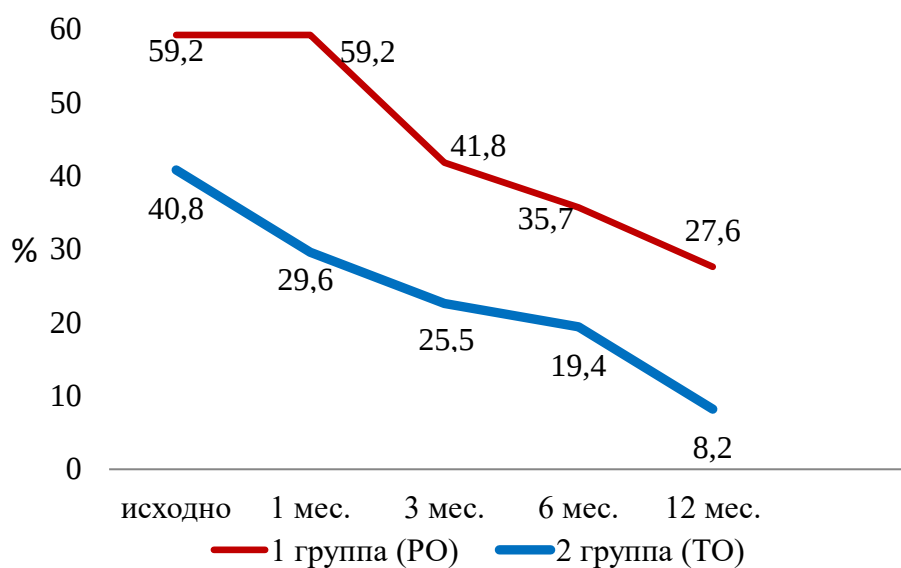


Рисунок 4.4 - Динамика вентиляционных нарушений в зависимости от группы наблюдения

Интересны полученные данные о том, что РТ ВН имел статистически значимую корреляционную связь с выраженностью индекса массы тела (ИМТ) ($r_s=-0,652$; $p<0,01$). То есть у пациентов с повышенным весом (ИМТ ≥ 30 кг/м²) чаще встречался рестриктивный тип нарушений ЛВ – 68,29 % (n = 56) из 82 случаев всех рестриктивных нарушений ФВД у пациентов против 31,71 % (n=26) – у пациентов с ИМТ < 30 кг/м² ($p<0,001$).

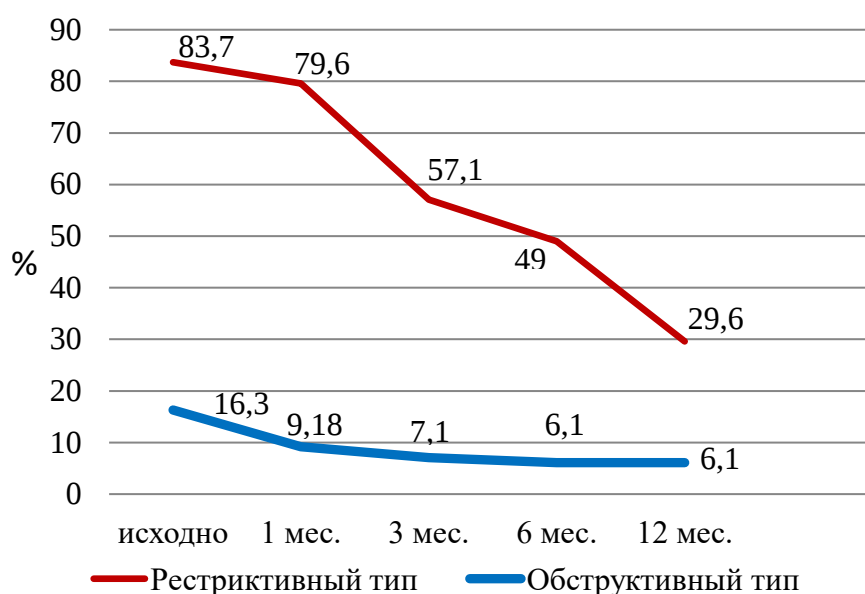


Рисунок 4.5 - Тип вентиляционных нарушений в динамике наблюдения

У пациентов 1 гр. наблюдения уровень ФЖЕЛ при спирографическом исследовании в стационаре составил $62,7 \pm 7,59$ % и коррелировал с возрастом пациентов ($r_s=0,621$; $p<0,05$) и с продолжительностью госпитализации ($r_s=0,449$; $p<0,05$). Во 2 гр. было подтверждено наличие статистически значимых прямых корреляций между возрастом и уровнем ФЖЕЛ, который составил $69,4 \pm 6,95$ % ($r_s=0,741$; $p<0,05$), продолжительностью госпитализации и ФЖЕЛ ($r_s=0,436$; $p<0,01$), а также выявлена статистически значимая взаимосвязь между степенью ДН и ОТ нарушений ЛВ ($\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} = 47,4 \pm 6,12$ %) при спирометрии ($r_s=0,529$; $p<0,05$). Кроме того, выявлена корреляционная связь между частотой дыхания и выраженностью нарушений ЛВ ($r_s=0,435$; $p<0,05$). Корреляционный анализ с учетом полученных результатов спирографии независимо от групп исследования показал, что выраженность изменений ФВД через 1 месяц после лечения у всех исследуемых пациентов с ПКА имела прямую корреляционную связь средней силы с их возрастом ($r_s=0,583$; $p<0,001$) (рис.4.6).

ВН по ОТ (низкое отношение ОФВ1/ФЖЕЛ) при проведении спирометрии регистрировались у 34,54 % лиц средней возрастной группы (у 19 из 55 пациентов), у 50,0 % больных ПКА старше 60 лет (у 10 из 20 человек) и практически не встречались у молодых пациентов ($p<0,05$ по сравнению с другими возрастными группами).

Кроме того, задержка восстановления ФВД статистически значимо имела прямую корреляционную связь с продолжительностью госпитализации ($r_s=0,413$, $p<0,01$). Отдельно следует выделить, что низкий уровень ФЖЕЛ через 1 месяц наблюдения, свидетельствующий о длительном сохранении ВН, имел статистически значимую связь с продолжительностью основного заболевания до момента госпитализации – то есть нарушение ФВД сохранялось продолжительно у пациентов, которые длительное время после начала заболевания не обращались за квалифицированной медицинской помощью ($r_s=0,346$; $p<0,05$). Слабая статистически значимая связь была также выявлена с мужским полом ($r_s=0,375$; $p<0,01$) (рис. 4.6).

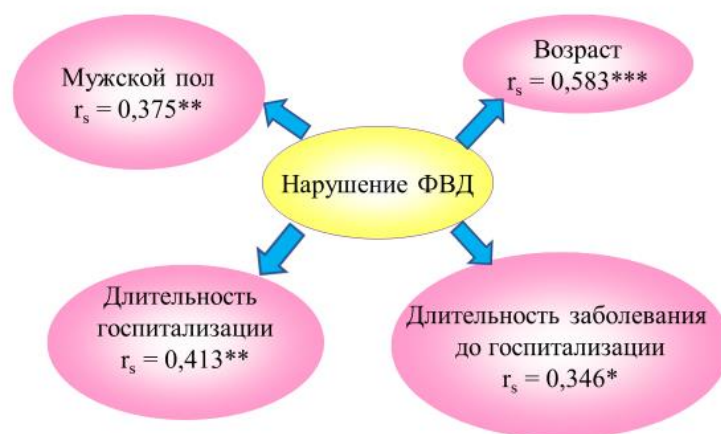


Рисунок 4.6 - Корреляционная взаимосвязь между наличием вентиляционных нарушений и другими клиническими факторами через 1 месяц после лечения: r_s – коэффициент корреляции Спирмена. Примечания: 1. – * – $p<0,05$; 2. – ** – $p<0,01$; 3. – *** – $p<0,001$

Через 3 месяца с момента клинического выздоровления сохранялось наличие статистически значимой корреляционной связи между ВН и возрастом ($r_s=0,683$; $p<0,001$). Следует отметить наличие статистически значимой прямой корреляционной связи в 1 гр. между продолжительностью заболевания до обращения в больницу и длительностью сохранения изменений ФВД ($r_s=0,570$; $p<0,05$). Кроме того,

была обнаружена прямая связь между сохранением изменений ФВД и длительностью лихорадки во время болезни ($r_s=0,652$; $p<0,001$), а также продолжительностью выделения мокроты в течение более месяца от начала заболевания ($r_s=0,397$; $p<0,05$), причем при более длительном выделении мокроты чаще сохранялись именно нарушения ФВД по ОТ.

Анализ корреляционных связей во 2 гр. показал наличие статистически значимых взаимоотношений между выявлением изменений ФВД и возрастом ($r_s=0,435$; $p<0,05$), мужским полом ($r_s=0,324$; $p<0,05$), а также сохранением ОТ изменений ФВД при длительной фебрильной лихорадке во время болезни ($r_s=0,532$; $p<0,01$).

Зависимость скорости восстановления ФВД (по уровню ФЖЕЛ) от возраста отмечалось и через 6 месяцев наблюдения ($r_s=0,637$; $p<0,001$). Кроме того, сохранение нарушений ФВД (по уровню ФЖЕЛ) при визите больных через 6 месяцев прямо коррелировало с остаточными изменениями по КТ легких ($r_s=0,765$; $p<0,001$), а также с длительностью кашля ($r_s=0,360$; $p<0,05$).

Через 12 месяцев у пациентов 1 и 2 групп наблюдения отмечено наличие прямых корреляционных связей между сохранением патологических изменений ФВД и повышенным количеством лимфоцитов во время госпитализации ($r_s=0,586$; $p<0,001$), частотой дыхательных движений в начале заболевания ($r_s=0,424$, $p<0,01$); наличием фибротических изменений на рентгенограмме легких через год после заболевания ($r_s=0,539$; $p<0,01$); возрастом ($r_s=0,313$; $p<0,05$) и длительностью лихорадки на начальных этапах заболевания ($r_s=0,719$; $p<0,001$).

Таким образом, анализ динамики ВН у пациентов, перенесших ПКА, в течение года наблюдения позволил сделать следующие выводы.

У лиц, выписанных после госпитализации по поводу пневмонии, вызванной COVID-19, чаще развивается РТ легочной дисфункции.

Гендерных различий при тяжелом течении ковид-ассоциированной пневмонии в динамике наблюдения не выявлено.

Между группами наблюдения установлена статистически значимая разница в сохранении патологических изменений ФВД в течение года после перенесенной болезни ($p<0,05$). У пациентов 2 группы, проходивших лечение в ТО, нормализация

показателей ВН происходила быстрее. У больных, проходивших лечение в РО через 12 месяцев наблюдения, сохранялись патологические ВН в 27 (27,55 %) случаях по сравнению с больными, проходившими лечение в ТО - 8 (8,16 %) пациентов ($\chi^2 = 12,557$; $p < 0,001$). В основном это были нарушения по РТ – 29 (29,59 %) пациентов.

Таким образом, рассчитанные корреляционные взаимосвязи между показателями и расчет силы этих связей позволили нам предположить, что факторы с более сильными корреляционными связями могут помочь в прогнозировании сохранения патологических изменений ФВД в течение года. К ним можно отнести следующие показатели: возраст, $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, лимфоцитоз, длительную фебрильную лихорадку, сохранение кашля с выделением мокроты в течение месяца и более с момента госпитализации пациентов с пневмонией и длительность самолечения до госпитализации. У выживших после пневмонии, вызванной COVID-19, следует учитывать все эти факторы, а также оценить легочную функцию и потребность в реабилитации, и им должно быть назначено необходимое лечение.

Ранее сообщалось, что тестирование функции легких в период респираторной пандемии рассматривается как ключевой компонент в последующем наблюдении за состоянием здоровья при планировании реабилитации больных, перенесших ковид-19 пневмонию [18].

Результаты нашего исследования показали, что тяжесть пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, при разных условиях оказания помощи, имеет более частые и серьезные долгосрочные последствия для функции легких в виде остаточных функциональных повреждений легких. К сожалению, у трети пациентов, получавших лечение в реанимационном отделении, через 12 месяцев после выписки из стационара наблюдались ВН, в большей степени по РТ. У пациентов, получавших лечение в ТО, также чаще развивался РТ ЛВ. Мы можем предположить, что малое количество обструктивных нарушений у наблюдаемых больных (через 12 месяцев - 6 (6,1%) случаев, $p = 0,002$) в постковидном периоде связано с тем, что сразу при поступлении больным проводилась активная глюкокортикоидная терапия. Также, возможно, некоторые больные еще до поступления в стационар имели бронхообструктивный синдром, не диагностированный до

ПКА, так как больные с диагностированными ХОБЛ и бронхиальной астмой до ПКА в исследование не включались.

К факторам риска, предполагающим длительное сохранение патологических изменений ФВД в течение года, кроме возраста и ИМТ относятся признаки, свидетельствующие о выраженной и длительной интоксикации организма (высокое и длительное количество лимфоцитов, длительная фебрильная лихорадка, сохранение кашля с выделением мокроты в течение месяца и более с момента госпитализации пациентов с пневмонией и длительность самолечения до госпитализации).

Вероятно, выраженная воспалительная реакция у больного при вирусной пневмонии с тяжелым нарушением газообмена (часто формирующая состояние острого респираторного дистресс-синдрома), чрезмерный стресс и напряжение паренхимы легких, приводящие к самоповреждению легких, несомненно, являются основными факторами такого исхода [19]. Взаимосвязь биохимических нарушений с тяжестью госпитализации пациентов с COVID-19 была также показана в исследованиях [45, 153].

В реанимационном отделении добавляется повреждение легких, вызванное вентиляционной нагрузкой, из-за неизбежной инвазивной механической вентиляции, что возможно, также может способствовать остаточному повреждению легких у выживших после интенсивной терапии [21; 22]. Предыдущие исследования показали, что причиной наиболее частого и стойкого нарушения функции паренхимы легких после пневмонии, связанной с COVID-19, является повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны, вызванное воспалительно-фиброзным утолщением альвеолярных перегородок (помимо тромбоза микрососудов) [23]. Однако сопутствующий рестриктивный вентиляционный дефект обнаруживался нами в группе РО гораздо чаще, чем в группе ТО, что свидетельствует о более распространенном и выраженном развитии рубцовой консолидации легочной ткани у больных, лечившихся в реанимационном отделении.

Надо отметить, что уменьшение объема легких наблюдалось в обеих группах. Изолированная консолидация (т.е. организуемая пневмония) и/или

сморщивание (т.е. паренхиматозные тяжи) соответствующего количества легочной паренхимы, исключенной из альвеолярной вентиляции, действительно было возможным, хотя и нечастым, последствием пневмонии, вызванной COVID-19 [23].

Следовательно, более частое появление одышки в покое и, в основном, при физической нагрузке может предсказать неблагоприятный поздний клинический исход у пациентов, выписанных из стационара.

Результаты, полученные в этом исследовании, очень похожи на результаты предыдущих исследований, что еще раз подтверждает, что снижение диффузионной способности легких и уменьшение объема легких, по отдельности или вместе, являются основными неблагоприятными последствиями для функции легких у выживших после пневмонии COVID [11; 23; 24]. Новизна наших данных заключается в том, что тяжесть вирусной инфекции легких может определенно влиять не только на частоту, но и на характер остаточного поражения легких. Действительно, у пациентов, выписанных из РО, чаще наблюдалась более сложная картина заболевания, при которой сосуществовали уменьшение объема легких и снижение диффузионной способности легких, по сравнению с пациентами, выписанными из ТО. Эти результаты согласуются с тем, что было сообщено в одном из исследований, но оно было ограничено только одним периодом наблюдения - ранней фазой выздоровления [24]. Наши результаты показывают, что эта модель дыхательной недостаточности может сохраняться в течение длительного времени у более тяжелых пациентов.

