

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи
УДК 616.98:578.2-074(575.22)

АБДИМОМУНОВА БЕГИМАЙ ТОКТОБОЛОТОВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ(COVID-19) НА ПРИМЕРЕ
ОШСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.09 - инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент Жолдошев С. Т.

Бишкек - 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2-3
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5-10
ГЛАВА 1. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)	11-32
1.1. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире и Кыргызстане	11-18
1.2. Клинические и лабораторные проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19)	18-28
1.3. Постковидный синдром как следствие COVID-19	28-32
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33-38
2.1. Объект и объем исследований	33-35
2.2. Методы обследования пациентов	35-36
2.3. Статистический анализ данных	36-38
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	39-71
3.1. Общая характеристика клинических проявлений COVID-19	39-52
3.2. Клиническая характеристика COVID-19 в зависимости от степени тяжести	52-59
3.3. Клиническая характеристика COVID-19 в зависимости от штамма вируса SARS-CoV-2	59-63
3.4. Клиническое течение COVID-19 у пациентов с сопутствующими заболеваниями	63-71

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	72-92
4.1. Оценка лабораторных показателей при COVID-19	72-77
4.2. Характеристики лабораторных показателей в зависимости от тяжести течения COVID-19	77-84
4.3. Характеристики лабораторных показателей в зависимости от штамма SARS-COV-2	84-92
ГЛАВА 5. ПОСЛЕДСТВИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)	93-115
5.1. Клинико-синдромальная характеристика долгосрочных последствий COVID-19	93-100
5.2. Факторы риска долгосрочных последствий COVID-19	100-106
5.3. Рекомендации (алгоритм) по длительному наблюдению пациентов с COVID-19	106-115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	116-117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	119-139
ПРИЛОЖЕНИЯ 1-3	140-145

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АПФ2 - ангиотензинпревращающий фермент 2

АСТ - аспартатаминотрансфераза

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ГБ - гипертоническая болезнь

ДВС - диссеминированный респираторный синдром

ИМТ - индекс массы тела

КБС - коронарная болезнь сердца

КТ - компьютерная томография

МНО - Международное Нормализованное Отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОАК - общий анализ крови

ОАМ - общий анализ мочи

ОДН - острая дыхательная недостаточность

ОМОКБ - Ошская межобластная объединенная клиническая больница

СН - сердечная недостаточность

ПВ - протромбиновое время

ПКТ - прокальцитонин

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы

СРБ - С-реактивный белок

ССК - свертывающая система крови

ТОРС - тяжелый острый респираторный синдром

ЦНС - центральная нервная система

ЧДД - частота дыхательных движений

CDC - Center for Disease Control and Prevention (Центр по контролю и профилактики)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. По данным ВОЗ за период пандемии COVID-19 на конец 2022 г. всего было инфицировано 656,6 млн человек, из них 6,6 млн умерло [2023]. В Кыргызской Республике с начала пандемии и до 13 апреля 2024 года было выявлено 206897 больных COVID-19, из которых 2991 человек умерло [МЗ КР, 2024]. В Кыргызстане за период с апреля 2020 года по октябрь 2022 года наблюдалось пять эпидемиологических волн COVID-19, наиболее высокой была третья волна (570,89 на 100000 населения), два последних подъема заболеваемости отмечены в 2022 г.: с января по апрель месяц (49 на 100000 населения) и с августа по октябрь месяцы (59 на 100000 населения). В 2022 г. отмечалась тенденция к снижению уровня смертности, вплоть до полного отсутствия летальных случаев с апреля месяца. В период эпидемического подъема заболеваемости в июле 2020 г. циркулировал вариант В вируса SARS-CoV-2, в июне-августе 2021 г. - «индийский вариант» B.1.617.2 (Delta). Эпидемический подъём в январе-феврале 2022 г., как и во многих странах, был обусловлен преимущественной циркуляцией варианта Омикрон BA.1.1 [Н. А. Абдиразаков с соавт., 2023].

В остром периоде COVID-19 клинические проявления варьировались от легких до тяжелых форм с риском развития полиорганных поражений и мультисистемных осложнений в постковидном периоде [В. П. Баклаушев и др., 2020; Т. А. Платонова и др., 2021; И. В. Маннанова и др., 2021; П. А. Воробьев и др., 2021; Ж. Б. Ибраева и др., 2021; Б. В. Коваленко и др., 2022; К. Р. Шинагареева и др., 2023; Y. Cao et al., 2020; N. Chams et al., 2020].

Активация иммунной системы к вирусным антигенам наблюдается в течение длительного времени, что косвенно свидетельствует о сохранении вирусных элементов после острой инфекции. Клинические проявления постковидного синдрома разнообразны и изменчивы, хотя преобладают утомляемость, нейрокогнитивные жалобы, дыхательные расстройства и другие симптомы, что делает необходимым их изучение и разработку методов

реабилитации. Не существует определенного консенсуса относительно синдрома после COVID-19, а его диагностические критерии не прошли адекватной психометрической оценки [Ш. А. Сулайманов и др., 2022 ; B. Chen et al., 2023; L. Lupi et al., 2024].

Актуальность проблемы COVID-19 на сегодня определяют: а) сохранение циркуляции SARS-CoV-2 вне рамок сезонности несмотря на применение вакцинопрофилактики; б) мутирование вируса с появлением новых вариантов; в) отсутствие препаратов прямого противовирусного действия; г) наличие множества нерешенных вопросов по формированию долгосрочных проявлений после COVID-19 [M. Quan et al., 2023].

Хотя эпидемиологическая ситуация по COVID-19 улучшилась, нерешенные вопросы, связанные с последствиями пандемии коронавирусной инфекции, продолжают оставаться одной из глобальных проблем XXI века.

В настоящее время все чаще отмечается увеличение числа людей с постковидным синдромом и остаточными явлениями перенесенной инфекции, что требует консолидации опыта и знаний практически по всем аспектам новой коронавирусной инфекции [Н. Б. Амиров, 2021; Н. С. Асфандиярова, 2021; S. Plut et al., 2023; S. J. Singh et al., 2023]

Таким образом, даже с учетом значительных достижений в борьбе с коронавирусной инфекцией, в нашей республике продолжается регистрация долгосрочных последствий COVID-19, отсутствуют данные о частоте, риск-факторах и спектре клинических проявлений, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями. Тема диссертационной работы является инициативной.

Цель исследования. Разработать рекомендации по наблюдению пациентов после COVID-19 на основе клинико-лабораторных показателей

острой инфекции и ее долгосрочных последствий на примере Ошской области для минимизации рисков осложнений и улучшения качества жизни.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ клинических проявлений COVID-19 в зависимости от степени тяжести инфекции, штамма SARS-CoV-2 и сопутствующих болезней.

2. Установить изменения лабораторных показателей при COVID-19 в сопоставлении со степенью тяжести инфекции, штаммом SARS-CoV-2 и объемом поражения легких (по данным компьютерной томографии).

3. Провести длительный мониторинг пациентов после COVID-19 для установления частоты, риск-факторов и спектра долгосрочных проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19).

4. Обосновать рекомендации по наблюдению пациентов после COVID-19, с индивидуализацией плана для минимизации рисков осложнений и улучшения качества жизни.

Научная новизна полученных результатов. В результате комплексных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, на примере Ошской области, впервые:

1. Изучены клинические проявления COVID-19 в остром периоде с описанием спектра и частоты симптомов в зависимости от степени тяжести, штамма SARS-CoV-2 и сопутствующих болезней, определены распространенные и редкие клинические признаки COVID-19.

2. Установлены маркеры тяжелой системной воспалительной реакции при COVID-19 на основе корреляции уровней воспалительных маркеров и показателей свертывающей системы крови с тяжестью заболевания COVID-19 и степенью поражения легких, определяемой с помощью компьютерной томографии.

3. Получены частота, спектр и прогностические критерии долгосрочных проявлений COVID-19 с выявлением симптомов, существенно влияющих на качество жизни пациентов, что позволило разработать рекомендации по

индивидуализации плана наблюдения с целью минимизации рисков возникновения осложнений и улучшения качества жизни.

Практическая значимость полученных результатов.

Определены клинические симптомы по степени тяжести COVID-19 на основе ранжирования симптомов по категориям частоты «очень частые - >60%», «частые - 40%-60%», «редкие - 20%-40%» и «очень редкие - <20%» на примере Ошской области.

Комплексное определение показателей свертывающей системы крови, маркеров воспаления показано для своевременной оценки объема поражения легких и тяжелой системной воспалительной реакции при COVID-19.

Установлены факторы риска долгосрочных последствий при новой коронавирусной инфекции: средняя и тяжёлая степень тяжести, высокие исходные уровни воспалительных маркеров и большой объем поражения легких (КТ-3 и КТ-4), требующие длительного мониторинга пациентов, перенесших COVID-19.

Разработаны рекомендации (алгоритм) по длительному наблюдению пациентов с COVID-19 для минимизации рисков осложнений и улучшения качества жизни.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Ранжирование клинических проявлений острого COVID-19 выявило доминирование интоксикационного и респираторного синдромов независимо от степени тяжести инфекции, возраста пациентов и сопутствующей патологии. При штамме SARS-CoV-2 линии В превалирование легкой степени заболевания определяла схожесть с другими ОРВИ, тяжесть инфекции при штамме Омикрон обуславливалась выраженностью респираторного и неврологического синдромов.

2. Тяжесть системного воспаления и объем поражения легочной ткани при COVID-19 зависели от степени тяжести заболевания и выраженности изменений маркеров воспаления и свертывающей системы крови, независимо от штамма SARS-CoV-2.

3. Долгосрочные последствия после COVID-19 проявлялись астеническим, респираторным, неврологическим и гастроинтестинальным синдромами с постепенным их исчезновением к 96 неделе, но с сохранением постинфекционной одышки, предикторами которой явились исходные показатели степени тяжести, высокие уровни маркеров воспаления, тяжелое поражение легких (КТ-3 и КТ-4), послужившие основой рекомендации по длительному наблюдению пациентов с COVID-19.

Личный вклад автора. Автором лично проведены: обследование и подбор пациентов в группы исследования, клиническое наблюдение пациентов в острую фазу заболевания и после перенесенной инфекции, разработка индивидуальных карт пациентов, сбор данных пациентов, анализ и статистическая обработка, обобщение полученных результатов.

Апробации результатов диссертации. Материалы работы доложены и обсуждены на: международной научной конференции «Амбулаторное ведение пациентов с респираторной патологией в условиях пандемии» (Москва, 2021 г.), «Евразийский телемост: COVID-19 о важном» (Санкт-Петербург, 2021 г.), научно-практической конференции «Современные достижения и перспективы развития охраны здоровья населения» (Ташкент, 2023 г.), Международном форуме инновации и информатизация общественного здоровья, посвящённом 85-летию первого научного медицинского учреждения кыргызского государства - Национального института общественного здоровья Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (Бишкек, 2023 г.), конференциях и семинарах врачей Ассоциации гепатологов и врачей-инфекционистов Кыргызской Республики «Клиническая иммунология, аллергология и инфектология» (Ош, 2021 г.) «Современные инфекционные болезни: вызовы, возможности, перспективы» (Ош, 2021 г.), международной научной конференции молодых ученых Ошского государственного университета научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной практической медицины в условиях новых вызовов: инновационные технологии в образовании практике» (Ош, 2024 г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Изданы 12 научных статей в журналах, индексируемых системой РИНЦ и 1 методическая рекомендация.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций, содержит 11 рисунков и 37 таблиц. Список литературы представлен 166 источниками, в том числе 86 иностранных авторов.

ГЛАВА 1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в мире и Кыргызстане

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (г. Ухань) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с активным распространением возбудителя заболевания на территории всего мира. В начале января 2020 года в Китае опубликовали расшифровку генома вируса и представили SARS-CoV-2 с совпадением примерно на 80% с геномом SARS-CoV, который был причиной вспышки атипичной пневмонии в 2002-2003 гг. Проведенная расшифровка генома SARS-CoV-2 выявила его тенденцию к мутированию [5, 6, 7, 8]. А 20 января 2020 года был опубликован факт передачи вируса от человека к человеку [9, 10, 11]. При этом проведенный анализ позволил прийти к мнению, что природным резервуаром вируса являются летучие мыши, и высока вероятность того, что передача вируса произошла от животного к человеку только один раз (об этом говорит огромное сходство изученных геномов); предположительная дата передачи вируса человеку - конец ноября или начало декабря 2019 года (на это указывает скорость мутаций) [12, 13, 14]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года присвоила официальное название этой инфекции - COVID-19 (Coronavirus disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года возбудитель заболевания получил официальное название SARS-CoV-2 [15, 16]. В марте 2020 года ВОЗ объявила о пандемии коронавирусной инфекции, что подтверждено данными ее распространения в мире в течение

прошедшего года [17, 18]. С началом пандемии новой коронавирусной инфекции большинство случаев зарегистрировано в странах, из которых были связаны с поездками в КНР, в этот же период согласно отчету ВОЗ (WHO, 2020г.) об обновленной информации о COVID-19 по состоянию на 23 января сообщил случаи заболевания за пределами Китая в таких странах, как Таиланд, Япония, Гонконг, Соединенные Штаты Америки, Республика Корея, Сингапур и все вирусы были импортированы из Ухани, Китай [18, 19, 20]. После этого власти Уханя распорядились «временно» закрыть все сообщения в пределах города (аэропорты, автобусные станции и железнодорожные станции), чтобы никто не мог выезжать за пределы города [18]. В начале марта 2020 года уже в 108 странах мира были зарегистрированы 113439 пациентов COVID-19, скончались 4016 чел. (3,5%), выздоровели 63663 человек. С конца марта опережающими темпами отмечался рост заболеваемости населения США. В апреле 2020 года в мире инфицировано более миллиона человек, было зарегистрировано свыше пятидесяти тысяч летальных исходов, связанных с данным заболеванием [18, 21]. Наиболее тяжелая эпидемиологическая ситуация по распространению COVID-19 и летальности от него отмечалась в Китае, Италии, Испании, Иране, Южной Корее. Далее шел быстрый рост новых случаев коронавирусной инфекции 8 декабря 2020 года было зарегистрировано максимально за сутки 1 млн 49 тыс. пациентов; 20 января 2021 года за сутки максимально умерло 17,8 тыс.пациентов. Очень высокий уровень летальности был одним из особенностей заболевания в Европе и США весной 2020 года [22, 23]. В это же время российские ученые прогнозировали несколько вариантов дальнейшего течения эпидемического процесса SARS-CoV-2:

- активное распространение с расширением пространства и вовлеченных людей по аналогии с вирулентными формами гриппа по примеру «испанки»;
- угасание эпидемии в течение нескольких ближайших месяцев;

- волнообразное течение в пределах конкретных инфицированных территорий;
- развитие эпидемии по китайскому, итальянскому, американскому сценариям;
- смешанные модели в зависимости от территорий, географических, этнических и иных различий;
- абортное течение по примеру коронавирусных инфекций MERS и SARS [12, 24, 25].

Глобальная пандемия COVID-19 серьезно повлияла на Центральную Азию; весной 2020 года в этом регионе было зарегистрировано большое количество случаев заболевания и смертности. Россия и Турция имели самые высокие показатели заболеваемости в октябре 2020 года [26, 27, 28]. Поскольку Казахстан и Китай имеют общие границы, еще 6 января 2020 года в Казахстане были введены профилактические меры, обеспечивающие усиление пограничной санитарии и мониторинг прибывающих из Китая. Первые случаи заболевания COVID-19 в Казахстане, выявленные у прибывших из Германии и Италии, были зафиксированы 13 марта [28]. Анализ 12 стран, входящих в регион Центральной Азии (Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, Таджикистан и Туркменистан и др.) показал разнообразную характеристику статических и динамических показателей: среднее число новых случаев, уровень заражения, новые случаи смерти, совокупные смерти в разные периоды волн коронавирусной инфекции [29], хотя в каждой стране были небольшие различия. Пандемия COVID-19 характеризовалась пятью волнами, давая важные уроки для профилактики, понимания медицинских результатов и роли вакцин [30].