Наконец, в этой работе еще раз подчеркивается, что функциональные исследования легких, проводимые в качестве стратегии последующего наблюдения пациентов, госпитализированных по поводу инфекции COVID-19, приведшей к пневмонии, могут точно описать последствия потенциального повреждения легких и представить информативный, надежный и экономически эффективный инструмент для мониторинга долгосрочной дыхательной дисфункции у этих пациентов.

Заключение. Тяжелое течение ковид-ассоциированной пневмонии при разных условиях оказания помощи, имеет более частые и серьезные

долгосрочные последствия для функции легких в виде остаточных функциональных повреждений легких и диктует необходимость длительного наблюдения за больными, учитывая их возраст, выраженность интоксикации в период госпитализации и вентиляционные нарушения.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕ- НЕСШИХ COVID-19 ПО ДАННЫМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАММЫ И ИХ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

5.1 Оценка изменений на компьютерной томограмме органов грудной клетки у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией

При оценке изменений КТ ОГК важно отметить, что диагноз «Пневмония ковид-ассоциированная» устанавливался в соответствии с действующими нормативными рекомендациями и был статистически значим, то есть все случаи (100%) заболевания были подтверждены наличием характерных изменений на КТ ОГК [11].

Участники, которым не была проведена КТ грудной клетки при поступлении или с полным разрешением нарушений легких при выписке, были исключены. Результаты серийной компьютерной томографии грудной клетки и исследования функции легких были получены через 6 месяцев (с 20 июня по 31 августа 2023 г.) и 12 месяцев (с 20 декабря 2023 г. по 3 февраля 2024 г.) после появления симптомов. Термин «интерстициальная аномалия легких» (ИАЛ) и две его подкатегории: фиброзные ИАЛ и нефиброзные ИАЛ – использовались для описания остаточных КТ-аномалий при последующих КТ-сканированиях.

При поступлении всем больным проводилась неконтрастная КТ ОГК грудной клетки, зафиксировавшая наличие множественных помутнений по типу «матового стекла» (ПМС GGO), смешанных с междольковыми и внутридольковыми утолщениями в форме «булыжной мостовой». У ряда больных были участки консолидации легочной ткани. Плевральный и перикардальный выпот, медиастинальная лимфаденопатия и легочные узелки наблюдались редко.

Результаты компьютерной томографии при поступлении пациентов в стационар были следующие (рис. 5.1). В 1 группе больных, проходивших лечение в РО, у 13 из 58 участников (22,4%) были выявлены ИЛА более 50%, у 45 (77,6%) – более

70%, в том числе у 24 (41,4%) выявлены участки консолидации. Во 2 группе больных, проходивших лечение в стационарном отделении, при поступлении у 25 из 40 участников (62,5%) были выявлены ИЛА более 50%, у 15 (37,5%) – более 70% (по сравнению с 1 группой $\chi^2 = 16,024$; $p < 0,001$), в том числе у 11 (27,5%) выявлены участки консолидации ($\chi^2 = 1,986$; $p = 0,159$).

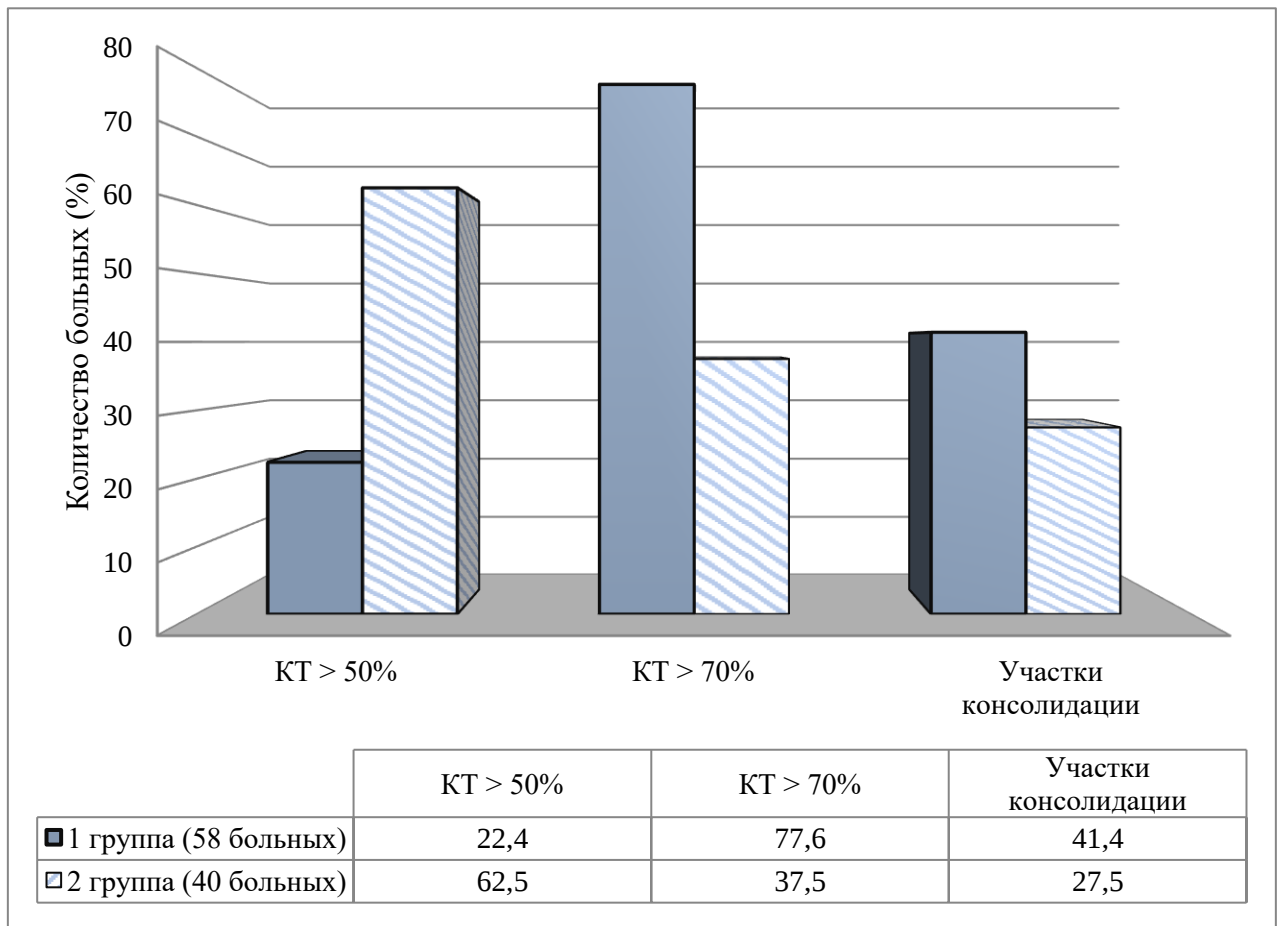


Рисунок 5.1 - Данные компьютерного обследования больных в зависимости от группы исследования при поступлении больных в стационар

Следует отметить, что при анализе данных КТ ОГК исследования частота двустороннего поражения легких более 70% у больных 1 группы в 2,1 раза превышала таковую у пациентов 2 группы ($\chi^2 = 16,024$; $p < 0,001$ между группами), что прямо коррелировало с тяжестью состояния больных по шкале SMRT-CO ($r_s = 0,460$; $p < 0,05$) и повышением уровня фермента TGF β в сыворотке крови ($r_s = 0,328$; $p < 0,05$). При этом, по участкам консолидации на КТ ОГК статистически значимых различий между группами не выявлено.

5.2. Оценка изменений на компьютерной томограмме у пациентов после ПКА в динамике наблюдения в течение года

Остаточные аномалии легких после выписки из больницы в основном включали помутнения по типу «матового стекла» (ПМС GGO), субплевральные сеточки, кистозные изменения, тракционные бронхоэктазы, сотовые структуры и паренхиматозные тяжи и/или архитектурное искажение. Эти особенности соответствовали визуализационному определению интерстициальных аномалий легких (ИАЛ), которые потенциально совместимы с интерстициальным заболеванием легких.

Через полгода после клинического выздоровления у многих пациентов (54,1 %, $n = 53$ от всех 98 больных) отмечалось сохранение остаточных изменений в легочной ткани при проведении контрольного КТ ОГК исследования (рис. 5.2), в том числе у 48,7 % женщин ($n = 20$ от 41 женщин всего) и 59,6% мужчин ($n = 34$ из 57 мужчин всего), ($\chi^2 = 1,139$; $p > 0,05$), рис. 5.3 и 5.4.

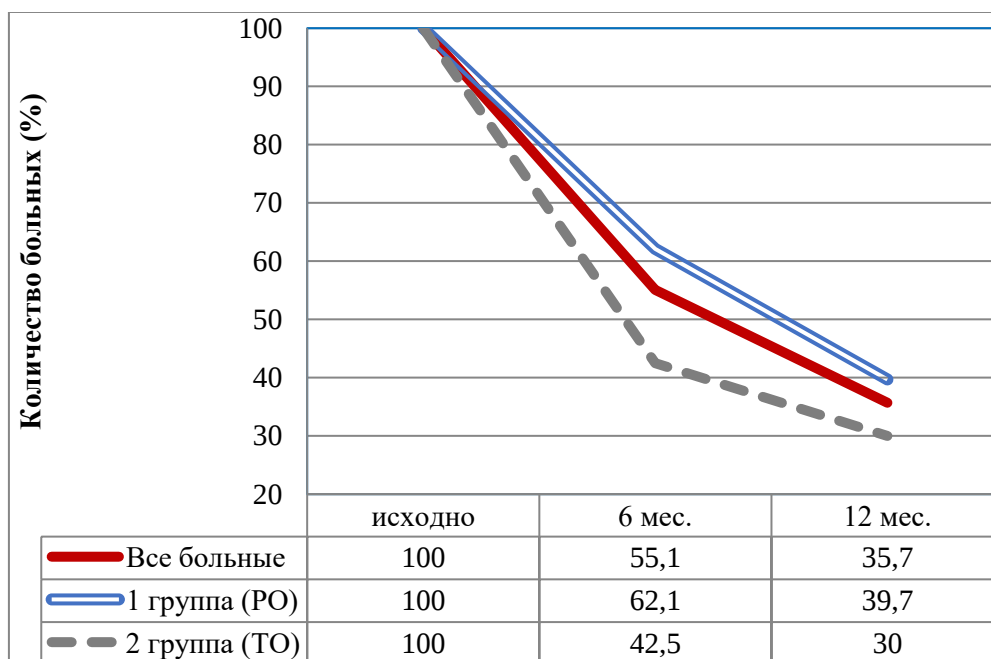


Рисунок 5.2 - Динамика частоты выявления изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК у всех больных, перенесших ПКА

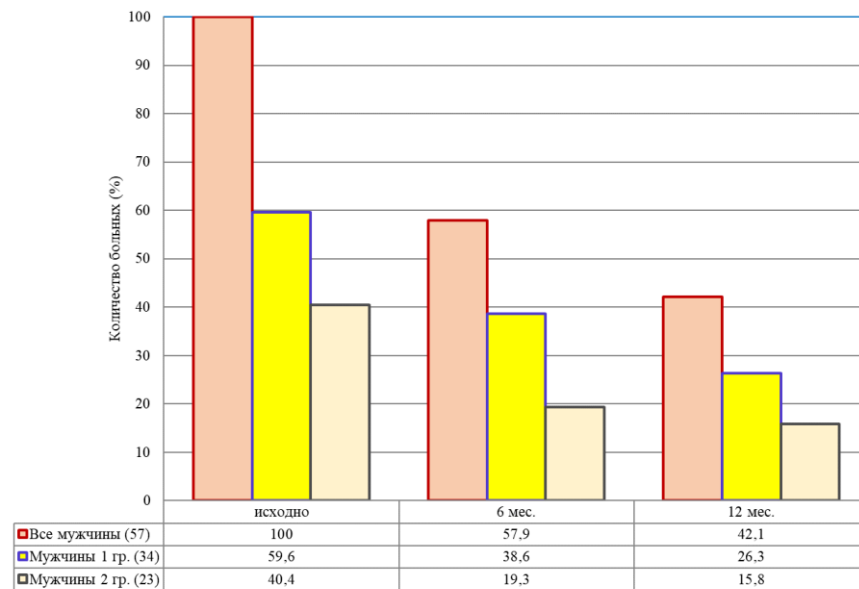


Рисунок 5.3 - Динамика частоты выявления изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК у мужчин

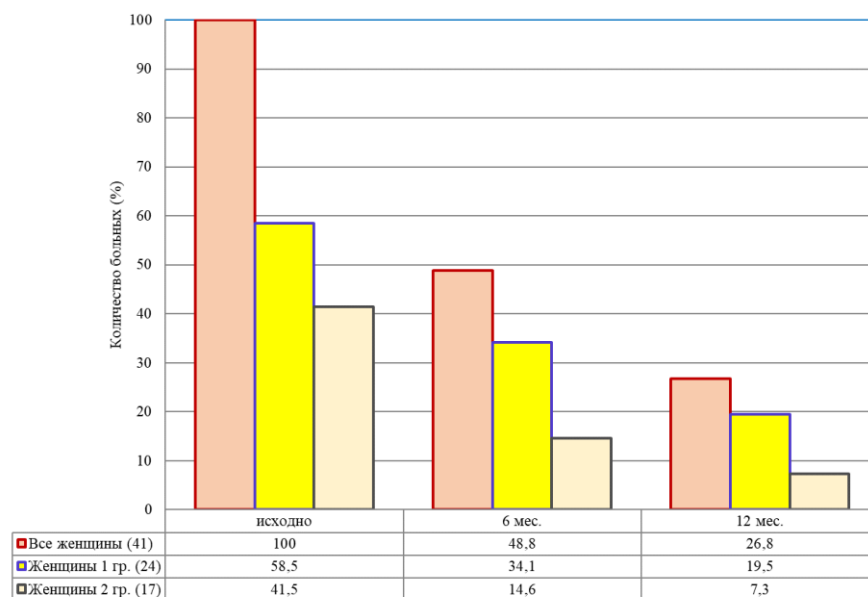


Рисунок 5.4 - Динамика частоты выявления изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК у женщин

Быстрее всего процесс восстановления картинки легочной ткани больных после перенесенной ПКА происходил во 2 группе, где через 6 месяцев остаточные изменения на КТ снимках были обнаружены у 17,3% больных по сравнению с

36,7% больных 1 группы, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем) (рис. 5.2), из них у 6 женщин (14,6 %) и у 11 (19,3%) мужчин (рис. 5.3 и 5.4). Несмотря на отсутствие статистически значимых гендерных различий между частотой выявления изменений на КТ после перенесенной ПКА через полгода у больных 2 группы ($\chi^2 = 0,628$; $p > 0,05$), среди женского пола уменьшение количества пациентов с изменениями соответствовало статистической тенденции (McNemar $\chi^2 = 3,201$; $p = 0,074$).