Анализ данных результатов генетического секвенирования и заболеваемости COVID-19 в Кыргызстане за период 2020-2022 годы показал 5 эпидемиологических волн. В 2020 году циркулировало 3 варианта вирусов SARS-CoV-2: 1й вариант - Швеция и Россия, 2й вариант - США и ОАЭ, 3й

вариант - Оман. В 2021 г. циркулировал Индийский вариант (B.1.617.2 Delta), и в 2022 г. вариант - Омикрон BA.1. [31]

Правительство Кыргызской Республики своевременно отреагировало на пандемию коронавирусной инфекции, согласно изданным нормативно-правовым актам:

- Постановление Правительства от 03 февраля 2020 года о запрете на 6 месяцев вывоз из страны 32 лекарственных препаратов, в основном, используемых при оказании медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, ибупрофен, азитромицин, амоксициллин, цефтриаксон, клиндамицин, дофамин, хлорид натрия, инъекционные шприцы, медицинские и респираторные маски, костюмы защитные или медицинские халаты, используемые для медицины, респираторные маски, защитные очки медицинские);

- Распоряжение Правительства от 28 февраля 2020 года о введении ограничения выезда в страны с высоким ростом заболеваемости коронавирусной инфекцией;

- Распоряжение Премьер-министра от 5 марта 2020 года о создании Республиканского штаба по реализации экономических мер, направленных на минимизацию последствий от внешних шоков и стимулирование экономического развития в связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции;

- Постановление Правительства «О введении временного ограничения на проведение культурных, спортивных и других массовых мероприятий» от 12 марта 2020 года;

- Распоряжение Премьер-министра КР от 20 марта 2020 года о создании оперативного штаба по борьбе с распространением коронавирусной инфекции и ликвидации ее последствий на территории Кыргызской Республики, на который возложены задачи: а) оперативное реагирование на ситуацию и принятие мер по недопущению дальнейшего

распространения коронавирусной инфекции на территории Кыргызской Республики; б) координация сил и средств министерств, государственных комитетов, административных ведомств, местных государственных администраций, органов местного самоуправления (по согласованию), иных государственных органов и организаций, задействованных в обеспечении мер по недопущению дальнейшего распространения коронавирусной инфекции на территории Кыргызской Республики.

В Кыргызской Республике 21 марта 2020 года впервые зарегистрировано 14 пациентов новой коронавирусной инфекцией, из них 8 пациентов из Сузакского района Джалал-Абадской области [32]. Согласно Указу Президента от 25 марта 2020 года в связи с начавшейся регистрацией пациентов коронавирусной инфекцией вводится чрезвычайное положение на территории городов Бишкек, Ош, Джалал-Абад, а также на территории Ноокатского, Кара-Суйского районов Ошской области и Сузакского района Жалал-Абадской области. Проводимые общегосударственные, социально-политические, экономические, противоэпидемические мероприятия органов здравоохранения не допустили того тяжелого состояния, которое наблюдалось в экономически развитых странах как США, Италия, Германия и других.

Ретроспективный анализ заболеваемости новой коронавирусной инфекцией за период 2020-2022 годы по данным Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики число заболевших всего составило 206432, из них лабораторно-подтвержденные - 145343, т.е. интенсивный показатель на 6747300 населения составил 1608,3. Клинико-эпидемиологически подтвержденных случаев за три года составило 61089 случаев, по результатам диагностики методом ПЦР при дифференциации территории областей по численности пациентов отличалась в разные периоды подъема. В начале пандемии 2020 года территориальное распределение по уровню заболеваемости было следующим:

- с очень высоким уровнем (свыше 10000 пациентов) - Баткенская область (707,0 случаев),
- с высоким уровнем (от 250 до 600 пациентов) - г. Бишкек (539,9) Иссык-Кульская область (325,6), г. Ош (322,2), Талаская область (251,4),
- со средним уровнем (от 100 до 249) - Чуйская область (212,2), Джалал-Абадская область (211,2), Ошская область (102,2),
- низким уровнем - Нарынская область (11,7).

К наиболее пораженной территории с высокой степенью реальной эпидемической опасности за период 2020-2022 годы относился г. Бишкек 68549 (714,4), 2021 г. - 450,7, 2022 г. - 122,7 от общей заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Это объясняется тем, что по официальным данным, население страны проживает в двух крупных городах, где проживают 21% от общей численности населения, средних городах - 13% населения и сельских районах - 66% населения, т. е. внутренняя миграция. На практике, однако, доля малых городов и сельских районов в общей численности населения меньше, чем гласит официальная статистика, поскольку многие жители, зарегистрированные в этих районах, фактически мигрировали в г. Бишкек и, чуть меньше в г. Ош.

В Ошской области Кыргызской Республики численность пациентов COVID-19, всего составило 10889 человек за 2022 год, соответственно число пациентов с диагнозом коронавирусной инфекции, подтвержденный лабораторно (код по МКБ-10 U07.1) было 3084 случаев, при этом из них клинико-эпидемиологический диагноз (код по МКБ-10 U07.2) установлен у 7805 случаев (2020г n=5979; 2021г n=1826; 2022 n=33665). Анализ распространенности коронавирусной инфекции, подтверждённый лабораторно по Ошской области в разрезе районов, показал высокую заболеваемость и смертность в г. Ош за 2020 год 38 умерших от общей 345 заболеваемости, клинико-эпидемиологические случаи преобладали в Узгенском районе - 48 случаев смертности из 1537.

Несмотря на имеющиеся территориальные больницы в каждом районе, за период эпидемии новой коронавирусной инфекции основным центром оказания помощи, лечения и диагностики являлась Ошская межобластная клиническая больница. Прием, консультация и лечение пациентов осуществлялись совместно с врачами других специальностей с учетом сопутствующих патологий. Всего пролеченных случаев новой коронавирусной инфекции за 2020 год в соответствии базой данных Фонда ОМС «Пролеченный случай COVID-19» было 1125 случаев, из них 375 случаев по МКБ-10 (Z20.8) контактные лица, связанные с новой коронавирусной инфекцией, а 750 случаев составляли пациенты с COVID-19, в том числе, 84 (11,2%) умерших.

На степень распространенности новой инфекции оказали влияние разные причины, такие как плотность населения, расположение центральных базаров, мечетей, т. е. контакт населения друг с другом. По уровню заболеваемости за Узгенским районом следовали Араванский - 11.9%, Кара-Кулжинский - 12,6% и Кара-Суйский - 12% районы Ошской области. В Кара-Суйском районе по сравнению с другими районами наиболее высоко подтверждались лабораторно SARS-CoV-2.

По степени тяжести при поступлении 4812 пациентов классифицированы на бессимптомные формы - 20, легкую - 103, средней степени тяжести - 2316, тяжелую - 792 и крайне-тяжелую - 171 человек.

Статистика на 13 апреля 2024 год по официальному сайту Кыргызской Республики показала всего число заражений - 206897, летальных исходов - 2991 случай (таблица 1.1). Согласно матрице оценки риска, все области находятся в зеленой зоне.

Это благодаря популяционному иммунитету, в результате вакцинации и перенесенной ранее инфекции, который подтверждается сероэпидемиологическими исследованиями с оценкой распространённости антител в популяции [33, 34, 35].

Таблица 1.1. - Статистика по коронавирусной инфекции в Кыргызской Республике на 13 апреля 2024 год (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>)

Показатели	Абс. ч.	В %
Население	6728 тыс.	
Всего заражений	206897	3,1
Смертельные случаи	2991	1,4
Выздоровевшие	196406	95
Сейчас болеют	7500	3,6
Сделано тестов	1907195	
Тестов на 1млн	283460	

1.2 Клинические и лабораторные проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

За время пандемии клиническая картина новой коронавирусной инфекции изучена достаточно полно, что дало клиницистам заключить, что в большинстве случаев характеризуется схожестью симптомов с другими респираторными вирусными инфекциями, хотя есть свои особенности [36, 37, 38]. ВОЗ подчеркивает, что у COVID-19 нет специфической симптоматики, позволяющей отличить от гриппа и других ОРВИ [26, 27, 28]. Инкубационный период при этом заболевании в среднем составляет 5 дней, но может колебаться от 2 до 14 дней. Чаще всего первые симптомы проявляются на пятый-шестой день болезни [39, 40]. К основным клиническим проявлениям инфекционного процесса можно отнести: высокую температуру более 38°C (90%); кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты (80%); одышку с ЧДД >22 в мин (55%); миалгию, утомляемость, слабость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке (>20%); спутанность сознания (9%); головную боль (8%); кровохарканье (5%); желудочно-кишечные симптомы, которые включали в себя анорексию (83,8% случаев), диарею (от 3 до 29% случаев), рвоту (0,8% случаев) и боли в

животе (0,4% случаев) [41, 42, 43, 44]. Британская ассоциация отоларингологов первой отметила, что у 15-30% пациентов новой коронавирусной инфекцией на высоте клинических проявлений на время полностью теряют обоняние (аносмия) [45, 46]. В сравнении с другими ОРВИ у пациентов реже встречается головная боль, ломота в теле, боль, сухость или першение в горле, насморк и заложенность носа, резь в глазах, конъюнктивит. В целом в 40% случаев заболевание протекает в легкой форме без пневмонии, у 40% пациентов в средней степени тяжести с симптомами вирусной пневмонии, в 15% имеет место тяжелое течение и у 5% пациентов критическое течение. В динамике заболевания первоначально легкое течение в 10-12% случаев прогрессирует до тяжелой степени, а 15-20% тяжелых случаев, в конечном итоге, становились критическими [47, 48, 49]. В среднем симптоматика болезни держится 5-6 дней, при легком течении пациенты выздоравливают в течение 2 недель, а пациенты с тяжелым течением от 3 до 6 недель [50, 51, 52].

Коронавирусная инфекция, вызванная SARS Cov-2, может быстро прогрессировать с развитием осложнений, угрожающих жизни, поэтому при наличии даже одного из следующих симптомов необходимо срочно обратиться за медицинской помощью: одышка, затрудненное дыхание; температура выше 38°, которую не удастся сбить с помощью жаропонижающих; синюшная окраска лица и конечностей; чрезмерная вялость, сонливость, спутанность сознания [53, 54]. Эта симптоматика свидетельствует о признаках тяжелого течения болезни, требующим госпитализации. Так, при затрудненном дыхании иногда достаточно провести оксигенотерапию. Но в среднем у 5% пациентов развивается острая дыхательная недостаточность и пациент должен быть подключен к аппарату искусственной вентиляции легких. Летальные исходы чаще наблюдаются через 2-8 недель после появления симптомов заболевания [55, 56].

CDC предоставил рекомендации для лиц, которые находятся в группе высокого риска осложнений, связанных с COVID-19, в том числе пожилых

людей и лиц, которые имеют серьезные основные заболевания, включая: онкопатологию; хроническое заболевание почек; хроническую обструктивную болезнь легких; болезни сердца (сердечная недостаточность, ИБС, кардиомиопатия); иммунокомпрометированное состояние от пересадки твердых органов; вторичный иммунодефицит (ВИЧ-инфекция); ожирение (ИМТ от 30 до менее 40 кг/м²); беременные; курильщики; сахарный диабет тип II [CDC, 2021]. В группах риска тяжелого течения, связанное с SARS-CoV-2, наблюдалась повышенная смертность, так, в Китае она встречалась в основном в возрастной группе старше 60 лет, в США в возрастной группе 55-64 года смертность составила 3-11%, среди лиц старше 84 года - 10-27% [57, 58, 59].

Как и большинство острых инфекционных болезней, коронавирусная инфекция имеет фазовое течение: острый период продолжительностью до 4 недель с различной степенью выраженности клинической картины от субклинических форм до крайне тяжелых; длительно текущий (продолгованный) COVID-19 - затяжное течение острого периода длительностью от 4 до 12 недель, встречалось, в среднем, у 20% пациентов; постковидный период («переболел, но не выздоровел»), симптомы которого проявляются во время или после острой фазы, сохранялись свыше 12 недель у 10-20% переболевших [60, 61, 62]. Последние 2 фазы обычно обозначают как постковид и длительный COVID, они связаны с персистенцией вируса [63, 64, 64, 65, 66]. Основными органами-мишенями постковидного синдрома являются сердце, головной мозг, легкие, печень и почки. Выделяют три группы симптомов постковидного синдрома: первая группа - наиболее часто встречающиеся с характерными симптомами, включающие усталость (иногда выраженная); кашель, боль в груди, боль в суставах, одышку; вторая группа - менее распространенных, но более тяжело протекающих симптомов: миокардит, нарушение функции легких, острое поражение почек, выпадение волос, сыпь на коже, проблемы с обонянием и вкусом, нарушение сна, тревога, депрессия, изменение настроения; нередко развивается астенический

синдром. Реже встречаются: трудности с концентрацией внимания, головная боль, мышечная боль, плаксивость, раздражительность, учащенное сердцебиение, периодический подъем температуры тела [67, 68]. По оценке некоторых ученых постковидный синдром опаснее острой фазы болезни [69].

Учитывая серьезность поражения органов и систем при постковидном синдроме обоснована программа реабилитации, которая включает: дыхательную гимнастику, как основу восстановления; коррекцию образа жизни; формирование рационального и активного отношения пациента к заболеванию и мотивации к выздоровлению и приверженности к лечению; отказ от вредных привычек; устранение перегрузок и стрессовых ситуаций; при тяжело протекающем астеническом синдроме необходима реабилитация в условиях санатория [70, 71].

Хотя новая коронавирусная инфекция не относится к заболеваниям кишечных инфекций, так как отсутствует заражение через рот, в клинике симптомы поражения органов пищеварения встречаются у части пациентов в виде анорексии, диареи, тошноты/рвоты, боли в брюшной полости. Многие клиницисты указывают на наличие у госпитализированных пациентов гастроэнтерологической симптоматики в 26-50,5% случаев, в том числе диарею в трети случаев [72]. Причем у большинства пациентов гастроинтестинальная симптоматика сочетается с бронхопульмональной или лихорадкой [73, 74]. Но лишь у 3% пациентов абдоминальная боль встречается в начале болезни, что позволяет предполагать о наличии у части пациентов обострений хронических заболеваний на фоне клиники коронавирусной инфекции, тем более что клинически выраженная симптоматика основного заболевания встречается чаще у пожилых, среди которых на популяционном уровне трудно найти отсутствие хронических патологий органов пищеварения. Хотя нередко появления гастроинтестинальной симптоматики у пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19. Более того, у четверти пациентов имеют место изолированные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. Еще с такой же

частотой имеется сочетание респираторных и гастроэнтерологических симптомов, чаще - диареи [75], а у каждого пятого диареей стартует коронавирусная инфекция, держится диарея от 1 до 13 дней с частотой 4-6 дефекаций в день [76, 77]. Проведенные вирусологические исследования выявили более частое обнаружение РНК SARS-CoV-2 в кале после исчезновения респираторной симптоматики, что эпидемиологически важно для объяснения длительного сохранения вируса спустя 2 недели. А контроль выздоровления оценивался по анализу мазков из носа и носоглотки.

В настоящее время в мире уже проведено более шести миллиардов тестов на COVID-19 [78], но золотым стандартом остается выявление РНК SARS-CoV-2 в образцах верхних и нижних дыхательных путей с помощью ПЦР-теста. Во время пандемии необходимость массового обследования населения по всему миру привела к применению различных методов выявления вирусной инфекции в области молекулярной и иммунологической диагностики. Примером служит количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (RT-qPCR), использование петлевой изотермической амплификации с обратной транскрипцией (RT-LAMP) [79]. С началом пандемии было зарегистрировано множество вариантов SARS-CoV-2, который установил необходимость в фенотипировании вариантов для эпидемиологического надзора за циркулирующими линиями. Команда Hsing-Yi Chung [80] разработали мультиплексный метод ПЦР с обратной транскриптазой в реальном времени (RT-PCR) для выявления вариантов SARS-CoV-2 с мутациями гена S и идентифицировано 9 мутаций с помощью специфических праймеров и зондов [80]. Тестирование вируса SARS-CoV-2 и соответствующие антитела человека необходимо не только для диагностики и лечения инфекции, но и для допуска на международные перелеты, к работе, учебе, в торговые центры, на спортивные и социальные мероприятия.

При коронавирусной инфекции воспаление и коагуляция являются основными звеньями патогенеза, которые проявляются выбросами провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6,

фактор некроза опухоли, с последующими коагулопатиями. Для выявления этих процессов в критерии лабораторного исследования COVID-19 включены: тромбоциты, нейтрофилы и лимфоциты общего анализа крови; показатели воспаления (СРБ, прокальцитонин) и коагулограммы (фибриноген, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время, протомбиновое время, международное нормализованное отношение).

В начале заболевания COVID-19 встречалась умеренная тромбоцитопения. Во время начала пандемии методом метаанализа тромбоциты охарактеризовали, как показатель степени тяжести коронавирусной инфекции, отношение шансов показало 5-кратное увеличение риска летального исхода при выраженной тромбоцитопении [81, 82, 83].

Повышение концентрации D-димера определяет степень тяжести коронавирусной инфекции. Хотя изменение уровня в крови D-димера наблюдается у пациентов с гриппом, ВИЧ-инфекцией, хантавирусом, вирусом Эбола и лихорадкой денге, роль данного показателя остается актуальным при определении риска смертности [84]. Повышение уровня D-димера с частыми венозными тромбозами (ВТЭ) показано при тяжелом течении гриппа H1N1, а у пациентов COVID-19 при ДВС-синдроме [85]. Доказана определенная связь уровня D-димера с тяжелым течением COVID-19 и тенденция к нарастанию концентрации по мере нарастания тяжести больного, его уровень всегда был выше у умерших, поэтому было обосновано эмпирическое использование антикоагулянтов у пациентов тяжелым течением коронавирусной инфекции во время пандемии [86, 87, 88, 89].