Большинство случаев остаточных изменений на КТ ОГК через полгода после клинического выздоровления регистрировалось у пациентов 1 группы, которые по тяжести состояния нуждались в продолжительной госпитализации – 62,1 % ($n = 36$), $\chi^2 = 4,339$; $p = 0,038$ между группами). Остаточные явления при этом сохранялись у 34,1 % женщин ($n = 14$) и у 38,6% мужчин ($n = 22$) с $p > 0,05$ по критерию $\chi^2 = 0,174$ (рис. 5.3 и 5.4).

Во время наблюдения за больными, перенесшими ПКА, через год после выздоровления отмечалась положительная тенденция к нормализации показателей КТ у – 19,4% ($n = 19$) пациентов ($p < 0,001$). Патологические изменения выявлены у 35,7% больных ($n=35$) (рис. 5.2), в том числе у 11,2% ($n=11$) представительниц женского пола (рис. 5.3) и у 24,5% ($n=24$) мужчин (рис. 5.4). При этом, процесс восстановления у женщин и мужчин был одинаков – количество пациенток с изменениями на КТ за полгода сократилось на 10,2%, мужчин – на 9,2% ($p > 0,05$). Но, если смотреть по группам, то у мужчин и женщин 2 группы процесс восстановления легких через год был статистически выше, чем у участников исследования 1 группы (рис. 5.3 и рис. 5.4). Различия между показателями у мужчин и женщин достигли принятого уровня статистической значимости через год (1 группа – $\chi^2=5,851$; $p < 0,05$; 2 группа – $\chi^2=6,235$; $p < 0,05$).

При контрольной компьютерной томографии через год у 23 из 58 больных (39,6%) 1 группы были выявлены ИЛА ($p < 0,001$ по сравнению с исходными данными), из них у 13,8% ($n=8$) женщин и 25,9% ($n = 15$) мужчин ($\chi^2 = 3,12$; $p = 0,078$ между показателями у мужчин и женщин). При этом у 20 (34,5%) пациентов 1 группы наблюдались фиброзные ИЛА и у 3 (5,2%) – нефиброзные ИЛА. У 35 из 58 участников 1 группы (60,3%) наблюдалось полное радиологическое разрешение.

Во второй группе остаточные изменения на КТ пленках через год были выявлены у 12 из 40 участников (30,0%) ($p < 0,001$ по сравнению с данными в начале болезни), в том числе у 5 (12,5%) — фиброзные ИЛА и 7 (17,5%) с нефиброзными ИЛА, при этом у 28 из 40 участников (70,0%) наблюдалось полное радиологическое разрешение. После клинического выздоровления ИАЛ остались у 7,5 % ($n=3$) женщин и у мужчин – 22,5 % ($n = 9$) ($\chi^2 = 2,89$; $p = 0,089$).

Сохранение изменений в легочной ткани по данным компьютерного исследования через 6 месяцев после перенесенной ПКА статистически значимо зависело от возраста пациентов – $r_s = 0,510$; $p < 0,05$. При этом наиболее уязвимыми были пациенты старшего возраста (более 60 лет), у которых признаки остаточных изменений в легких по КТ ОГК выявлялись в 70,0% ($n = 21$) при $p < 0,05$ по сравнению с другими возрастными группами пациентов (рис. 5.5).

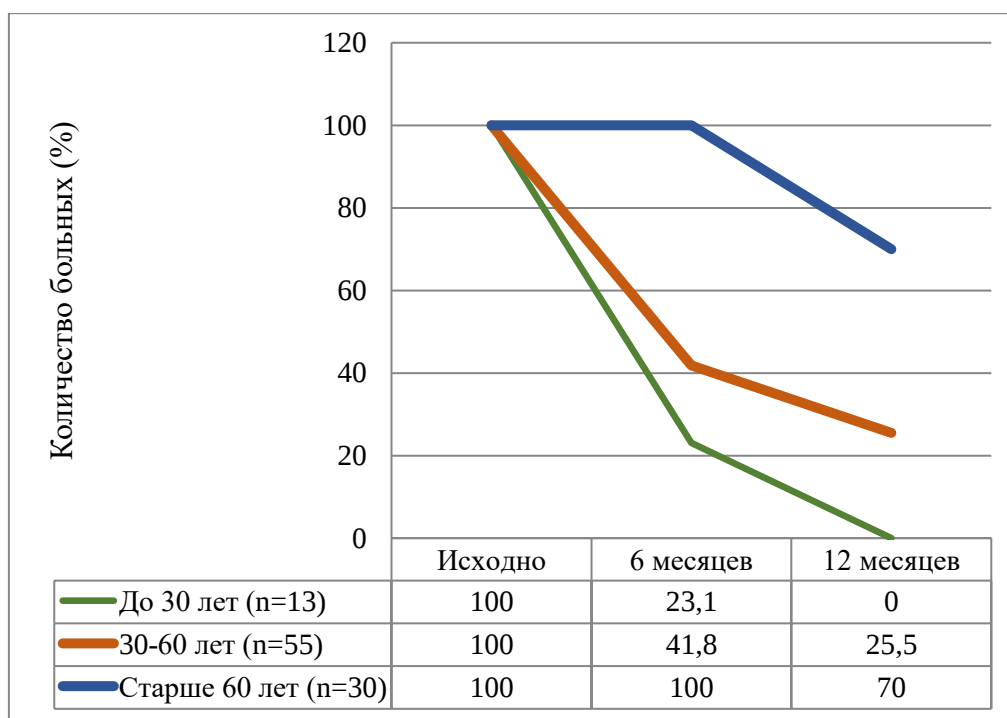


Рисунок 5.5 - Динамика частоты выявления изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК у больных, перенесших ПКА, в зависимости от возраста

Примечания: 1. – * – $p < 0,05$; 2. – ** – $p < 0,01$; 3. – *** – $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем показателей в группе к моменту госпитализации; 4. – [#] – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов до 30 лет; 5. – [°] – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем в группе пациентов в возрасте 30-60 лет.

Помимо возраста, прямые статистически значимые связи слабой и умеренной силы установлены между сохранением признаков изменений в легких по КТ ОГК через 6 мес. после клинического выздоровления и такими лабораторными показателями воспалительного процесса в легких как: степень дыхательной недостаточности (ДН) – $r_s = 0,494$ ($p < 0,001$); тяжесть состояния больного по шкале SMRT-CO – $r_s = 0,549$ ($p < 0,05$); продолжительность лихорадки – $r_s = 0,319$ ($p = 0,040$), ЧДД – $r_s = 0,280$ ($p < 0,001$), процент лимфоцитов – $r_s = 0,319$ ($p < 0,01$), СОЭ – $r_s = 0,321$ ($p < 0,01$), уровень СРБ – $r_s = 0,518$ ($p < 0,001$) и TGF β – $r_s = 0,726$ ($p < 0,01$), а также наличие нарушений ФВД по данным спирометрии через 3 мес. после перенесенной ПКА – $r_s = 0,496$ ($p < 0,001$) (табл. 5.1, рис. 5.6).

Таблица 5.1 - Корреляционные связи изменений в легочной ткани на КТ ОГК через 6 месяцев после выздоровления с факторами риска

Фактор	r_s	p
Возраст, годы	0,510 *	0,011
Степень дыхательной недостаточности	0,494 *	< 0,001
Длительность лихорадки в разгар болезни, дни	0,319	0,040
ЧДД, за 1 мин.	0,280	< 0,001
Сатурация, %	-0,465 *	< 0,001
SMRT-CO, баллы	0,549 *	< 0,001
Лимфоциты, %	0,319	0,002
СОЭ, мм/час.	0,321	0,002
Относительное количество лимфоцитов	- 0,412 *	< 0,001
СРБ при госпитализации, мг/л	0,518 *	< 0,001
β -TGFпри госпитализации, пг/мл	0,726 *	0,009
Спирометрия через 3 мес. (нарушение ФВД)	0,496 *	< 0,001

Примечание. * Отмечены значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).



Рисунок 5.6 - Корреляционная взаимосвязь между сохранением изменений на КТ ОГК через полгода после выздоровления и другими клиническими факторами: r – коэффициент корреляции Спирмена

Вероятность сохранения изменений в легких через 6 мес. после выздоровления по результатам КТ ОГК возрастала при пониженных уровнях сатурации кислорода – $r_s = -0,465$ ($p < 0,001$) и относительного количества лимфоцитов в крови в начале заболевания – $r_s = -0,412$ ($p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа по связям между сохранением изменений на КТ ОГК у больных, перенесших ПКА, в течение 12 месяцев после выздоровления приведены в табл. 5.2 и рис 5.8.

Как видно из табл. 5.2, статистически значимые связи слабой и умеренной силы установлены между признаками изменений в легких на КТ ОГК через 12 мес. после клинического выздоровления и лабораторными показателями воспалительного процесса в легких: степень ДН – $r_s = 0,373$ ($p < 0,001$); тяжесть состояния больного по шкале SMRT-CO – $r_s = 0,312$ ($p < 0,01$); процент лимфоцитов – $r_s = -0,259$ ($p < 0,05$), уровень сатурации – $r_s = -0,397$ ($p < 0,01$), уровень СРБ при госпитализации – $r_s = 0,357$ ($p < 0,05$) и TGF β – $r_s = 0,529$ ($p < 0,05$), а также наличие нарушений ФВД по данным спирометрии через 3 мес. после перенесенного ПКА – $r_s = 0,349$ ($p < 0,001$) (табл. 5.2, рис. 5.7).

Таблица 5.2 - Корреляционные связи изменений в легочной ткани на КТ ОГК через 12 месяцев после выздоровления с отдельными факторами риска

Фактор	r_s	p
1	2	3
Возраст, годы	0,460 *	0,015
Мужской пол	0,332 *	0,029
Степень дыхательной недостаточности	0,373 *	< 0,001
Сатурация, %	- 0,397 *	0,004
SMRT-CO, баллы	0,312 *	0,003
Количество лимфоцитов, %	- 0,259	0,015
СРБ при госпитализации, мг/л	0,357 *	0,05
TGF при госпитализации, пг/мл	0,529 *	0,032
Спирометрия через 3 мес. (нарушение ФВД)	0,349 *	< 0,001

Примечание. * Отмечены значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$).



Рисунок 5.7 - Корреляционная взаимосвязь между сохранением изменений на КТ ОГК через год после выздоровления и другими клиническими факторами: r – коэффициент корреляции Спирмена; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Доля пациентов 1 группы с COVID-19, у которых на компьютерной томографии были обнаружены ИАЛ, постепенно уменьшалась (6 месяцев - 62,1% [36 из 58]; 12 месяцев – 39,7% [23 из 58], $\chi^2 = 5,829$; $p=0,016$) (табл. 5.2). От 6 месяцев до 1 года доля фиброзных ИЛА не менялась (34,5% участников [20 из 58] в двух временных точках), тогда как доля нефиброзных ИЛА уменьшалась (27,6%, и 5,2% больных через 6 месяцев и 12 месяцев соответственно, $\chi^2 = 11,842$; $p<0,001$). У некоторых пациентов с фиброзными ИЛА были обнаружены неизмененные бронхоэктазы (17,2% [20 из 58]) или в виде сот (6,9% [4 из 58]) с течением времени. Кроме того, у участников, у которых были нефиброзные ИЛА, наблюдались постоянные линейные и криволинейные полосы или GGO. При однолетнем наблюдении средний балл КТ всех поражений составил $2,6 \pm 1,7$, а ретикуляция составляла самую высокую долю ($1,9 \pm 0,9$) всех аномалий. По сравнению с исходными данными КТ, показатель КТ общих поражений, GGO и консолидации со временем уменьшались, причем статистически значимое снижение наблюдалось через 6 месяцев ($p < 0,001$). Остаточные изменения легких при последующем сканировании чаще всего наблюдались с двух сторон, тогда как КТ-паттерн менялся от преимущественно GGO к преимущественно ретикуляционному. Частота междолевой плевральной тракции, утолщения прилегающей плевры, легочных ателектазов, бронхоэктазов, сотовых и паренхиматозных тяжей увеличивалась при последующих сканах по сравнению с исходными сканами ($p < 0,001$ для всех). Однако различий в результатах КТ ОГК между 6-месячным и 1-летним периодом наблюдения обнаружено не было ($p > 0,05$).

5.3. Прогнозирование формирования фиброзных изменений в легких у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией в отдаленном периоде

Оценку информационной значимости клинико-анамнестических и лабораторных показателей, а также данных спирографического и КТ ОГК исследований

для прогнозирования нарушений на КТ ОГК через 6 и 12 месяцев проводили с помощью корреляционного анализа ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), а также путем расчета информационной меры Кульбака (I) по формуле 2.2. По результатам ROC-анализа определяли дискриминационную точку (точку раздела) для значения показателя, обеспечивающего оптимальное (наилучшее) соотношение между чувствительностью и специфичностью теста. Данные ROC-анализа представляли как среднее значение площади под ROC-кривой (AUC), показатели чувствительности (ЧТ) и специфичности (СП), пределы 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Чем выше AUC, тем большую прогностическую (диагностическую) ценность имеет тест. При значении AUC, равном 0,5 и ниже прогностическая ценность отсутствует.

5.4. Прогнозирование формирования фиброзных изменений в легких по данным компьютерной томограммы через 6 месяцев после клинического выздоровления

Для построения математической модели прогнозирования вероятности формирования фиброзных изменений в легких по данным КТ ОГК у пациента через 6 месяцев после перенесенной ПКА были выделены две группы:

- основная группа пациентов (n=53), у которых через 6 мес. сохранялись изменения в легких на КТ ОГК;
- контрольная группа (n=45) без признаков нарушений в легочной ткани на КТ ОГК.

По результатам корреляционного анализа из 58 показателей было отобрано 13 факторов, которые повышали вероятность сохранения изменений на КТ ОГК ($p < 0,05$). Парные коэффициенты корреляции Спирмена представлены в табл. 5.1.

По результатам ROC-анализа (табл. 5.3) определено, что прогнозирование риска сохранения признаков изменений в легких на КТ ОГК через 6 месяцев по таким показателям в фазу разгара заболевания как 3-4 степень легочной недостаточности, количество лимфоцитов более 55%, сатурация кислорода менее 94% , уровень TGF β

более 19675 пг/мл обеспечивает чувствительность тестов от 80,7 до 90,3%. Однако их специфичность варьирует в пределах 42,1 – 68,4 %. Прогнозирование по уровню СРБ более 87 мг/л, наличием нарушений ФВД в течение 3 мес., возрастом пациента старше 60 лет обеспечивает высокую специфичность (более 77%), но низкую чувствительность тестов (до 68%). Это требует оценки риска нарушений в легочной ткани через полгода после перенесенной ПКА по совокупности факторов.

Таблица 5.3 - Показатели, предназначенные для модели прогнозирования риска сохранения изменений на КТ ОГК через 6 месяцев

Фактор риска	Точка разделения	Площадь под кривой ROC (AUC, 95% ДИ)	ЧТ/СП (%)	Диагностическая значимость (p)
Возраст, годы	60	0,663 (0,554-0,760)	51,6 / 77,2	0,009 *
Пол	мужской	0,630 (0,52-0,730)	64,5 / 61,4	0,032 *
Степень дыхательной недостаточности	2	0,777 (0,675-0,859)	83,9 / 63,2	< 0,001 *
Длительность лихорадки, дни	2	0,630 (0,521-0,731)	71,0 / 54,4	0,040 *
ЧДД, за 1 мин.	23	0,785 (0,685-0,866)	77,4 / 73,7	< 0,001 *
Сатурация, %	94	0,779 (0,678-0,861)	83,9 / 68,4	< 0,001 *
SMRT-CO, баллы	0	0,787 (0,686-0,867)	71,0 / 80,7	<0,001 *
Количество палочко-ядерных нейтрофилов, %	6	0,692 (0,585-0,786)	90,3 / 42,1	0,002 *
СОЭ, мм/час.	44	0,694 (0,586-0,788)	64,5 / 71,9	0,002 *
Количество лимфоцитов, %	40	0,785 (0,684-0,865)	67,7 / 78,9	< 0,001 *
СРБ при госпитализации, мг/л	87	0,813 (0,716-0,888)	67,7 / 87,7	< 0,001 *
TGF- β при госпитализации, г/мл	19675	0,667 (0,558-0,764)	80,7 / 52,6	0,007 *
Спирометрия через 3 мес. (нарушение ФВД)	есть нарушения	0,703 (0,596-0,795)	58,1 / 82,5	< 0,001 *

Примечание. ЧТ/СП – показатели чувствительности/специфичности; * отмечена диагностическая значимость теста $p < 0,05$.

Для построения многофакторной математической модели оценки риска сохранения признаков изменений в легких на КТ ОГК через 6 месяцев было выбрано 8 факторов с диагностической значимостью $p < 0,05$ (табл. 5.3), которые доступны и удобны для применения в практической медицине. При этом алгоритм построения модели включал вычисление:

- весовых прогностических (диагностических) коэффициентов (ПК) для каждого фактора с использованием последовательного анализа Вальда;
- коэффициентов информативности Кульбака (I) для каждого фактора;
- суммарного балла ПК для каждого наблюдения в группе (Σ ПК);
- параметров логистической регрессии по суммарным баллам.

Основные результаты прогнозирования вероятности сохранности нарушений на КТ ОГК через 6 месяцев представлены в табл. 5.4.

Таблица 5.4 - Показатели оценки вероятности сохранения изменений в КТ ОГК через 6 месяцев

Фактор риска	Точка разделения (по ROC-анализу)	ПК	Коэффициент информативности Кульбака (I)	Ранг
Возраст, годы	56	4	0,58	7
Пол	мужской	2	0,26	8
Степень дыхательной недостаточности	2	4	0,94	6
ЧДД, за 1 мин.	23	5	1,28	2
Сатурация, %	94	4	1,05	4
Количество лимфоцитов, %	40	5	1,17	3
СРБ, мг/л	87	7	1,88	1
Спирометрия через 3 мес. (нарушение ФВД)	есть нарушения	5	1,01	5

Примечание. Значения всех лабораторных показателей соответствуют периоду разгара заболевания.

Ранжирование по показателю информативности Кульбака (I) показало, что первые места среди показателей, определяющих степень риска сохранения изменений в легочной ткани по данным исследования КТ ОГК через 6 месяцев после выздоровления, занимали: уровень СРБ в фазу разгара заболевания >87 мг/л ($I = 1,88$), ЧДД >23 в 1 мин. ($I = 1,28$), количество лимфоцитов 14% ($I=1,17$) и уровень сатурации кислорода менее 94% ($I = 1,05$).

Далее, используя соответствующую весовую квалификацию прогностических коэффициентов (табл. 5.4), вычисляли сумму баллов ПК (Σ ПК) для каждого наблюдения, и на ее основе определяли параметры логистической регрессии:

$$p = \exp(z)/(1+\exp(z)), z = b_0 + b_1 \times (\Sigma \text{ПК}), \quad (5.1)$$

где p – теоретическая вероятность формирования фиброзных изменений на КТ ОГК через 6 мес. после выздоровления;

(Σ ПК) – сумма баллов у конкретного пациента;

$b_0 = -8,88$; $b_1 = 0,516$ – вычислены коэффициенты регрессии.

Модель логистической регрессии была адекватна $p < 0,001$ по критерию $\chi^2 = 79,95$.

Построение регрессионной модели с определением пороговых значений суммарного балла позволило классифицировать выборку на группы с низким, средним и высоким риском сохранения нарушений на КТ ОГК через 6 месяцев после клинического выздоровления. Критерием распределения пациента в группу высокого риска считали значение вычисленной вероятности (P) более 0,5 или более 50%. Представленная на рис. 5.8 взаимосвязь теоретических вероятностей риска сохранения нарушений на КТ через 6 месяцев у больных с диагнозом «Пневмония ковид-ассоциированная» наглядно демонстрирует, что высокий риск ($P > 50\%$) прогнозируется, если Σ ПК по всем составляющим превышает 17 баллов.

Вычисление теоретических вероятностей сохранения нарушений по КТ ОГК через 6 месяцев показало, что риск был низкий, если Σ ПК не превышала 14 баллов. Эта сумма была принята как пороговая. При Σ ПК < 11 баллов – риск очень низкий (вероятность нарушений $P < 4,8\%$), при $11 \leq \Sigma$ ПК < 14 баллов – риск низкий ($P <$

14,6 %), при $14 \leq \Sigma \text{ПК} < 17$ баллов – риск умеренный ($P < 50 \%$), при $17 \leq \Sigma \text{ПК} < 22$ баллов – риск высокий ($P > 50 \%$), при $\Sigma \text{ПК} \geq 22$ балла – риск очень высокий ($P > 90 \%$).

Показатели эффективности метода прогнозирования вероятности сохранения нарушений на КТ ОГК через 6 месяцев в целом по 8 факторам риска составляли: специфичность – 94,7 % (95 % ДИ: 88,9 – 100 %), чувствительность – 83,9 % (95 % ДИ: 70,9 – 96,8 %), точность прогноза – 90,9 % (95 % ДИ: 84,9 – 96,9 %).

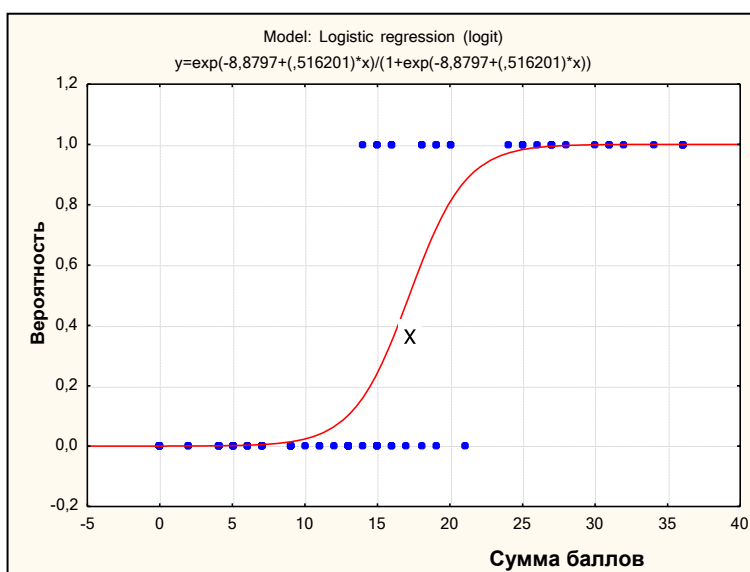


Рисунок 5.8 - Зависимость теоретической вероятности риска сохранения нарушений в легких на КТ ОГК через 6 месяцев от суммарного балла ПК

5.5. Прогнозирование формирования фиброзных изменений в легких по данным компьютерной томограммы через 12 месяцев после клинического выздоровления

Создание математической модели прогнозирования вероятности формирования фиброзных изменений на КТ ОГК у пациента через 12 месяцев после перенесенной ПКА проводили на данных 2 выборочных совокупностей:

- основная группа пациентов ($n=35$), у которых через 12 месяцев сохранялись изменения в легких на КТ ОГК;
- контрольная группа ($n = 63$) без признаков нарушений в легочной ткани на КТ ОГК в этот период наблюдения.

Проведенный корреляционный анализ позволил из 58 показателей отобрать 11, которые статистически значимо коррелировали с показателем сохранения изменений в легких на КТ ОГК ($p < 0,05$) в течение года после клинического выздоровления (табл. 5.2).

По результатам ROC-анализа были определены дискриминационные точки для значений каждого фактора, которым отвечают наилучшие показатели эффективности метода прогнозирования (чувствительность и специфичность) (табл. 5.5). Однако, как и в предыдущем случае, часть из выделенных факторов обладала высокой чувствительностью и относительно низкой специфичностью (3-4 степень ЛН, уровень $TGF\ \beta > 21066$ пг/мл) или, наоборот, прогнозирование по отдельному фактору обеспечивало высокие показатели специфичности на фоне невысокой чувствительности (возраст > 62 лет, уровень сатурации кислорода ≤ 90 %, оценка по шкале SMRT-CO > 1 балла).

Таблица 5.5 - Показатели, предназначенные для модели прогнозирования риска сохранения изменений на КТ ОГК через 12 месяцев

Фактор риска	Точка раз- деления	Площадь под кривой ROC (AUC, 95% ДИ)	ЧТ/СП (%)	Диагностиче- ская значимость (p)
Возраст, годы	62	0,668 (0,560-0,765)	41,7 / 92,2	0,013 *
Пол	мужской	0,630 (0,521-0,731)	66,7 / 59,4	0,042 *
Степень дыхательной недостаточности	2	0,724 (0,618-0,814)	79,2 / 56,3	$< 0,001$ *
Сатурация, %	90	0,698 (0,591-0,791)	54,2 / 81,3	$< 0,001$ *
SMRT-CO, баллы	1	0,675 (0,567-0,771)	54,2 / 81,3	0,010 *
Количество палочко- ядерных нейтрофи- лов, %	6	0,656 (0,547-0,754)	50,0 / 78,1	0,023 *
Количество лимфоци- тов, %	40	0,668 (0,559-0,765)	62,5 / 71,9	0,006 *
СРБ, мг/л	87	0,692 (0,585-0,786)	58,3 / 78,1	0,004 *

TGF β , пг/мл	21066	0,648 (0,539-0,747)	70,8 / 62,5	0,031 *
Спирометрия через 3 мес. (нарушение ФВД)	есть нарушения	0,682 (0,574-0,777)	58,3 / 78,1	0,007 *

Примечания. ЧТ/СП – показатели чувствительности/специфичности;

* отмечена диагностическая значимость теста $p < 0,05$.

Показатели информативности и ПК выделенных факторов для прогнозирования вероятности сохранности нарушений на КТ через 12 месяцев представлены в табл. 5.6.

Таблица 5.6 - Показатели оценки вероятности сохранения изменений на КТ ОГК через 12 месяцев

Фактор риска	Точка разделения (по ROC-анализу)	ПК	Коэффициент информативности Кульбака (I)	Ранг
Возраст, годы	62	7	1,18	1
Пол	мужской	2	0,26	10
Степень дыхательной недостаточности	2	3	0,53	7
Сатурация, %	90	5	0,89	3
Количество палочко-ядерных нейтрофилов, %	6	4	0,56	6
Количество лимфоцитов, %	40	3	0,52	8
СРБ, мг/л	87	4	0,70	5
TGF β , пг/мл	21066	3	0,48	9
Спирометрия через 3 мес. (нарушение ФВД)	есть нарушения	4	0,73	4

Примечание. Значения всех лабораторных показателей соответствуют периоду разгара заболевания.

Как видно из табл. 5.6 наиболее информативными факторами, указывающими на высокий риск формирования фиброзных изменений в легких больных, перенесших ПКА, оказались: старший возраст пациентов ($I = 1,18$), уровень сатурации кислорода 90% в начале заболевания ($I = 0,89$); сохранение нарушений ФВД

через 3 мес. после клинического выздоровления ($I=0,73$).

По сумме прогностических коэффициентов для выделенных 10 факторов была построена логистическая регрессия с коэффициентами $b_0 = -5,98$; $b_1 = 0,337$ и вычислены теоретические значения вероятности риска сохранения нарушений на КТ ОГК через год после выздоровления (рис. 5.9).

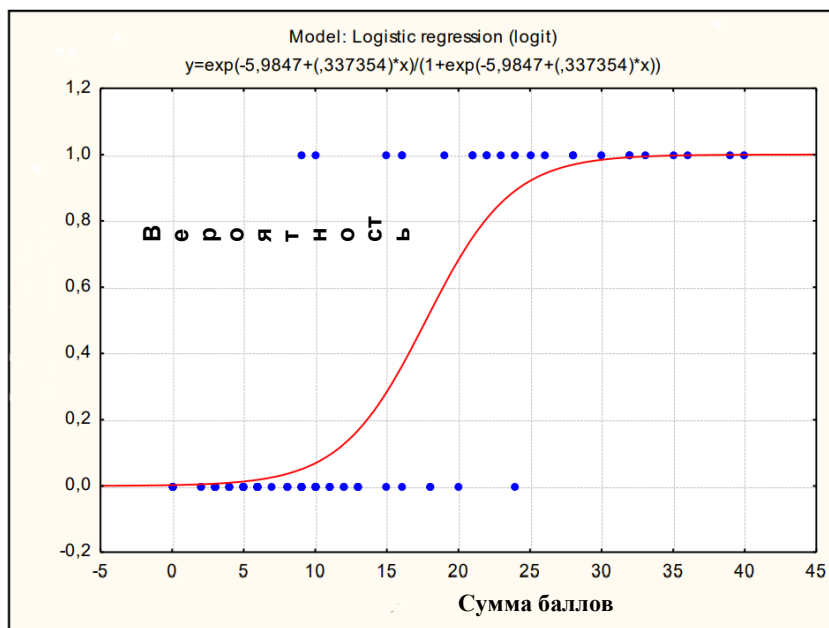


Рисунок 5.9 - Зависимость теоретической вероятности риска сохранения нарушений в легких на томограмме через 12 месяцев суммарного балла ПК

Классификационные группы риска формирования фиброзных изменений на КТ ОГК у пациента через 12 месяцев после перенесенной ПКА по 10 факторам составляли: при $\Sigma ПК < 9$ баллов – риск очень низкий ($P < 4,7\%$), при $9 \leq \Sigma ПК < 12$ баллов – низкий ($P < 13\%$), при $12 \leq \Sigma ПК < 18$ баллов – умеренный ($P < 50\%$), при $18 \leq \Sigma ПК < 24$ баллов – высокий ($P > 50\%$), при $\Sigma ПК \geq 24$ балла – риск очень высокий ($P > 90\%$).

Валидация полученных результатов была проведена на случайным образом отобранных, репрезентативных по возрасту, полу и тяжести состояния 45 пациентах, которые также лечились в стационаре по поводу ковид-ассоциированной пневмонии, но в более поздний период. Результаты годового наблюдения за ними были сопоставлены с результатами, спрогнозированными при помощи разработанного алгоритма.

Практическая проверка эффективности прогнозирования риска сохранения нарушений в легких на КТ ОГК через 12 месяцев после клинического выздоровления по суммарному баллу выше 18 показала высокую специфичность – 93,8 % (95 % ДИ: 87,8 – 99,7 %), чувствительность – 83,3 % (95 % ДИ: 68,4 – 98,2 %) и точность предлагаемого метода – 90,9 % (95 % ДИ: 84,9 – 96,9 %).

Таким образом, анализ особенностей и динамики изменений на КТ ОГК у пациентов с ПКА в течение года наблюдения позволил сделать следующие выводы:

- Частота КТ поражения легких $> 50\%$ у больных 1 группы в 1,7 раза превышала аналогичный показатель у пациентов 2 группы ($p < 0,05$), что прямо коррелировало с тяжестью состояния больных по шкале SMRT-CO и повышением уровня фермента TGF β в сыворотке крови.

- Более чем у трети (35,7%) больных через год после перенесенной ПКА сохранялись изменения на КТ ОГК из-за формирования фиброза на месте локализации воспалительного процесса.