При тяжелом течении COVID-19 наблюдалось глубокое нарушение уровня циркулирующего фибриногена, а также его деградация [90, 91].

Исходя из этого, результаты постоянного наблюдения и мониторинга лабораторных показателей пациентов с коронавирусной инфекцией выявили прогностическую их значимость при COVID-19 [12]. Наблюдается корреляция уровня D-димера, фибриногена, С-реактивного белка с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации в легких. При

недоступности ПЦР-теста во многих развивающихся странах использовались низкое количество лимфоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка (СРБ), скорость оседания эритроцитов (ESR) для определения тактики ведения пациентов [91, 92].

Для SARS-CoV-2 наиболее уязвимыми являются альвеолоциты 2-го типа, как метаболически активные клетки, в результате инфекционного воспаления, вызванного вирусом, развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), в основе лежит степень нарушения оксигенации (гипоксемии): легкая: $200 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ при ПДКВ или CPAP $\geq 5 \text{ см вод. ст.}$; умеренная: $100 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ при ПДКВ или CPAP $\geq 5 \text{ см вод. ст.}$; тяжелая: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ при ПДКВ или CPAP $\geq 5 \text{ см вод. ст.}$ [93, 94, 95]. Начальным этапом развития ОРДС является активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных компонентов: группа интерлейкинов, в том числе IL-6, -8, фактор некроза опухоли-альфа, группа хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий на фоне системной воспалительной реакции и повышения сосудистой проницаемости [96, 97]. Процесс, получивший название «цитокиновый шторм» с Т-клеточной лимфопенией, связан с тяжестью заболевания, так как ведет к развитию респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности с риском смерти. Характеризуется выработкой иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов, обуславливая этим излишне бурную активацию воспаления и иммунных сдвигов [98]. Основной тканью поражения при цитокиновом шторме являются легкие в виде воспаления, усиливающее тромбоз мелких сосудов с небольшими кровоизлияниями в ткань легкого. Но в процесс могут быть вовлечены сердце, почки, кишечник, селезенка, центральная нервная система [99, 100]. Все это нарушает гармонизацию процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах. Накапливающиеся в очаге воспаления лейкоциты являются источником лейкотриенов, фактора

агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов. Это в свою очередь вызывает выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран, микротромбообразование в сосудистом русле легких [101, 102]. В период не менее 72 часов от начала заболевания и в период не выше 7 дней развивается ОРДС как следствие системной воспалительной реакции в легких и ассоциированное с повреждающими эффектами цитокинов и других биохимических и клеточных медиаторов.

Клинически характеризуется быстрым началом широкого воспалительного процесса в легких с симптомами одышки, учащенного дыхания и цианозом кожи. Согласно Американско-Европейской согласительной конференции (1994) развитие ОРДС связано с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и ассоциированный с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензии, хотя могут с ней сосуществовать. По сути - это двусторонняя инфильтрация легочной ткани и гипоксемия. В результате поражения альвеолоцитов 2 типа страдают выполняемые ими функции: образование и метаболизм сурфактанта (вещество, покрывающее внутреннюю поверхность альвеол, при вдохе защищает альвеолы от перерастяжения, при выдохе - от спадения), транспорт H_2O и ионов, синтез лизоцима и интерферонов, детоксикация оксидантов (свободных радикалов). Острый процесс завершается первичной гипоксемией, нарушением вентиляционной функции и дренажа бронхиального дерева, начинается отек и нарушение функции мерцательного эпителия. Присоединение вторичной бактериальной инфекции способствует дальнейшему прогрессированию процесса и развитию пневмонии [103, 104]. При купировании патологических изменений в легких сохраняется риск серьезного осложнения в виде организованного фиброза легких [104, 105, 106].

Таким образом, в патогенезе новой коронавирусной инфекции прогностически наиболее значимой является фаза гипервоспаления

(«цитокиновый шторм»), когда происходит массовое повреждение тканей, при этом часто в сочетании с грамотрицательной инфекцией. Развивается неконтролируемая активация макрофагов (моноклеарных фагоцитов), что ведет к синтезу большого количества медиаторов воспаления - цитокинов, среди которых наибольшее значение имеет фактор некроза опухолей-альфа, интерлейкины 1, 6 и 8, которые стимулируют продукцию простаноидов, свободных радикалов и оксид азота [107, 108].

Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью для лечения COVID-19, отработанных алгоритмов лечения, наличие высокой летальности пациентов в стационаре привели к полипрагмазии, избыточному назначению лекарственных средств в стационаре. Назначение антибактериальных препаратов, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров в инфекционных стационарах должно быть ограничено и проводиться под контролем клинического фармаколога [109, 110]. В систематическом обзоре в 2017 году, были опубликованы определения «полипрагмазии» и наиболее часто понимали количественное назначение 5 и более ЛС, выделяли малую - при одновременном назначении 2-4 ЛС, большую - при одновременном назначении 5-9 ЛС и чрезмерную - при одновременном назначении 10 и более ЛС. При качественном определении полипрагмазию описывали как «назначение пациенту бóльшего количества ЛС, чем требует клиническая ситуация»; «одновременное назначение нескольких ЛС»; «одновременное и длительное применение разных ЛС одним и тем же человеком» [111, 112, 113].

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) получены новые данные о массовом избыточном применении антибиотиков во время пандемии COVID-19, что могло способствовать скрытому распространению устойчивости к противомикробным препаратам (УПП). Хотя антибиотикотерапия бактериальных инфекций требовалась всего 8% пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19, они назначались 75% пациентов, доля получавших антибиотики варьировалась от 33% до 83% в

зависимости от региона. Во всем мире, в среднем в 81% случаев антибиотики назначались тяжелым и в критическом состоянии пациентам с COVID-19. В случаях легкого и умеренного течения инфекции данный показатель значительно колебался в зависимости от региона и был выше всего (79%) в Африканском регионе. Беспокойство вызывает вывод исследователей о том, что пациентам чаще всего назначались антибиотики группы «наблюдение», обладающие повышенным потенциалом формирования резистентности [114, 115, 116].

Результаты систематического обзора, представленного в 2021 году [117], свидетельствуют, что полипрагмазия связана с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с COVID-19. К неблагоприятным клиническим исходам относятся побочные реакции, ОПН, повышенный риск заражения COVID-19, тяжелое течение COVID-19 и смертность. Сообщалось об отрицательном клиническом влиянии полипрагмазии на различные вирусные и респираторные заболевания и в других исследованиях [118, 119, 120].

Среди пожилых пациентов с COVID-19 представлены доказательства в пользу отмены назначения лекарств, у которых клиренс лекарств изменяется из-за возрастных физиологических изменений. Отмена назначения лекарств относится к индивидуальному вмешательству для пациента с целью предотвращения ненужной полипрагмазии путем упрощения и оптимизации приема лекарств. [121, 122]

Определенные классы препаратов с большей вероятностью повышали риск неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19, как правило, препараты с антихолинергическими свойствами, седативным эффектом, угнетением дыхания и некоторые препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт [123]. В систематическом обзоре показали, что антипсихотики, ингибиторы протонной помпы, антигистаминные препараты и опиоидные анальгетики были среди классов препаратов с самой сильной связью с негативными клиническими исходами у пациентов с COVID-19. Это понятно, поскольку COVID-19 нарушает работу нескольких других органов в организме,

следовательно, может изменять физиологические уровни определенных препаратов, что приводит к фармакодинамическим и фармакокинетическим взаимодействиям, часто отмеченным нежелательными лекарственными реакциями и другими негативными клиническими исходами.

1.3 Постковидный синдром как последствие COVID-19

В настоящее время новым глобальным кризисом здравоохранения стали состояния, осложнения и последствия, связанные с перенесенным острым COVID-19. Такие осложнения и последствия объединяются под общим названием «постковидный синдром», также называемые синдромом «длительного COVID» [124, 125, 126]. Постковидный синдром - это новый термин после пандемии коронавирусной инфекции, который характеризуется разнообразием системного поражения такими как астенический и когнитивный синдромы, а также фиброз легких [127, 128, 129]. У населения после часто встречающихся эпидемических вирусных инфекций (грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция и т. п.) восстановление возможно в течение 5-7 дней, после COVID-19 остаются патологические симптомы, изучение которых у пациентов в 26% случаев сохранялись различные жалобы в период от одного месяца до года: остаточная одышка сохранялась примерно у 10-40% пациентов после COVID-19 [130, 131, 132]. В исследовании, проведенном в Ухане [133, 134], наблюдение за 1733 пациентами, выздоравливающими от COVID-19, в течение 6-9 месяцев показало, что у 76% пациентов наблюдался, по крайней мере, один симптом после 6 месяцев от начала заболевания, наиболее частыми были усталость или мышечная слабость, у 26% - проблемы со сном, у 23% - тревога или депрессия. Полиорганное поражение при COVID-19 в дальнейшем выявлялся с проявлениями спектра стойких симптомов (слабость, потеря памяти, anosmia, выпадение волос, повышение АД, тахикардия, диарея, снижение концентрации и др.). Некоторыми авторами на основе тщательного анализа клинических признаков выявлено 18-20 патологических симптомов в

начале заболевания и сохранившиеся после выздоровления [135, 136]. Несмотря на описанные случаи клинических проявлений постковидного синдрома, причины и факторы, определяющие долгосрочные последствия COVID-19, пока остаются неясными. Проведенные исследования в разных странах подтверждают, что почти у 60%, перенесших острый COVID-19 могут наблюдаться длительные симптомы COVID в течение первого года после заражения [137, 138], и до 42% могут испытывать симптомы через два года после заражения [139, 140]. Постинфекционная обонятельная и вкусовая дисфункции, постковидный легочной фиброз, сердечно-сосудистые проявления неблагоприятно влияют на другие хронические заболевания учитывая общность с коронавирусной инфекцией органов-мишеней [141]. Среди наиболее часто регистрируемых симптомов отмечаются: усталость, головная боль, ухудшение памяти, снижение концентрации, одышка, которые требуют длительного наблюдения и даже повторную госпитализацию из-за тяжести. Проявления постковидных симптомов подразделяются на кратковременные, среднесрочные и долгосрочные, включая патологию респираторной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем. Клиническая картина и восстановление после коронавирусной инфекции проявляется индивидуальным течением и различным спектром жалоб и симптомов. Поэтому крайне важно знать влияние степени тяжести острой коронавирусной инфекции на проявление постковидного синдрома и неблагоприятное течение новой инфекции у лиц, имеющих сопутствующие заболевания, отсутствие вакцинации, количество симптомов в острой фазе с частыми неблагоприятными исходами болезни. Доля людей, у которых развиваются клинические признаки постковидного синдрома, примерно одинакова вне зависимости от того, получают ли они при лечении только кислород, положительное постоянное давление в воздухоносных путях или же инвазивную вентиляцию легких [142]. Влияние антибактериальных и противовирусных препаратов до конца не изучено, в одних случаях они улучшают прогноз постковидного синдрома, в других - действуют нейтрально.

Заключение: пандемия COVID-19, которая началась в марте 2020 года, характеризовалась тенденцией к стабилизации, обусловленной снижением общей и групповой заболеваемости к середине 2022 года, уменьшением количества пациентов и числа госпитализированных пациентов, локализацией эпидемических очагов в медицинских организациях, увеличением числа выздоровевших. Ситуация в Кыргызстане не отличалась от мировых тенденций, имея 5 эпидемиологических волн, наиболее высокой была третья волна в 2021 году, последний подъем был с августа по октябрь 2022 года. На 13 апреля 2024 года в Кыргызской Республике зарегистрировано всего 206897 случаев (3,1%), смертельных случаев 2991 (1,4%). На степень распространенности новой инфекции оказали влияние разные причины, такие как плотность населения, расположение центральных базаров, мечетей, т. е. контакт населения друг с другом. По уровню заболеваемости по Ошской области лидировал Узгенский район, за ним следовали Араванский - 11,9%, Кара-Кулжинский - 12,6% и Кара-Суйский - 12% район. Соблюдение мер специфической (вакцинации) и неспецифической профилактики, особенно в группах риска, способствовало благоприятному развитию эпидемиологической обстановки в мире и в том числе в Кыргызстане, но не исключает возможности ее появления.

За время пандемии клиническая картина новой коронавирусной инфекции изучена достаточно полно, ВОЗ подчеркивает, что у COVID-19 нет специфической симптоматики, позволяющей отличить от гриппа и других ОРВИ. Клинические проявления COVID-19 могут варьировать от бессимптомных до тяжелых состояний, приводя к осложнениям со стороны дыхательной системы и полиорганной недостаточности. Основными симптомами являются лихорадка, сухой кашель, усталость, миалгия и одышка. Головная боль, рвота и диарея встречаются реже. При коронавирусной инфекции воспаление и коагуляция является основными звеньями патогенеза, влияющие на изменение лабораторных показателей таких как: тромбоциты, нейтрофилы и лимфоциты общего анализа крови;

показатели воспаления (СРБ, прокальцитонин) и коагулограммы (фибриноген, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время, протомбиновое время, международное нормализованное отношение).

Ведение пациентов включает симптоматическое лечение и профилактику вторичной инфекции. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью для лечения COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов и тяжесть течения инфекции привели к полипрагмазии, избыточному назначению лекарственных средств в стационаре. Назначение антибактериальных препаратов, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров приводили к неблагоприятным последствиям, что требует использования лекарственных средств под тщательным контролем.

В настоящее время новым глобальным кризисом здравоохранения стали состояния, осложнения и последствия, связанные с перенесенным острым COVID-19 - «постковидный синдром» или синдром «длительного COVID». По определению ВОЗ «состояние после COVID-19» (постковидный синдром) возникает у людей, перенесших острую инфекцию SARS CoV-2, обычно через 3 месяца от начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. По данным многих авторов к распространенным симптомам постковидного синдрома относятся усталость, одышка, когнитивная дисфункция и другие, как правило, они влияют на повседневную деятельность человека. Симптомы могут возникнуть впервые после выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться в течение первоначального заболевания. Одной из особенностей постковидного синдрома является то, что он может развиваться у лиц, перенесших любую степень тяжести COVID-19, даже у тех, которым не требовалась респираторная поддержка. В некоторых исследованиях факторами риска постковидного синдрома показаны женский пол, пожилой возраст, высокая вирусная нагрузка, степень тяжести острой стадии COVID-

19 и коморбидные состояния, хотя молодые люди тоже были подвержены наибольшему риску развития постковидного синдрома.

Таким образом, на сегодняшний день продолжают исследования по изучению факторов, влияющих на развитие постковидного синдрома, поэтому целесообразно реализовать все возможные стратегии для оказания помощи больным с постковидным синдромом. Важным является изучение связи клинических проявлений и изменений лабораторных показателей острого COVID-19 с развитием постковидного синдрома, чтобы улучшить понимание отдаленных последствий инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на кафедре эпидемиологии, микробиологии с курсом инфекционных болезней Ошского государственного университета за период с 2020 по 2022 годы.

2.1 Объект и объем исследований

Для проведения исследования был выбран южный регион Кыргызской Республики: поскольку пандемия COVID-19 началась в этом регионе, который является густонаселенной территорией страны, в г. Ош и Ошской области проживает 25,8% населения (61 человек на 1 км²) [143]. Для достижения репрезентативности полученных данных, в исследование были включены все пациенты с диагнозом COVID-19 инфекционного отделения Ошской межобластной клинической больницы за период 2020-2022 гг. Участники отбирались из журнала регистрации, госпитализированных пациентов по 20 человек в начале каждого месяца и было всего отобрано 480 пациентов (дизайн выборки представлен на рисунке1), но из исследования были исключены 122 пациента. Критериями исключения служили: умершие в остром периоде - 25 человек, пациенты: с инвалидностью - 19, переведенные из других стационаров - 30, беременные - 17, лица, приезжие из других регионов и иностранные граждане - 31. Таким образом, в исследование были включены 358 пациентов острым COVID-19, у них изучены клинические симптомы, лабораторные и инструментальные данные. Для изучения долгосрочных последствий продолжили наблюдение за 252 пациентами, так как 106 пациентов выбыли из наблюдения в основном лица старше 70 лет, в связи со смертью (25 человек) и отказом (81 человек) от постоянного посещения медицинских учреждений. Данная группа пациентов обращалась в медицинские учреждения при появлении каких-либо жалоб и ухудшении самочувствия. В данном исследовании проведено когортное ретроспективное исследование с последующим наблюдением.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