- Между группами наблюдения установлена статистически значимая разница в сохранении остаточных изменений на КТ ОГК в течение 6 и 12 месяцев после перенесенной болезни ($p < 0,05$). У пациентов 2 группы нормализация показателей томографической картины происходила быстрее.

- У женщин статистически реже обнаруживались фиброзные изменения на КТ ОГК через 6 и 12 месяцев после болезни, чем у мужчин.

- У более чем половины пациентов старшего возраста (более 60 лет) остаточные изменения в легочной ткани сохранялись в течение 6 и 12 месяцев после перенесенной ПКА ($p < 0,05$).

- Основными социальными, клиническими и лабораторными показателями, которые прямо коррелировали с изменениями на КТ ОГК через 3 – 12 месяцев после выздоровления ($p < 0,05$) являются: пол и возраст пациентов, тяжесть состояния, уровни фермента TGF β и СРБ на момент госпитализации, наличие изменений ФВД через 3-12 месяцев после выздоровления и продолжительность кашля более 10 суток от начала заболевания.

- Составленные оценочные таблицы позволяют по клинико-анамнестическим

и лабораторным показателям, полученным у больных во время разгара заболевания, а также по данным спирографического исследования через 3 месяца после выздоровления, прогнозировать наличие нарушений на КТ ОГК через 6 месяцев и 12 месяцев после клинического выздоровления с точностью 90,9 % (95 % ДИ: 84,9 – 96,9 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимость и актуальность проблематики ведения пациентов с ПКА не подлежит сомнению и обусловлена высоким уровнем летальности при данной патологии как в нашей стране, так и во всем мире [1-4; 10; 101; 131]. Несмотря на многолетнюю и разнонаправленную исследовательскую работу в области повышения эффективности диагностической и лечебной тактики больных ПКА, а именно – разработку и постоянное совершенствование различных международных и национальных рекомендаций [78; 88; 101], внедрение инновационных опросников и анкет, лабораторных [5; 19; 20; 78; 79] и инструментально-диагностических мероприятий [78; 131], улучшение аппаратуры для подачи кислорода и т.д., ПКА остается одним из самых сложных и проблемных заболеваний человечества [122; 132]. Кроме того, мало исследован прогноз для выживания у этой категории больных, а также возможность предсказания отдаленных последствий.

Многочисленные исследования посвящены особенностям лабораторных признаков ПКА [3; 17; 76], вопросам улучшения диагностики, дифференциальной диагностики ПКА, оптимизации и индивидуализации антибактериальной терапии [3; 12; 14; 38; 76], но очень мало работ при лечении и после перенесенного заболевания.

Учитывая сложность и особенность такой легочной патологии как ПКА, проведенное нами исследование проходило по разным направлениям и касалось диагностики, а также прогнозирования формирования отдаленных последствий перенесенной ПКА.

Согласно цели и поставленным задачам исследование проводилось в три этапа. На первом этапе была проведена лабораторная оценка состояния 123 больных ПКА, которые находились на стационарном лечении в терапевтических (пульмонологических) отделениях и ОРИТ. Задачами этого этапа исследования было проведение верификации диагноза ПКА и исключение больных с другими заболеваниями, имитирующими пневмонию.

На втором этапе, после верификации и уточнения диагноза и проверки пациентов в соответствии с критериями включения/выключения, было обследовано 98 пациентов в возрасте от 35 до 79 лет (средний возраст – $66,54 \pm 11,21$ лет), 57 / 58,2% пациентов мужского пола и 41 / 41,8 % – женского пола, с диагнозом «Пневмония ковид-ассоциированная», которые были разделены на 2 группы в зависимости от клинической группы: 1 группа – 58 человек с крайне тяжелым течением ПКА и большим объемом поражения легочной ткани, проходивших лечение в реанимационном отделении ОГБУЗ «Городская больница № 2 г. Белгорода» (РО); 2 группа – 40 пациентов с пневмонией тяжелого течения, проходивших лечение в терапевтическом/пульмонологическом отделении.

Средний возраст пациентов 1 группы составил $61,4 \pm 15,8$ года, из них женщин – 24 (41,4 %), мужчин – 34 (58,6 %); 2 группы – $55,2 \pm 20,1$ лет, из них женщин – 17 (42,5 %), мужчин – 23 (57,5 %) ($p < 0,10$ между группами по возрасту пациентов). Полученное демографическое распределение больных ПКА подтверждается литературными данными, понятно и обоснованно [45; 91]. В то же время, группы были статистически сравнимыми ($p > 0,05$) по количеству курильщиков (29,3 % и 22,5 % в 1 и 2 группе соответственно) и пациентов с избыточной массой тела и ожирением (62,1 % и 67,5 %).

На третьем этапе пациенты обеих групп подвергались динамическому наблюдению в течение года.

Подавляющее большинство пациентов (более 70%) занималось самолечением по советам знакомых или фармацевтов, а продолжительность заболевания до госпитализации в среднем составляла $7,0 \pm 0,49$ суток, в том числе в 1 группе – $7,5 \pm 0,70$ суток, во 2 – $6,2 \pm 0,55$ суток ($p > 0,05$). Более 90% ($n=82$) пациентов были направлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи. Состояние всех больных при госпитализации соответствовало тяжелому.

Чаще пациенты предъявляли жалобы на одышку (48,9%) и кашель (78,4%) с отделением мокроты (62,5%) или без него (15,9%), а также слабость (72,7%), боли в грудной клетке (48,9%), снижение аппетита (40,9%), которые, кроме одышки,

были характерны для пациентов всех половозрастных групп. Одышка статистически чаще ($p < 0,01$) проявлялась у пациентов мужского пола (64,3%), чем женского (34,8%), а также у пациентов старшей возрастной группы (80,0%) по сравнению с больными ПКА младшего (15,4%, $p < 0,001$) и среднего возраста (45,5%; $p < 0,01$).

Согласно полученным данным, пациенты мужского пола статистически чаще переносят ПКА в более тяжелой форме, о чем свидетельствуют выраженность клинических проявлений и воспалительных маркеров в организме: коэффициенты корреляции с выраженностью ДН – $r_s = 0,369$ ($p < 0,001$), с количеством баллов по шкале SMRT - CO – $r_s = 0,264$ ($p < 0,05$), с ЧДД в мин. – $r_s = 0,259$ ($p < 0,05$), с уровнем сатурации кислорода – $r_s = -0,301$ ($p < 0,01$). Отмечена обратная корреляция между показанием сатурации и возрастом больных – $r_s = -0,277$ ($p < 0,01$).

Лихорадка на момент госпитализации отмечалась у большинства пациентов обеих групп (90,9 % и 92,7 %), однако у больных 1 группы она сопровождалась повышением температуры до фебрильных и пиретических значений (72,7 %), продолжаясь в среднем ($4,2 \pm 0,48$) дней, а у больных 2 группы чаще отмечалась субфебрильная лихорадка (40,0%) с продолжительностью ($2,9 \pm 0,28$) дни ($p < 0,05$).

Установлено, что в период разгара заболевания для большинства больных ПКА характерен лейкоцитоз (55,7 %), ускоренная СОЭ (73,9 %), лимфоцитоз (69,3 %), высокий уровень СРБ ($38,3 [11, 3; 150,9]$ мг/л) и TGF ($20149,1 \pm 424,0$ пг/мл) в плазме крови, прямо коррелирует с тяжестью течения ПКА.

В частности, количество баллов по шкале SMRT-CO статистически значимо коррелировало с такими показателями как: содержание лейкоцитов в крови – $r_s = 0,284$ ($p < 0,01$), процент лимфоцитов – $r_s = 0,538$ ($p < 0,001$), СОЭ ($p < 0,001$), уровень СРБ – $r_s = 0,554$ ($p < 0,001$), уровень TGF β – $r_s = 0,267$ ($p < 0,05$). При этом уровни СРБ в острую фазу заболевания статистически значимо не зависели от возраста пациентов ($p > 0,05$), а высокие значения показателей у мужчин по сравнению с женщинами ($72,4 [22,7; 257]$ мг/л против $25,0 [8,3; 87,1]$ мг/л при $p < 0,01$) можно объяснить более тяжелым течением ПКА у мужчин. Содержание TGF β в сыворотке крови больных ПКА также существенно не зависело от пола (при ANOVA $p > 0,05$) или возраста пациентов ($p > 0,05$).

В динамике лечения в обеих клинических группах отмечался регресс основной клинической симптоматики заболевания (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями), за исключением жалоб на кашель, сохранившийся у 75,8% пациентов 1 группы и 50,9% – 2 группы ($p < 0,05$ между группами). Кроме того, пациенты 1 группы статистически чаще жаловались на одышку как на момент госпитализации (69,7% против 36,4%, $p < 0,05$), так и через 10 суток от начала лечения (33,3% против 12,7%, $p < 0,05$).

На фоне проведенной терапии отмечалось существенное ($p < 0,001$) снижение частоты дыхательных движений (на 23,6% и 9,4% в 1 и 2 группах соответственно) и ЧСС (на 21,4% и 13,9%), увеличение уровня сатурации кислорода (на 10,8% и 2,0%), улучшение состояния и повышение уровня оценки его тяжести с $(1,5 \pm 0,36)$ до $(3,86 \pm 1,1)$ балла в 1 группе и с $(1,7 \pm 0,41)$ до $(3,91 \pm 0,9)$ баллов во второй.

Отмечено существенное снижение уровня сывороточного СРБ через 10 суток после начала терапии в обеих группах ($p < 0,001$) с сохранением статистически значимых различий между группами – 25,4 [10,0; 76,1] мг/л в 1 группе против 18,0 [8,2; 37,0] мг/л во 2 группе ($p < 0,05$).

По данным спирографического исследования, нарушения ФВД в начале болезни были выявлены у 75% всех наблюдений, которые в 1,4 раза чаще регистрировались у пациентов 1 группы наблюдения – 90,9% против 65,5% у пациентов 2 группы ($p < 0,01$), а также у пациентов мужского пола – 88,1% против 63,0% у женщин ($p < 0,01$). При этом у женщин несколько преобладали нарушения ФВД по рестриктивному типу – 39,1% против 23,9% по обструктивному типу ($p > 0,05$), тогда как у мужчин эти типы нарушений ФВД встречались почти с одинаковой частотой – 45,2% против 42,9% ($p > 0,05$).

Тяжесть и проявления нарушений ФВД (рестриктивный – обструктивный тип) имеют статистически значимую корреляционную связь с выраженностью индекса массы тела ($r_s = -0,262$; $p < 0,05$), то есть у пациентов с повышенным весом чаще встречался рестриктивный тип нарушений ФВД – 50,9% против 28,6% ($p < 0,05$).

В структуре тяжести нарушений ФВД по рестриктивному типу у пациентов

обеих групп преобладали изменения умеренной степени выраженности (82,4% и 65,0% в 1 и 2 группах соответственно), в то время как при обструктивном типе изменения ФВД в пациентов 1 группы в большинстве своем были значительными и резкими (61,5% и 31,2%, соответственно по группам). При этом наиболее клинически выраженная дыхательная недостаточность отмечалась при нарушениях ФВД по обструктивному типу ($r_s=0,329$; $p<0,05$).

Независимо от групп исследования выраженность изменений ФВД у всех пациентов с ПКА напрямую зависела от их возраста ($r_s=0,416$; $p<0,001$), то есть у пациентов молодого возраста реже регистрировались нарушения ФВД.

Установлена также прямая корреляция между оценкой больными тяжести своего состояния и выраженностью нарушений ФВД ($r_s=0,329$, $p<0,05$). При чем пациенты с обструктивным типом нарушений ФВД оценивали свое состояние как более тяжелое, чем пациенты с рестриктивными изменениями.

В динамике наблюдения за больными, перенесшими ПКА, отмечена тенденция к восстановлению ФВД во всех группах уже через 1 месяц после клинического выздоровления – уменьшение количества больных с нарушением ФВД с 75,0% до 59,1% ($p<0,05$). В то же время, нормализация показателей ФВД у женщин происходила быстрее (уменьшение количества больных с 63,0% до 41,3%; $p<0,05$), чем у мужчин (88,1% против 78,6%; $p>0,05$).

Через 3, 6, 12 месяцев после клинического выздоровления общий процент сохранения патологических изменений ФВД составил 31,8%, 15,9% и 5,7% соответственно ($p<0,001$ по сравнению с исходным уровнем). При этом нарушения ФВД по рестриктивному типу восстанавливались и нормализовались быстрее (уменьшение процента больных с 42,0% на момент госпитализации до 15,9%, 5,7% и 2,3% через 3-6-12 мес) по сравнению с обструктивным типом изменений ФВД (уменьшение количества больных с 33,0% до 15,9%, 10,2% и 3,4% в аналогичные сроки наблюдения), т.е. требовали меньше реабилитационных мер.

По данным корреляционного анализа установлена прямая зависимость сохранения признаков нарушений ФВД после клинического выздоровления от возраста и пола пациентов: через 1 мес. – $r_s = 0,383$ ($p < 0,001$) и $r_s = 0,275$ ($p < 0,05$)

через 3 мес. – $r_s = 0,283$ ($p < 0,01$) и $r_s = 0,273$ ($p < 0,05$), через 6 мес. – $r_s = 0,337$ ($p < 0,01$) и $r_s = 0,184$ ($p > 0,05$).

В 1 группе пациентов установлено наличие статистически значимой прямой корреляционной связи между сохранением изменений ФВД через 3 мес. после клинического выздоровления и продолжительностью заболевания до обращения в больницу ($r_s = 0,370$; $p < 0,05$), длительностью лихорадки во время болезни ($r_s = 0,392$; $p < 0,05$), а также с выделением мокроты в течение более чем 10 суток от начала заболевания ($r_s = 0,397$; $p < 0,05$). Причем при более длительном и интенсивном выделении мокроты чаще сохранялись нарушения ФВД по обструктивному типу.

Скорость восстановления ФВД через 6 месяцев также коррелировала с длительностью пребывания в палате реанимации и интенсивной терапии ($r_s = 0,385$; $p < 0,05$), а также с длительностью наличия кашля с мокротой ($r_s = 0,360$; $p < 0,05$).

Через год после болезни частота сохранения патологических изменений на спирограмме определялась количеством лимфоцитов, частотой дыхательных движений, продолжительностью гипертермии в начале заболевания ($r_s = 0,224$, $r_s = 0,217$, $r_s = 0,269$ и $r_s = 0,219$; соответственно; $p < 0,05$), наличием фибротических изменений на КТ ОГК ($r_s = 0,288$; $p < 0,01$), а также пожилым возрастом пациентов ($r_s = 0,213$; $p < 0,05$).

Таким образом, к факторам, которые могут помочь в прогнозировании патологических изменений ФВД в течение года, можно отнести: возраст и пол пациента, выраженность лимфоцитоза, длительную фебрильную лихорадку, сохранение кашля с выделением мокроты в течение 10 суток и более с момента госпитализации пациентов с ПКА, а также продолжительность самолечения до госпитализации.

Важной задачей лечения и реабилитации больных ПКА является предотвращение отдаленных негативных последствий заболевания, в частности формирование фиброзных изменений в легочной ткани.

К моменту госпитализации частота поражения легких по данным КТ ОГК $> 50\%$ у больных 1 группы в 1,7 раза превышала аналогичный показатель у пациентов 2 группы ($p < 0,05$), (57,6 % против 34,6 %; $p < 0,05$), что прямо коррелировало

с тяжестью состояния больных по шкале SMRT-CO ($r_s = 0,260$; $p < 0,05$) и повышением уровня фермента TGF β в сыворотке крови ($r_s = 0,228$; $p < 0,05$).

В динамике годового наблюдения за больными, перенесшими ПКА, отмечено статистически значимое улучшение по данным КТ ОГК. В то же время более чем у четверти (27,3%) больных через год после перенесенной ПКА сохранялись изменения на КТ ОГК из-за формирования фибротических изменений на месте локализации воспалительного процесса.

Установлена статистически значимая разница в сохранении остаточных изменений на КТ ОГК в течение 6 и 12 месяцев между группами наблюдения – в эти сроки изменения регистрировались у 51,5% и 39,4% пациентов 1-й группы против 25,5% и 20,0 % случаев во 2-й группе ($p < 0,05$).

То есть, у пациентов 2-й группы нормализация показателей томографической картины происходила быстрее.

Сохранение изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК в течение 6 и 12 месяцев после ПКА статистически значимо зависело от возраста ($r_s = 0,270$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,260$; $p < 0,05$) и пола ($r_s = 0,248$; $p < 0,05$ и $r_s = 0,232$; $p < 0,05$) пациентов. То есть у мужчин статистически чаще выявляются фиброзные изменения по КТ ОГК, чем у женщин: через 6 месяцев – 47,6 % против 23,9 %; через 12 месяцев – 38,1% против 17,4% ($p < 0,05$).

Кроме возраста, наличие признаков изменений в легких через 6 и 12 месяцев после клинического выздоровления на КТ ОГК статистически коррелировало с такими лабораторными показателями воспалительного процесса в легких как: степень ДН ($r_s = 0,494$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,373$; $p < 0,001$), тяжесть состояния больного по шкале SMRT-CO ($r_s = 0,549$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,312$; $p < 0,01$), процент лимфоцитов ($r_s = 0,319$; $p < 0,05$) и лимфоцитов ($r_s = -0,472$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,259$; $p < 0,05$), уровень сатурации кислорода ($r_s = -0,465$; $p < 0,001$ и $r_s = -0,307$; $p < 0,01$), СРБ ($r_s = 0,518$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,297$; $p < 0,05$) и TGF β ($r_s = 0,276$; $p < 0,01$ и $r_s = 0,229$; $p < 0,05$) в фазу разгара заболевания, а также наличие нарушений ФВД по данным спирометрии через 3 месяца после перенесенной ПКА ($r_s = 0,416$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,349$; $p < 0,001$). Следует отметить, что высокий уровень С-реактивного протеина в крови больных

к госпитализации и маркера фиброза TGF β можно считать факторами риска развития отдаленных последствий перенесенной ПКА ($p < 0,05$), и в сочетании с другими критериями могут служить маркерами по прогнозированию последних.

Полученные данные корреляционного и ROC-анализа стали основой для разработки оценочных таблиц для прогнозирования нарушений по КТ ОГК у больных, перенесших ПКА, через 6 и 12 месяцев после клинического выздоровления. При этом первые места среди показателей, определяющих степень риска сохранения изменений в легочной ткани по данным КТ ОГК через полгода после выздоровления, по показателю информативности Кульбака занимали: уровень СРБ в фазу разгара заболевания > 87 мг/л ($I = 1,88$), ЧДД > 23 в 1 мин. ($I=1,28$), количество лимфоцитов более 14% ($I=1,17$) и уровень сатурации кислорода $\leq 94\%$ ($I=1,05$). Наиболее информативными факторами, указывающими на высокий риск формирования фиброзных изменений в легких у больных, перенесших ПКА, оказались: старший возраст пациентов ($I = 1,18$), уровень сатурации кислорода $\leq 90\%$ в начале заболевания ($I = 0,89$), сохранение нарушений ФВД через 3 месяца после клинического выздоровления ($I=0,73$).

Таким образом, разработанные оценочные таблицы и модель логистической регрессии позволяют спрогнозировать возможное развитие отдаленных фибротических изменений в легких на основании данных, полученных при госпитализации, с точностью 90,9 % (95 % ДИ: 84,9 – 96,9%).

ВЫВОДЫ

1. Доказана вариативность характеристик развития ПКА тяжелого и крайнетяжелого течения в зависимости от пола и возраста пациентов. Лица мужского пола преимущественно в старшей возрастной группе имели статистически значимо более тяжелое течение ПКА, субъективная значимость одышки и тяжести дыхательной недостаточности которых имели более интенсивный характер, что коррелировало с изменениями показателей функции внешнего дыхания при спирометрии и сопровождалось статистически значимо более высоким уровнем провоспалительных маркеров при обследовании, приводящих к сохранению значительного процента остаточных изменений в легких.

2. Нарушения функции внешнего дыхания через 10 дней госпитализации регистрировались у 75% больных с пневмонией тяжелого и крайнетяжелого течения и прямо коррелировали с оценкой больными тяжести своего состояния ($r_s=0,329$, $p<0,05$). В структуре нарушений ФВД преобладали изменения по рестриктивному типу. Статистически значимая положительная динамика отмечалась у пациентов 2 группы, женского пола и при рестриктивном характере изменений ФВД. Факторы, которые могут указывать на сохранение нарушений ФВД более 6 месяцев: длительность самолечения до госпитализации, лимфоцитоз, высокая ЧДД, длительность лихорадки и сохранение длительного кашля ($p < 0,05$).

3. Частота сохранения признаков изменений по КТ ОГК у пациентов с ПКА тяжелого течения составила 35,2% через 6 месяцев, а развитие фиброза легких через 12 месяцев после перенесенного заболевания диагностировалось в 27,3% случаев. Факторами, прямо коррелирующими с длительным восстановлением томографической картины легких и риском формирования фибротических изменений ($p < 0,05$) являлись: мужской пол старше 60 лет, выраженность дыхательной недостаточности, повышенные уровни TGF β и СРБ и сохранение изменений ФВД в течение 3 месяцев от начала заболевания.

4. Доказана прогностическая значимость уровня фермента TGF β и СРБ для

прогнозирования формирования фибротических изменений легочной ткани больных ПКА через 6 месяцев и 1 год после выздоровления. К группе риска относятся пациенты с повышением уровня фермента TGF β свыше 21000 пг/мл и повышением уровня СРБ свыше 87 мг/л на момент заболевания.

5. Разработанные оценочные таблицы и математические модели позволяют по клинико-anamnestическим и лабораторным показателям, полученным у больных при госпитализации, а также по данным спирометрического исследования через 3 месяца после выздоровления, прогнозировать возможное развитие отдаленных (фибротических) изменений по КТ ОГК в легких через 6 месяцев и 12 месяцев после клинического выздоровления с точностью 90,9% (95% ДИ: 84,9 – 96,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ПКА целесообразно назначение контроля КТ ОГК через 1 месяц после заболевания, несмотря на нормализацию клинико-функционального статуса больных ПКА в среднем на 10-14 сутки.

2. На этапе выздоровления после ПКА к группе высокого риска длительного сохранения патологических изменений ФВИ и формирования отдаленных последствий ПКА следует относить пациентов с выраженным (более 55%) лимфоцитозом во время госпитализации, значительной ЧДД при госпитализации, длительной лихорадкой во время заболевания, с длительной госпитализацией (более 19 суток по медицинским потребностям), выраженной дыхательной недостаточностью, сохранением изменений ФВД более 3 мес, особенно у пациентов мужского пола и старшего возраста.

3. Пациенты с повышением уровня фермента TGF β свыше 21000 пг/мл и повышением уровня СРБ свыше 87 мг/л на момент заболевания должны быть включены в группу высокого риска возможного формирования фибротических изменений в легких и подвергаться динамическому осмотру и проведению программы профилактических мероприятий.

4. Для оценки риска формирования отдаленных последствий у больных с ПКА и возможности прогнозирования таких возможно использовать предоставленные простые оценочные таблицы.

5. Для участковых и семейных врачей следует помнить о возможности сохранения изменений ФВД и изменений на КТ ОГК продолжительностью до года после перенесенной ПКА и учитывать это при оценке состояния здоровья пациента, а также в дальнейшем при повторном возникновении бронхолегочных заболеваний системы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД/ДАД	– артериальное давление/ диастолическое артериальное давление
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ВН	– вентиляционные нарушения
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ДН	– дыхательная недостаточность
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИАЛ/ ИЛА/ILA	– интерстициальная аномалия легких
ИМТ	– индекс массы тела
ИЛФ	– идиопатический легочный фиброз
КТ ОГК / КТ	– компьютерная томография органов грудной клетки
ЛВ	– вентиляция легких
МКБ 10	– международная статистическая классификация болезней десятого пересмотра
мм рт. ст.	– миллиметр ртутного столба
ОТ	– вентиляционные нарушения по обструктивному типу
ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОФВ1/ФЖЕЛ	– отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких
ПКА	– пневмония ковид-ассоциированная
ПМС/ GGO	– по типу «матового стекла»
РО	– реанимационное отделение
РТ	– вентиляционные нарушения по рестриктивному типу
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
ТО	– терапевтическое отделение
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная емкость легких
ФВД	– функция внешнего дыхания
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧСС	– частота сердечных сокращений
SaO ₂	– saturation of O ₂ – сатурация кислорода
TGF β	– transforming growth factor β – трансформирующий фактор роста бетта – фактор фиброза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков О. В., Буланов А. Ю.. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / [др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022.
2. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония [Электронный ресурс] / Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2021. М.: МЗ РФ, 2021. 133 с. – Режим доступа: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> Дата доступа 12.06.2022.
3. Блох А. И. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) среди детского населения Омской области [Электронный ресурс] / Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – №. 4 S1. – С. 37-37. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46104419>
4. Бондаренко А. Л., Невиницына Д. А., Кассина И. С. Клинико-эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции [Электронный ресурс] / Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – №. 4 S1. – С. 38-38. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44049262>
5. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Межрегиональная общественная организация “Российское респираторное общество» и Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии // 2023. – Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/VP_2023_draft.pdf
6. Демина И. А. Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией [Электронный ресурс] / Режим доступа: [https://www.crie.ru/upload/iblock/03a/m7ud0lem3gngmb460445s76fved52mkn/disser1\(dyomina\).pdf](https://www.crie.ru/upload/iblock/03a/m7ud0lem3gngmb460445s76fved52mkn/disser1(dyomina).pdf)
7. Домрачева Д.В. и др. Оценка распространенности постковидного синдрома среди студентов 5 курса лечебно-профилактического факультета медицинского универ-

ситета [Электронный ресурс]. / Домрачева Д.В., Сахарова Ю.А., Паскарь Д.А., Черняев И.А., Ножкина Н.В. // БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ. Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 2023. – с.92-93. – Режим доступа: https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2023/botkin23/tezis.

8. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) [Электронный ресурс] / Лечащий врач. 2020. № 6. С. 76–80. – Режим доступа: doi: 10.26295/os.2020.41.94.014
9. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации [Электронный ресурс] / Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. – Режим доступа: doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520
10. Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С., и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 11. С. 4.
11. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов // Пульмонология. 2014. № 5. С. 67–72.
12. Зайцев А.А., Макаревич А.М. COVID-19 и антимикробная терапия [Электронный ресурс] / Зайцев А.А., Макаревич А.М. // Известия Российской военно-медицинской академии. – 41. – 3. – 2022. – Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/RMMArep/article/view/109304>
13. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. [Электронный ресурс] / Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. – Режим доступа: doi: 10.17816/brmma83094

14. COVID-19: Критерии тяжести и терапии. [Электронный ресурс] / Минздрав России.
– Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/609/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_short_V18.pdf
15. Методические рекомендации Российского респираторного общества «Диагностика, профилактика, лечение и реабилитация вирусного поражения легких при SARS COV-2 инфекции» [Электронный ресурс] // под редакцией С.Н.Авдеева, А.Г.Малявина, 2022.-199 с. – Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/%D0%9F%D0%9E%D0%A0%D0%90%D0%96%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%AF%20%D0%9B%D0%95%D0%93%D0%9A%D0%98%D0%A5%20%D0%9F%D0%A0%D0%98%20SARS%20COV2%20%D0%98%D0%9D%D0%A4%D0%95%D0%9A%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>
16. Некрасова Т. А. Сахарный диабет 2 типа у госпитализированных больных COVID-19: особенности клинико-метаболического статуса и управления гликемией [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://samsmu.ru/files/referats/2023/Belikina/dissertation.pdf>
17. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) / Методические рекомендации // М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко. – 2023.
18. Ожирение. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Минздрав РФ. – 2021. – Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/9/990_kr20E66mz.pdf
19. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии [Электронный ресурс] / Медицинский Совет. 2021. № 12. С. 162–172. – Режим доступа: doi: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172.
20. Утенкова Е. О., Калужских Т. И. Естественное проэпидемичивание у лиц, проживающих в эндемичных районах [Электронный ресурс] / Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12. – №. 4 S1. – С. 112-113. – Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44048987>

21. Шальнова С. А. и др. Связь артериальной гипертонии, повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и их сочетания с возникновением новых случаев сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин трудоспособного возраста [Электронный ресурс] / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20. – №. 2. – С. 183-193. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-arterialnoy-gipertonii-povyshennogo-urovnya-holesterina-lipoproteinov-nizkoy-plotnosti-i-ih-sochetaniya-s-vozniknoveniem>.
22. Additional Routes of COVID-19 Transmission – What We Know So Far [Электронный ресурс] // Public Health Ontario. – Режим доступа: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/covid-wwksf/2020/12/routes-transmission-covid-19.pdf?la=en>
23. Arabi, Y.M.; Balkhy, H.H.; Hayden, F.G.; Bouchama, A.; Luke, T.; Baillie, J.K.; Al-Omari, A.; Hajeer, A.H.; Senga, M.; Denison, M.R.; et al. Middle East Respiratory Syndrome. N. Engl. J. Med. 2017, 376, 584–594.
24. Bazdyrev, et al. Lung Fibrosis after COVID-19: Treatment Prospects [Электронный ресурс] / Bazdyrev Evgeny, Rusina Polina, Panova Maria, Novikov Fedor, Grishagin Ivan, Nebolsin Vladimir // National Library of Medicine, 2021. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8398080/>
25. Baergen R.N., et al. Placental pathology in COVID-19 [Электронный ресурс] / Baergen R.N., Heller D.S., Goldstein J.A. // American Journal of Clinical Pathology. – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32533690/>.
26. Barnes B.J., et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps [Электронный ресурс] / Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., Borczuk A., Cools-Lartigue J., Crawford J.M., Daßler-Plenker J., Guerci P., Huynh C., Knight J.S., Loda M., Looney M.R., McAllister F., Rayes R., Renaud S., Rousseau S., Salvatore S., Schwartz R.E., Spicer J.D., Yost C.C., Weber A., Zuo Y., Egeblad M. // Journal of Experimental Medicine. – Jun 1;217(6). – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302401/>.
27. Bauer T.T., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome and Pneumonia: A Comprehensive Review of Clinical Data [Электронный ресурс] / Bauer T.T., Ewig S., Rodloff