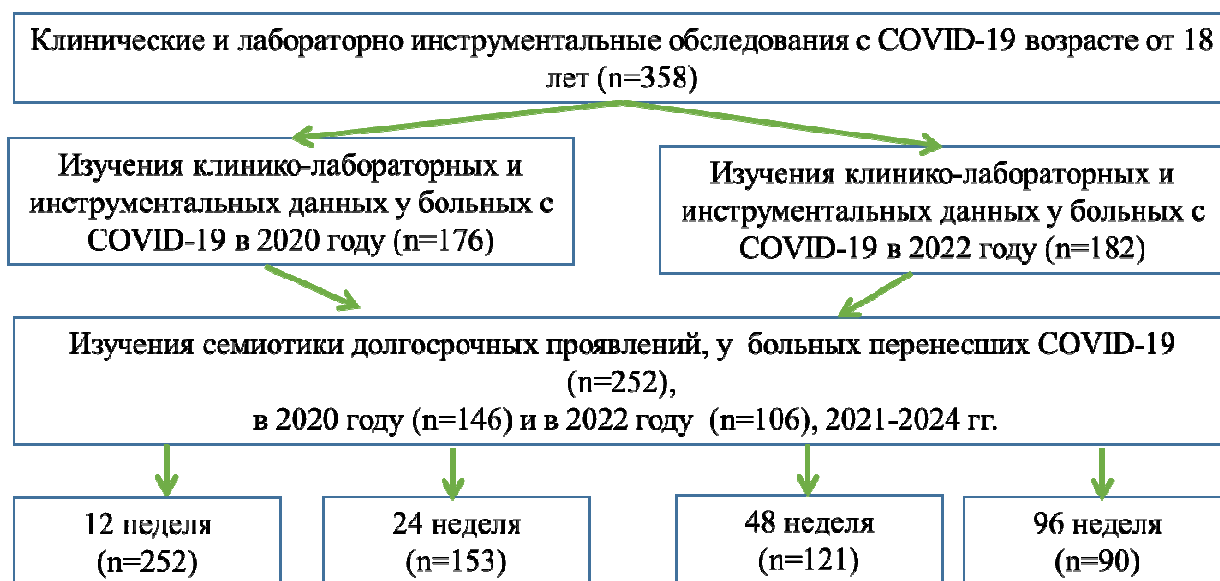


Рисунок 2.1 - Блок-схема исследуемой популяции

Объектом исследования явилась группа из 358 пациентов, госпитализированных с диагнозом коронавирусной инфекции (COVID-19) в инфекционные отделения города Ош и Карасуйского района за период с 2020 по 2022 годы.

Предметом исследования является клинико-лабораторная характеристика коронавирусной инфекции (COVID-19), включая взаимосвязь с лабораторными показателями и инструментальными данными, а также долгосрочные последствия COVID-19 через 12-96 недели у госпитализированных пациентов, страдающих данным заболеванием.

Проведен сравнительный анализ клинических симптомов коронавирусной инфекции в зависимости от возраста, пола, степени тяжести инфекции, штамма SARS-CoV-2 В линии (2020) и Омикрон (2022).

Диагноз COVID-19 устанавливался на основании комплекса клинических, лабораторных и инструментальных критериев согласно Клинических руководств по диагностике и лечению COVID-19 (версии 3,4,5,6,7), утвержденные Министерством здравоохранения Кыргызской Республики.

2.2 Методы обследования пациентов

Таблица 2.2.1 - Методы обследования пациентов с COVID-19

п/п	Метод исследования	Объект исследования	Объём (число пациентов)	Предмет исследования
1	Клинический	пациенты COVID-19	358	Сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, термометрия, пульсоксиметрия
2	Лабораторный	кровь пациентов COVID-19	358	Определение показателей ОАК, БАК, ССК
3	Инструментальный (R-гр ОГК, КТЛ, УЗИ легких)	пациенты COVID-19	358	Выявление изменений легочной ткани и выпота жидкости в плевре
4	Статистический (программное обеспечение R-studio), версия 4.0.3.	Клинические и лабораторные данные пациентов COVID-19	358	Расчет и визуализация клинических, лабораторных показателей, и результатов динамического наблюдения на 12й нед, 24й нед, 48 нед, 96й нед.

Всем больным были проведены общеклинические обследования, биохимические обследования, гемастозиограмма, метод молекулярной диагностики - ПЦР, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, демографические данные пациентов, длительность пребывания в стационаре (койко-дней), частота симптомов острой стадии, степень тяжести заболевания, наличие сопутствующих заболеваний и клинические симптомы отдаленных последствий. Использованные лечебные мероприятия в остром периоде COVID-19. Наблюдение пациентов после перенесенной COVID-19 через 12, 24, 48, 96 недель.

2.2.1 Лабораторные методы диагностики включали: у 358 пациентов определяли общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (базофилы, эозинофилы, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) и тромбоцитов; биохимические исследования: глюкоза в крови, общий и прямой билирубин, мочевины, креатинин, АЛТ, АСТ, СРБ, общий белок; гемостазиограммы: фибриноген А, Д-димер, АЧТВ, РФМК, МНО, прокальцитонин.

Данные были агрегированы из электронной медицинской карты, чтобы их можно было использовать для статистического анализа.

2.2.2. Определение состояния легких. Для диагностики патологии легких применяли рентгеновский метод исследования (рентгенографию органов грудной клетки у 358 пациентов и компьютерную томографию у 204 пациентов). С помощью рентгенографии проводили оценку состояния легких, с помощью КТ определяли количественную оценку распространенности поражений легких по шкале от 0 до 5: КТ0 - отсутствие поражения, КТ1- поражение- 5%, КТ2 - 6-25%, КТ3-26-49%, КТ4 - 50-75%, КТ5 - >76%.

2.3 Статистический анализ

В ходе статистического анализа были проведены: расчет и визуализация показателей заболеваемости, клинические и лабораторные показатели, результаты опроса пациентов, составлена Excel база.

Для обобщения количественных переменных определяли подчиненность распределения данных закону Гаусса. При нормальном распределении определяли среднее значение со стандартным отклонением ($M \pm \delta$), а при смещенном - медиану с межквартильным размахом (Me (IQR)).

Статистическая значимость разницы средних значений (p-value) показателей в зависимости от степени тяжести, по возрастам, инструментальных исследований (КТ, пульсоксиметру) определялась с

использованием t критерия Стьюдента при нормальном распределении данных, Вилкоксона - при смещенном. F-критерий Фишера использовали для сравнения дисперсий нескольких выборок и оценки значимости различий между группами. Межгрупповая дисперсия выявила различия средних значений между показателями. Внутригрупповая дисперсия оценила показатели внутри каждой группы.

Для расчета критерия Стьюдента для средних значений использовали следующую формулу

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где M_1 и M_2 - это средние арифметические сравниваемых выборок, m_1 и m_2 - стандартные ошибки средних сравниваемых выборок.

Степень достоверности выборочного наблюдения определяли по величине ошибки репрезентативности средних величин - $M \pm m$. Для определения m в начале было рассчитано стандартное отклонение S , по формуле

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

В последующем произведен расчет по формуле

$$m = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Расчет частоты встречаемости качественных переменных - экстенсивного показателя - долевого участия каждого изучаемого признака, проводился в процентах. Стандартная ошибка процента высчитана по формуле:

$$m = \sqrt{\frac{Px(1-P)}{n}},$$

Для расчета критерия Стьюдента для отношений: доли, проценты и т.д. использовалась формула

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где, P_1 и P_2 - это отношения: доли, проценты сравниваемых выборок, m_1 и m_2 - стандартные ошибки отношений сравниваемых выборок. Полученное значение t критерия необходимо приложить специальной таблице, с учетом степени свободы $(n-1)$ и найти P -значение.

χ^2 -тест Пирсона выявил связь между переменными категорий (степень тяжести заболевания, штамм вируса и наличие/отсутствие определённых клинических признаков).