- A.C., Mueller E.E. // *Clinical Infectious Diseases*. – Sep 15;43(6):748–756. – 2006. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7107989/>
28. Bahl A., et al. Risk Factors for Midline Catheter Failure: A Secondary Analysis of an Existing Trial [Электронный ресурс] // Bahl A., Johnson S., Mielke N., Chen N.-W. – *Ther clin Risk Manag.* – 2022. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36238957/>
 29. Baj J., et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge [Электронный ресурс] / Baj J., Karakula-Juchnowicz H., Teresinski G., Buszewicz G., Ciesielka M., Sitarz R., Forma A., Karakula K., Flieger W., Portincasa P., Maciejew R. // *Journal of Clinical Medicine* – 9(6). – 2020. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1753>
 30. Bassetti S., et al. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance [Электронный ресурс] / Bassetti S., Tschudin-Sutter S., Egli A., Osthoff M. // *European Journal of Internal Medicine*. – 99. – 2022. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620522000395>
 31. Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, Fitzgerald JC, Topjian A, John ARO. Multisystem inflammatory syndrome in children during the Coronavirus 2019 pandemic: a case series [Электронный ресурс] / *J Pediatric Infect Dis Soc* 9: 393–398, 2020. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/jpids/article/9/3/393/5848127>
 32. Bohn M.K., Hall A., Sepiashvili L., Jung B., Steele Sh., Adeli Kh. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression [Электронный ресурс] // *Physiology (Bethesda)*. 2020 Sep 1; 35(5): 288–301. – 2020. – Режим доступа: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00019.202>
 33. Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies [Электронный ресурс] / *Nature* 2022. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04385-3>
 34. Chen, G.; Wu, D.; Guo, W.; Cao, Y.; Huang, D.; Wang, H.; Wang, T.; Zhang, X.; Chen, H.; Yu, H.; et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Investig.* 2020, 130, 2620–2629. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>

35. Carfi A., R. Bernabei, F. Landi. For the Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 [Электронный ресурс] / J Am Med Assoc, 324 (6) (2020). – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644129/>
36. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view [Электронный ресурс] / Ann Phys Rehabil Med 2020; 63: 554–556. – Режим доступа: <https://vivantes.elsevier-pure.com/en/publications/the-role-of-physical-and-rehabilitation-medicine-in-the-covid-19->
37. Cao, Y.; Liu, X.; Xiong, L.; Cai, K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. J. Med. Virol. 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/jmv.25822>
38. Carfi S, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review [Электронный ресурс] / World J Gastroenterol 26: 2323–2332, 2020. – Режим доступа: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/figures/v26/i19/2323.htm>
39. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [Электронный ресурс] / Emerg Microbes Infect 9: 221–236, 2020. – Режим доступа: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.171990>
40. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [Электронный ресурс] / Lancet 395: 507–513, 2020. – Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
41. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity [Электронный ресурс] / Emerg Microbes Infect 2020; 9:469. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7054964/>

42. Centers for Disease Control and, Prevention, Human coronavirus types [Электронный ресурс] / Режим доступа: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>
43. COVID-19 Investigation Team. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States [Электронный ресурс] / Nat Med 2020. – Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1.full.pdf>
44. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Электронный ресурс]. – 2023. – Режим доступа: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>
45. Chen L.-D., et al. Association between cytokine profiles and lung injury in COVID-19 pneumonia [Электронный ресурс] // Chen L.-D., Zhang Z.-Y., Wei X.-J., Cai Y.-Q., Yao W.-Z., Wang M.-H., Huang Q.-F., Zhang X.-B. – Respiratory Research. – 21. – 201. – 2020. – Режим доступа: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01465-2>
46. Chen T., et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Older Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective Study [Электронный ресурс] / Chen T., Dai Z., Mo P., Li X., Ma Z. Song S., Chen S., Luo M., Liang K., Gao S., Zhang Y., Deng L., Xiong Y. // The Journal of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences. – 75. – 9. – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32279081/>
47. COVID-19. [Электронный ресурс] / John Hopkins Medicine. – Режим доступа: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus>
48. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y.; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. Lancet 2020, 395, 507–513.
49. Chafekar, A.; Fielding, B.C. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. Viruses 2018, 10, 93. <https://doi.org/10.3390/v10020093>
50. Chu, J.; Yang, N.; Wei, Y.; Yue, H.; Zhang, F.; Zhao, J.; He, L.; Sheng, G.; Chen, P.; Li, G.; et al. Clinical characteristics of 54 medical staff with COVID-19: A retrospective

study in a single center in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/jmv.25793>

51. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372.
52. Deng, S.-Q.; Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 575.
53. Ding, Y.; He, L.; Zhang, Q.; Huang, Z.; Che, X.-Y.; Hou, J.; Wang, H.; Shen, H.; Qiu, L.; Li, Z.; et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J. Pathol.* 2020, 203, 622–630.
54. Dougherty K, Mannell M, Naqvi O, et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant COVID-19 Outbreak Associated with a Gymnastics Facility [Электронный ресурс] / Oklahoma, April-May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:1
55. Drucker DJ. Coronavirus infections and Type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications [Электронный ресурс] / *Endocr Rev* 41: 457–470, 2020. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/edrv/article/41/3/bnaa011/5820492>
56. Duval D., et al. Long distance airborne transmission of SARS-CoV-2: rapid systematic review [Электронный ресурс] // Duval D., Palmer J.C., Tudge I., Pearce- Smith N., O’Connel E., Bennet A., Clark R. – *BMJ.* – 377. – 2022. – Режим доступа: <https://www.bmj.com/content/377/bmj-2021-068743>
57. Du, Y.; Tu, L.; Zhu, P.; Mu, M.; Wang, R.; Yang, P.; Wang, X.; Hu, C.; Ping, R.; Hu, P.; et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *SSRN Electron. J.* 2020, 201, 1372–1379.
58. Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK, Church GM, Trevejo JM, Rajaniemi H. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures [Электронный ресурс] / *Nat Biotechnol* 38: 789–791, 2020. – Режим доступа: doi: 10.1038/s41587-020-0577-1.
59. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada / *CMAJ* 2021; 193:E1619.

60. Francone, M.; Iafrate, F.; Masci, G.M.; Coco, S.; Cilia, F.; Manganaro, L.; Panebianco, V.; Andreoli, C.; Colaiacono, M.C.; Zingaropoli, M.A.; et al. Chest CT score in COVID-19 patients: Correlation with disease severity and short-term prognosis. / *Eur. Radiol.* 2020, 1–10
61. Fu, Z.; Tang, N.; Chen, Y.; Ma, L.; Wei, Y.; Lu, Y.; Ye, K.; Liu, H.; Tang, F.; Huang, G.; et al. CT features of COVID-19 patients with two consecutive negative RT-PCR tests after treatment / *Sci. Rep.* 2020, 10, 11548.
62. Fu, L.; Wang, B.; Yuan, T.; Chen, X.; Ao, Y.; Fitzpatrick, T.; Li, P.; Zhou, Y.; Lin, Y.-F.; Duan, Q.; et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020, 80, 656–665.
63. Ge Y, Martinez L, Sun S, et al. COVID-19 Transmission Dynamics Among Close Contacts of Index Patients With COVID-19: A Population-Based Cohort Study in Zhejiang Province, China [Электронный ресурс] / *JAMA Intern Med* 2021; 181:1343. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424260/>
64. Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1708–1720.
65. Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020.
66. Hadi A, Werge M, Kristiansen KT, Pedersen UG, Karstensen JG, Novovic S, Gluud LL. Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated with severe acute pancreatitis: Case report on three family members. [Электронный ресурс] / *Pancreatology* 20: 665–667, 2020. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.pan.2020.04.021. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26:672. Henry BM, De Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis [Электронный ресурс] / *Clin Chem Lab Med* 58: 1021–1028, 2020. – Режим доступа: doi: 10.1515/cclm-2020-0369.

67. Hammer T., Langholz E. The epidemiology of inflammatory bowel disease: balance between East and West? A narrative review [Электронный ресурс] // Hammer T., Langholz E. – Digestive Medicine Research. – 3. – 2020. – Режим доступа: <https://dmr.amegroups.org/article/view/6855/html>
68. Hosseiny, M.; Kooraki, S.; Gholamrezanezhad, A.; Reddy, S.; Myers, L. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020, 214, 1078–1082.
69. Helmy, Y.A.; Fawzy, M.; Elaswad, A.; Sobieh, A.; Kenney, S.P.; Shehata, A.A. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1225.
70. Hui, D.S.; Wong, P.-C.; Wang, C. SARS: Clinical features and diagnosis. *Respirology* 2003, 8, S20–S24. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00520.x>
71. Isasi F., et al. Patients, Families, and Communities COVID-19 Impact Assessment: Lessons Learned and Compelling Needs [Электронный ресурс] / Isasi F., Naylor M.D., Skorton D., Grabowski D.C., Hernandez S., Rice M. // *NAM Perspect.* – 2021. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8803391/>
72. Investigation of Cases of Human Infection with MERS-CoV World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018 – Режим доступа: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/mers-investigation-cases/en/
73. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, Cani DS, Cerini M, Farina D, Gavazzi E, Maroldi R, Adamo M, Ammirati E, Sinagra G, Lombardi CM, Metra M. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Электронный ресурс] / *JAMA Cardiol* 5: 819, 2020. – Режим доступа: doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096. Jones SE, Barker RE, Nolan CM, Patel S, Maddocks M, Man WDC. Pulmonary rehabilitation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [Электронный ресурс] / *J Thorac Dis.* 2018;10(S12):S1390–S1399. – Режим доступа: <https://jtd.amegroups.org/article/view/19965/html>

74. Jian SW, Liu DP, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset [Электронный ресурс] / JAMA Intern Med 2020. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7054964/>
75. Jiang, F.; Deng, L.; Zhang, L.; Cai, Y.; Cheung, C.W.; Xia, Z.-Y. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J. Gen. Intern. Med. 2020, 35, 1545–1549
76. Jones D.L., et al. Shedding of SARS-CoV-2 in feces and urine and its potential role in person-to-person transmission and the environment-based spread of COVID-19 [Электронный ресурс] / Jones D.L., Baluja M.Q., Graham D.W., Corbishley A., McDonald J.E., Malham S.K., Hillary L.S., Connor T.R., Gaze W.H., Moura I.B., Wilcox M.H., Farkas K. // Science of The Total Environment. – 749. – 2020. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720348932?via%3Dihub>
77. Keshta A.S., et al. COVID-19 versus SARS: A comparative review [Электронный ресурс] / Keshta A.S., Mallah S.I., Zubaidi K.A., Ghorab O.K., Keshta M.S., Alarabi D., Abousaleh M.A., Salman M.T., Taha O.E., Zeidan A.A., Elsaid M.F., Tang P. // Journal of Infection and Public Health. – 14. – 7. – 2021. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034121001003>
78. Kaynar A.M., et al. Respiratory Failure [Электронный ресурс] / Kaynar A.M., Sharma S., Al-Khafaji A.H. //Medscape. – 2024. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/167981-overview?form=fpf>
79. Kang M, Wei J, Yuan J, et al. Probable Evidence of Fecal Aerosol Transmission of SARS-CoV-2 in a High-Rise Building. Ann Intern Med 2020; 173:974.
80. Kang L., et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study [Электронный ресурс] / Kang L., Ma S., Chen M., Yang J., Wang Y., Li R., Yao L., Bai H., Cai Z., Yang B.X., Hu S., Zhang K., Wang G., Ma C., Liu Z. // Brain, Behavior, and Immunity. – 87. – 2020. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120303482?via%3Dihub>

81. Killingley B, Mann AJ, Kalinova M, et al. Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults. *Nat Med* 2022; 28:1031.
82. Khachfe H.H., Chahrour M., Sammouri J., Salhab H., Makki B.E., Fares M. [Электронный ресурс] / An Epidemiological Study on COVID-19: A Rapidly Spreading Disease. *Cureus*. 2020 Mar; 12(3): e7313. - 2020 Mar 18. – Режим доступа: doi: 10.7759/cureus.7313.
83. Kutti-Sridharan G., et al. SARS-CoV2 in Different Body Fluids, Risks of Transmission, and Preventing COVID-19. A Comprehensive Evidence-Based Review [Электронный ресурс] / Kutti-Sridharan G., Vegunta R., Vegunta R., Mohan B.P., Rokkam V.R.P. // *International Journal of Preventive Medicine*. – 11. – 1. – 2020. – Режим доступа: https://journals.lww.com/ijom/fulltext/2020/11000/sars_cov2_in_different_body_fluids,_risks_of.97.aspx
84. Li, et al. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / Li Xinyang, Xianrui Zhong, Yongbo Wang, Xiantao Zeng, Ting Luo, Qing Liu // *PLoS ONE*. – 16(5). – 2021. – Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0250602>
85. Li, Y.-C.; Bai, W.-Z.; Hashikawa, T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 552–555.
86. Liu, K.; Fang, Y.-Y.; Deng, Y.; Liu, W.; Wang, M.-F.; Ma, J.-P.; Xiao, W.; Wang, Y.-N.; Zhong, M.-H.; Li, C.-H.; et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020, 133, 1025–1031.
87. Lake, M. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin. Med.* 2020, 20, 124–127.
88. Li, X.; Ma, X. Acute respiratory failure in COVID-19: Is it “typical” ARDS? *Crit. Care* 2020, 24, 198Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e208292.
89. Lieber, G.B.; Fernandez, X.; Mingo, G.G.; Jia, Y.; Caniga, M.; Gil, M.A.; Keshwani, S.; Woodhouse, J.D.; Cicmil, M.; Moy, L.Y.; et al. Mineralocorticoid receptor antagonists

- attenuate pulmonary inflammation and bleomycin-evoked fibrosis in rodent models. *Eur. J. Pharmacol.* 2013, 718, 290–298.
90. Liu X., H. Zhou, Y. Zhou. Risk factors associated with disease severity and length of hospital stay in COVID-19 patients. *J Infect*, 81 (1) (2020), pp. 95-97.
 91. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients [Электронный ресурс] / *J Infect* 80: e14–e18, 2020. – Режим доступа: doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
 92. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020; 582:557.
 93. Li, J.-Y.; You, Z.; Wang, Q.; Zhou, Z.-J.; Qiu, Y.; Luo, R.; Ge, X.-Y. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. *Microbes Infect.* 2020, 22, 80–85
 94. Lauer, S.A.; Grantz, K.H.; Bi, Q.; Jones, F.K.; Zheng, Q.; Meredith, H.R.; Azman, A.S.; Reich, N.G.; Lessler, J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann. Intern. Med.* 2020, 172, 577–582.
 95. Lei, S.; Jiang, F.; Su, W.; Chen, C.; Chen, J.; Mei, W.; Zhan, L.Y.; Jia, Y.; Zhang, L.; Liu, D.; et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* 2020, 21, 100331.
 96. Lo, I.L.; Lio, C.F.; Cheong, H.H.; I Lei, C.; Cheong, T.H.; Zhong, X.; Tian, Y.; Sin, N.N. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int. J. Boil. Sci.* 2020, 16, 1698–1707. – Режим доступа: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45357>
 97. Lu R., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [Электронный ресурс] // Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., Wang W., Song H., Huang B., Shu N., Bi Y., Ma X., Zhan F., Wang L., Hu T., Zhou H., Hu Z., Zhou W., Zhao L., Chen J., Meng Y., Wang J., Lin Y., Yan J., Xie Z., Ma J., Liu W.J., Wang D., Xu W., Holmes E.C., Gao G.F., We G., Chen W., Shi W., Tan W. – *Lancet.* – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>

98. Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020.
99. Marc, D., et al. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2013; c. 93–122.
100. Morawska, L.; Cao, J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ. Int.* 2020, 139, 105730.
101. Mi, B.; Chen, L.; Xiong, Y.; Xue, H.; Zhou, W.; Liu, G. Characteristics and Early Prognosis of COVID-19 Infection in Fracture Patients.
102. Marc, D.; Dominique, J.F.; Brison, É.; Desjardins, J.; Meessen-Pinard, M.; Jacomy, H.; Talbot, P.J. Human Coronavirus: Respiratory Pathogens Revisited as Infectious Neuroinvasive, Neurotropic, and Neurovirulent Agents; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2013; pp. 93–122.
103. McIntosh K., Hirsch M.S., Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *Science*, 2022.
104. Mo X., W. Jian, Z. Su. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* (2020).
105. Morawska L, Milton DK. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020; 71:2311.
106. Marginean C.M., et al. Challenges in the Differential Diagnosis of COVID-19 Pneumonia: A Pictorial Review [Электронный ресурс] / Marginean C.M., Popescu M., Vasile c.M., Cioboata R., Mitruș P., Popescu I.A.S., Biciusca V., Docea A.C., Mitruș R., Marginean I.C., Iacob G.A., Neagoe D. // *Diagnostics (Basel)*. – Nov 16. – 2022. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PM>
107. McIntosh C., et al. A Survey on Patient and Clinician Satisfaction With a Rapidly Implemented Telephone Consultation Service During the COVID-19 Pandemic [Электронный ресурс] / McIntosh C., O’Higgins C., Philip J., Mizen K. // *Cureus*. – 14. – 9. – 2022. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36277587/>

108. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic [Электронный ресурс] / Metlay J.P., Waterer G.W. // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Aug 18. – 173(4):304-305. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379883/>
109. Meyerowits E.A., et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors [Электронный ресурс] / Meyerowits E.A., Richterman A., Gandhi R.T., Sax P.E. // *Annals of Internal Medicine*. – 174. – 1. – 2021. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941052/>
110. Nadeem, M.; Zamzami, M.; Choudhry, H.; Murtaza, B.; Kazmi, I.; Ahmad, H.; Shakoori, A. Origin, Potential Therapeutic Targets and Treatment for Coronavirus Disease (COVID-19) [Электронный ресурс] / *Pathogens* 2020, 9, 307. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pathogens9040307> Natoli, S.; Oliveira, V.; Calabresi, P.; Maia, L.F.; Pisani, A. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. – Режим доступа: *Eur. J. Neurol.* 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14277>
111. Nascimento, I.J.B.D.; Cacic, N.; Abdulazeem, H.M.; Von Groote, T.; Jayarajah, U.; Weerasekara, I.; Esfahani, M.A.; Civile, V.T.; Marušić, A.; Jeroncic, A.; et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 941. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/jcm9040941>
112. Ng K, Poon BH, Kiat Puar TH, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Ann Intern Med* 2020; 172:766.
113. Nuala M.J., et al. Acute respiratory distress syndrome [Электронный ресурс] / Nuala M.J., Gattinoni L., Calfee C.S. // *Lancet*. – Jul 1;398(10300):622–637. – 2021.– Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8248927/>
114. Otter, J.; Donskey, C.; Yezli, S.; Douthwaite, S.; Goldenberg, S.D.; Weber, D. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: The possible role of dry surface contamination. *J. Hosp. Infect.* 2016, 92, 235–250
115. Omrani, A.S.; Al-Tawfiq, J.A.; Al Memish, Z. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Animal to human interaction. *Pathog. Glob. Health* 2015, 109, 354–362. Perlman, S.; Mccray, P.B. Person-to-Person Spread of the MERS Coronavirus—An Evolving Picture. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 466–467.

116. Park, M.; Cook, A.; Lim, J.T.; Sun, Y.; Dickens, B. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 967.
117. Peng, H.-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J. Clin. Med.* 2020, 9, c. 575.
118. Qian, G.-Q.; Yang, N.-B.; Ding, F.; Ma, A.H.Y.; Wang, Z.-Y.; Shen, Y.-F.; Shi, C.-W.; Lian, X.; Chu, J.-G.; Chen, L.; et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: A retrospective, multi-centre case series. *QJM Int. J. Med.* 2020.
119. Rai, et al. Shifting research culture to address the mismatch between where trials recruit and where populations with the most disease live: a qualitative study [Электронный ресурс] / Rai Tanvi, Sharon Dixon, Sue Ziebland // *BMC Medical Research Methodology*. – 2021. – Режим доступа: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-021-01268-z>
120. Ranucci, M.; Ballotta, A.; Di Dedda, U.; Bayshnikova, E.; Dei Poli, M.; Resta, M.; Falco, M.; Albano, G.; Menicanti, L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020.
121. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) [Электронный ресурс] / February 16-24, 2020. – Режим доступа: <http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
122. Rodriguez-Morales A.J., et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / Rodriguez-Morales A.J. , Jaime A Cardona-Ospina , Estefanía Gutiérrez-Ocampo , Rhuvi Villamizar-Peña , Yeimer Holguin-Rivera , Juan Pablo Escalera-Antezana , Lucia Elena Alvarado-Arnez , D Katterine Bonilla-Aldana , Carlos Franco-Paredes , Andrés F Henao-Martinez, Alberto Paniz-Mondolfi, Guillermo J Lagos-Grisales , Eduardo Ramírez-Vallejo , Jose A Suárez, Lysien I Zambrano , Wilmer E Villamil-Gómez , Graciela J Balbin-Ramon , Ali A Rabaan , Harapan Harapan , Kuldeep Dhama , Hiroshi Nishiura, Hiromitsu Kataoka , Tauseef Ahmad , Ranjit Sah // *Travel Medicine and Infectious Disease*. – March 2020:101623 . –

Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/339912935_Clinical_laboratory_and_imaging_features_of_COVID-19_A_systematic_review_and_meta-analysis

123. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutiérrez-Ocampo E., et al.: Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / Travel Med Infect Dis. March 2020:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
124. Saha A., P.J. Vaidya, V.B. Chavhan, A. Achlerkar, J.D. Leuppi, P.N. Chhaje. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis, 35 (2018), p. 85-90.
125. Salamanna F., et al. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data [Электронный ресурс] / Salamanna F., Veronesi F., Martini L., Landini M.P., Fini M. // Front Med (Lausanne). – 2021. – Режим доступа: doi: 10.3389/fmed.2021.653516
126. Salehi S., et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients [Электронный ресурс] / Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. // American Journal of Roentgenology. – 215. – (1). – 2020. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/339936957_Coronavirus_Disease_2019_COVID-19_A_Systematic_Review_of_Imaging_Findings_in_919_Patients
127. Sarzi-Puttini, P.; Giorgi, V.; Sirotti, S.; Marotto, D.; Ardizzone, S.; Rizzardini, G.; Antinori, S.; Galli, M. COVID-19, cytokines and immunosuppression: What can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clin. Exp. Rheumatol. 2020, 38, 337–342.
128. Setti, L.; Passarini, F.; De Gennaro, G.; Barbieri, P.; Pallavicini, A.; Ruscio, M.; Piscitelli, P.; Colao, A.; Miani, A. Searching for SARS-COV-2 on Particulate Matter: A Possible Early Indicator of COVID-19 Epidemic Recurrence. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020, 17, 2986.
129. Song, F.; Shi, N.; Shan, F.; Zhang, Z.; Shen, J.; Lu, H.; Ling, Y.; Jiang, Y.; Shi, Y. Emerging 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. Radiology 2020, 295, 210–217.

130. Sivan M., Taylor S. NICE guideline on long covid [Электронный ресурс] / Sivan M., Taylor S. // BMJ. – 371. – 2020. – Режим доступа: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4938.long>
131. Stadnytskyi V., et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission [Электронный журнал] // Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A. Anfinrud P. – Proc Natl Acad Sci U S A. – 117. – (2). – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404416/>
132. South, A.M.; Diz, D.I.; Chappell, M.C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2020, 318, H1084–H1090
133. Sun, P.; Qie, S.; Liu, Z.; Ren, J.; Li, K.; Xi, J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 612–617.
134. Tian, S.; Hu, N.; Lou, J.; Chen, K.; Kang, X.; Xiang, Z.; Chen, H.; Wang, D.; Liu, N.; Liu, D.; et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J. Infect.* 2020, 80, 401. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
135. Threat Assessment Brief: Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA [Электронный ресурс] / European Centre for Disease Prevention and Control. – Режим доступа: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-emergence-sars-cov-2-variant-b.1.1.529>.
136. Tegally H, Moir M, Everatt J, et al. Emergence of SARS-CoV-2 Omicron lineages BA.4 and BA.5 in South Africa. *Nat Med* 2022; 28:1785
137. Vasaramidi E., et al. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review) [Электронный ресурс] / Vasaramidi E., Tsiroura E., Spandidos D.A., Tzanikis N., Antoniuo K.M. // *Exp Ther Med.* – 9. – 20. – 2020. – Режим доступа: doi: 10.3892/etm.2020.8980Wu, et al. Prevalence of mental health problems during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс].// *Wu, T., Jia, X., Shi, H., Niu, J., Yin, X., Xie, J. J. Affect. Disord.* – 281, 91–98. – 2021. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310451/>

138. Vardavas C.I., K. Nikitara. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*, 18 March 2020.
139. Vincent, J.-L.; Taccone, F.S. Understanding pathways to death in patients with COVID-19 [Электронный ресурс] / *Lancet Respir. Med.* 2020, 8, 430–432. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ijerph17092986>
140. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323:1843.
141. Wang, Z.; Yang, B.; Li, Q.; Wen, L.; Zhang, R. Clinical Features of 69 Cases With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
142. Wang, X.; Fang, J.; Zhu, Y.; Chen, L.; Ding, F.; Zhou, R.; Ge, L.; Wang, F.; Chen, Q.; Zhang, Y.; et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020.
143. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews [Электронный ресурс] / *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD011231. – Режим доступа: doi: 10.1002/14651858.CD011231.pub.
144. World Health Organization. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant [Электронный ресурс] / – Режим доступа: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states) (Accessed on November 29, 2021).
145. World Health Organization Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – Режим доступа: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200413-sitrep-84-covid-19.pdf?sfvrsn=44f511ab_2
146. World Health Organization (WHO). Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus (2019-nCoV) [Электронный ресурс] / WHO: Geneva, Switzerland, 2005; – Режим доступа: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novelcoronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novelcoronavirus-(2019-ncov)) (accessed on 30 January 2020).

147. World Health Organisation. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19–11 [Электронный ресурс] / WHO: Geneva, Switzerland, 2020; – Режим доступа: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--->.
148. WHO. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (nCoV) Infection Is Suspected. – Режим доступа: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
149. Wu, J.; Liu, J.; Zhao, X.; Liu, C.; Wang, W.; Wang, D.; Xu, W.; Zhang, C.; Yu, J.; Jiang, B.; et al. Clinical Characteristics of Imported Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clin. Infect. Dis.* 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa199>
150. Wang, R.; Pan, M.; Zhang, X.; Han, M.; Fan, X.; Zhao, F.; Miao, M.; Xu, J.; Guan, M.; Deng, X.; et al. Epidemiological and clinical features of 125 Hospitalized Patients with COVID-19 in Fuyang, Anhui, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, 95, 421–428. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.070>
151. Wu Ch.-P., et al. Recognition and management of respiratory co-infection and secondary bacterial pneumonia in patients with COVID-19 [Электронный ресурс] / Wu Ch.-P., Adhi F., Highland K. // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* . – Nov 2;87(11):659-663. – 2020. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393593/>.
152. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Profile of RT-PCR for SARS-CoV-2: A Preliminary Study From 56 COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2249.
153. Xiao F, Sun J, Xu Y, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1920.
154. Xu D, Zhou F, Sun W, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study [Электронный ресурс] / *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73:68. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/343291181_Relationship_Between_serum_S

ARS-CoV-2_nucleic_acidRNAemia_and_Organ_Damage_in_COVID-19_Patients_A_Cohort_Study

155. Xu, X.-W.; Wu, X.-X.; Jiang, X.-G.; Xu, K.-J.; Ying, L.-J.; Ma, C.-L.; Li, S.-B.; Wang, H.-Y.; Zhang, S.; Gao, H.-N.; et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ* 2020
156. Xu, X.; Yu, C.; Qu, J.; Zhang, L.; Jiang, S.; Huang, D.; Chen, B.; Zhang, Z.; Guan, W.; Ling, Z.; et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2020, 47, 1275–1280.
157. Yan, Y.; Shin, W.; Pang, Y.; Meng, Y.; Lai, J.; You, C.; Zhao, H.; Lester, E.; Wu, T.; Pang, C.H. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 2323.
– Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ijerph17072323>
158. Yang, Z.; Hou, H.; Zhan, C.; Chen, C.; Lv, W.; Tao, Q.; Sun, Z.; Xia, L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020, 200642.
159. Yavas, G.; Yavas, C.; Celik, E.; Sen, E.; Ata, O.; Afsar, R.E. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *Int. J. Radiat. Res.* 2019, 17.
160. Yang, W.; Cao, Q.; Qin, L.; Wang, X.; Cheng, Z.; Pan, A.; Dai, J.; Sun, Q.; Zhao, F.; Qu, J.-M.; et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J. Infect.* 2020, 80, 388–393. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.016>
161. Ye, G.; Pan, Z.; Pan, Y.; Deng, Q.; Chen, L.; Li, J.; Li, Y.-R.; Wang, X. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J. Infect.* 2020, 80, e14–e17.
162. Yuan N., et al. Patient Use and Clinical Practice Patterns of Remote Cardiology Clinic Visits in the Era of COVID-19 [Электронный ресурс] / Yuan N., Penvick J.M., Botting P.G. // *JAMA Network Open*. – 4. – 2021. – Режим доступа: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2778152>

163. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients [Электронный ресурс] / Clin Infect Dis 2020; 71:793. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/793/5812997>
164. Zhang, J.-J.; Dong, X.; Cao, Y.-Y.; Yuan, Y.-D.; Yang, Y.-B.; Yan, Y.-Q.; Akdis, C.A.; Gao, Y.-D. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020.
165. Zheng, Y.-Y., et al. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat. Rev. Cardiol. 2020, 17, 259–260.
166. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ 2020; 369:m1443.
167. Zhang, G.; Zhang, J.; Wang, B.; Zhu, X.; Wang, Q.; Qiu, S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. Respir. Res. 2020, 21, 74.
168. Zha L., et al. Clinical features and outcomes of adult COVID-19 patients co-infected with *Mycoplasma pneumoniae* [Электронный ресурс] / Zha L., Shen J., Tefsen B., Wang Yu., Ku W., Xu Q. // J Infect. – 2020. – Sep;81(3):e12-e15. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652163/>.
169. Zhang X., et al. The association of clinical features and laboratory findings of COVID-19 infection with computed pneumonia volume [Электронный ресурс] /
170. Zhang X., Zheng J., Qian E., Xue L., Liu X. // Medicine (Baltimore). – Feb 18;101(7):e28856. – 2022. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9282109/>
171. Zheng, F.; Tang, W.; Li, H.; Huang, Y.-X.; Xie, Y.-L.; Zhou, Z.-G. Clinical characteristics of 161 cases of corona virus disease 2019 (COVID-19) in Changsha. Eur. Rev. Med Pharmacol. Sci. 2020, 24, 3404–3410.
172. Zhou, C.; Gao, C.; Xie, Y.; Xu, M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. Lancet Infect. Dis. 2020, 20, 510.

173. Zhu, W.; Xie, K.; Lu, H.; Xu, L.; Zhou, S.; Fang, S. Initial clinical features of suspected Coronavirus Disease 2019 in two emergency departments outside of Hubei, China. *J. Med. Virol.* 2020. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/jmv.25763>