Эти модели позволили оценить каждого, а также результаты факторов риска долгосрочных проявлений после перенесенного COVID-19 в зависимости от вида штамма, от степени тяжести и спектр симптомов.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

3.1. Общая характеристика клинических проявлений COVID-19

Проведен ретроспективное изучение медицинских карт 358 пациентов коронавирусной инфекции (COVID-19) за период 2020-2022 годы. Общая характеристика демографической структуры пациентов и основных клинических проявлений при поступлении (степень тяжести заболевания, наличие пневмонии, день болезни и длительность пребывания в стационаре) представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Общие демографические и клинические данные пациентов с COVID-19 (n=358)

Показатели (единицы измерения)	Значения
Возраст (лет), М. (мин-макс)	55 (18-84)
Мужчины (%) /женщины, (%)	47/53
Место проживания: город (%) /сельская местность, (%)	28/72
Время от начала заболевания до поступления в стационар, (сут) М.мин-макс)	5 (1-30)
ПЦР-подтвержденные случаи, (%)	50,2
Рентгенологически подтвержденная пневмония при поступлении, (%)	92,7
Легкая степень тяжести при поступлении, (%)	12,5
Средней степени тяжести при поступлении, (%)	42,7
Тяжелая степень тяжести при поступлении, (%)	41,8
Крайне-тяжелая степень тяжести при поступлении, (%)	2,8
Длительность пребывания в стационаре, (койко-день)	13 (5-30)

Средний возраст пациентов составил 55 лет (ДИ 15-84), из них 167 пациентов (47%) мужского пола и 191 (53%) - женского пола. В стационар в первые 5 дней от начала заболевания поступили 219 пациентов (61.2%), на момент госпитализации средняя степень тяжести была определена у 153 пациентов (42.7%) и тяжелая - у 150 (41.9%). Длительность пребывания в стационаре в среднем составила 13 (койко-дней) с вариациями от 5 до 30 дней. Согласно Клиническому руководству по диагностике и лечению COVID-19 (Приказ МЗКР №219 от 2020г), подтверждение заболевания основано на выявлении РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР из мазка носоглотки и зева, который должен быть взят в течение 72 часов с момента начала болезни. У наблюдаемых пациентов подтвержденные случаи составили 50.2%. Пневмония была подтверждена рентенологически у 331 (92,7%) больного, с помощью КТ - у 204 (56,9%) пациентов.

Распределение пациентов по возрастной категории, согласно классификации ВОЗ (2001), показало (рисунок 3.1.1) превалирование лиц старше 45 лет (261 пациент - 72.9%) по сравнению с молодой категорией пациентов до 44 лет (97 пациентов - 27.1%).

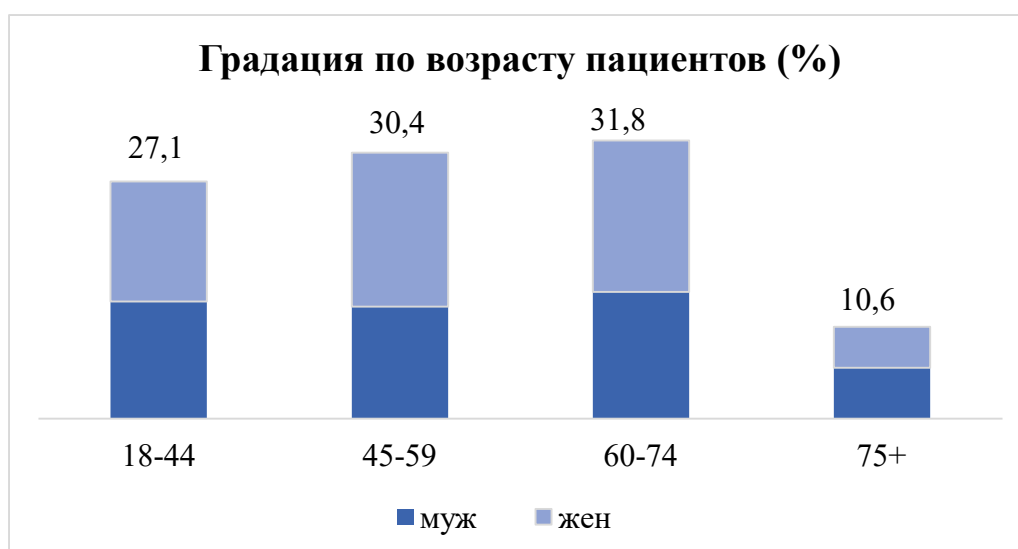


Рисунок 3.1.1 - Возрастное распределение пациентов с COVID-19 (n=358)

По месту проживания пациентов показано доминирование жителей сельской местности по сравнению с городскими ($72.9 \pm 2.3\%$ и $27.1 \pm 2.3\%$, соответственно, $p < 0.001$), детальный анализ обнаружил высокую интенсивность случаев из г.Ош и Карасуйского района из-за близости расстояния к ОМОКБ, которая является лечебным учреждением третичного уровня по Ошской области (рисунок 3.1.2). По мере увеличения дистанции от ОМОКБ частота госпитализированных пациентов снижалась, так, из Араванского и Кара-Кулжинского района были 8-9% пациентов, а из Чон-Алайского района - наименьшее количество (3.1%) госпитализированных случаев.

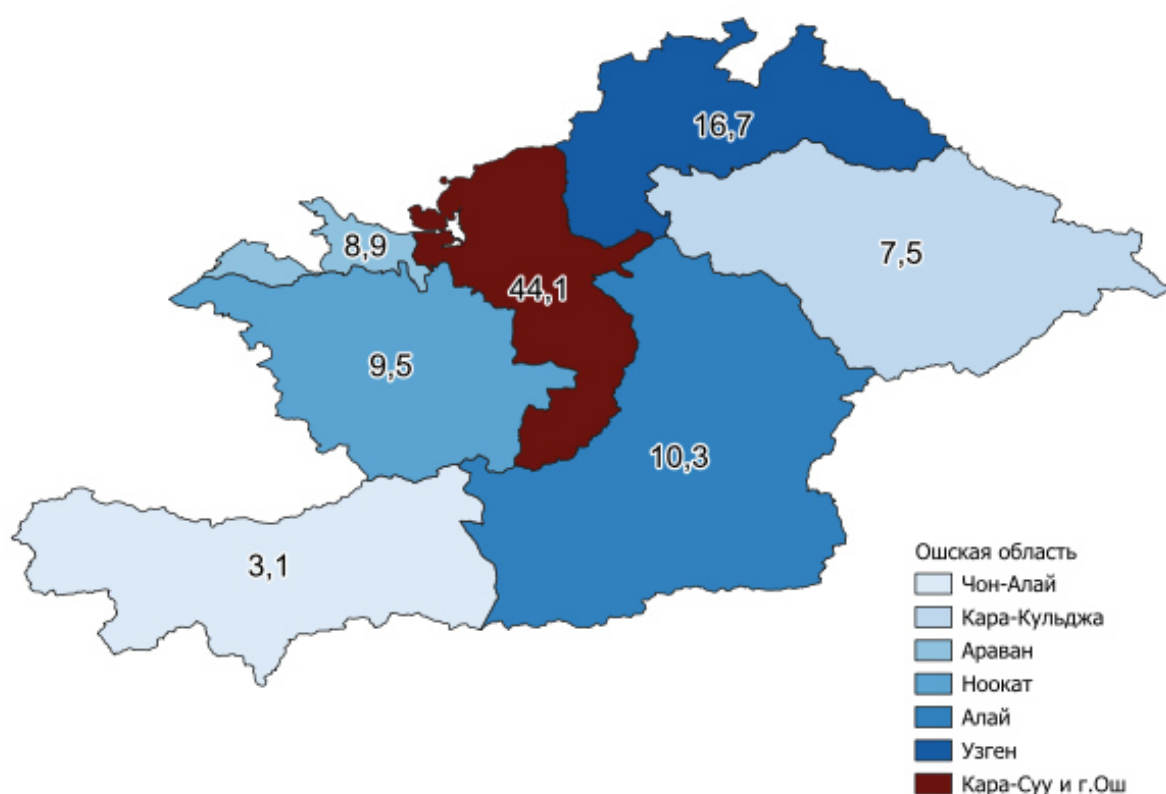


Рисунок 3.1.2 - Распределение по месту проживания пациентов с COVID-19 по Ошской области (n=358)

Анализ COVID-19 показал, что клинические симптомы заболевания во многом схожи с симптомами других ОРВИ по своей вариабельности и тяжести, что привело к более глубокому изучению частоты и тяжести клинических проявлений. Частота симптомов у наблюдаемых пациентов при поступлении в стационар представлена рисунке 3.1.3.

Как видно из рисунка 3.1.3 лихорадка (100%) явилась постоянным симптомом заболевания COVID-19, по уровню подъема температуры доминировал фебрильный тип (41.9%), а субфебрильный и пиретический типы встречались практически с одинаковой частотой (27.9% и 27.4%, соответственно). Лихорадка сопровождалась астеническим (87.7%) и интоксикационным синдромами (61.5%). В клинической картине ведущими были респираторный - 76.8% (кашель, боль в грудной клетке, одышка) и катаральный синдромы - 69.8% (боль в горле при глотании, заложенность носа). Частота дыхания в среднем составила 24 дыхательных движений в минуту (колебания 20 - 26), со средним показателем SpO2 - 88% (84-90). Обращают на себя внимание с самого начала заболевания тяжелые симптомы такие как: выраженный астенический синдром, одышка при физической нагрузке и боли в грудной клетке.

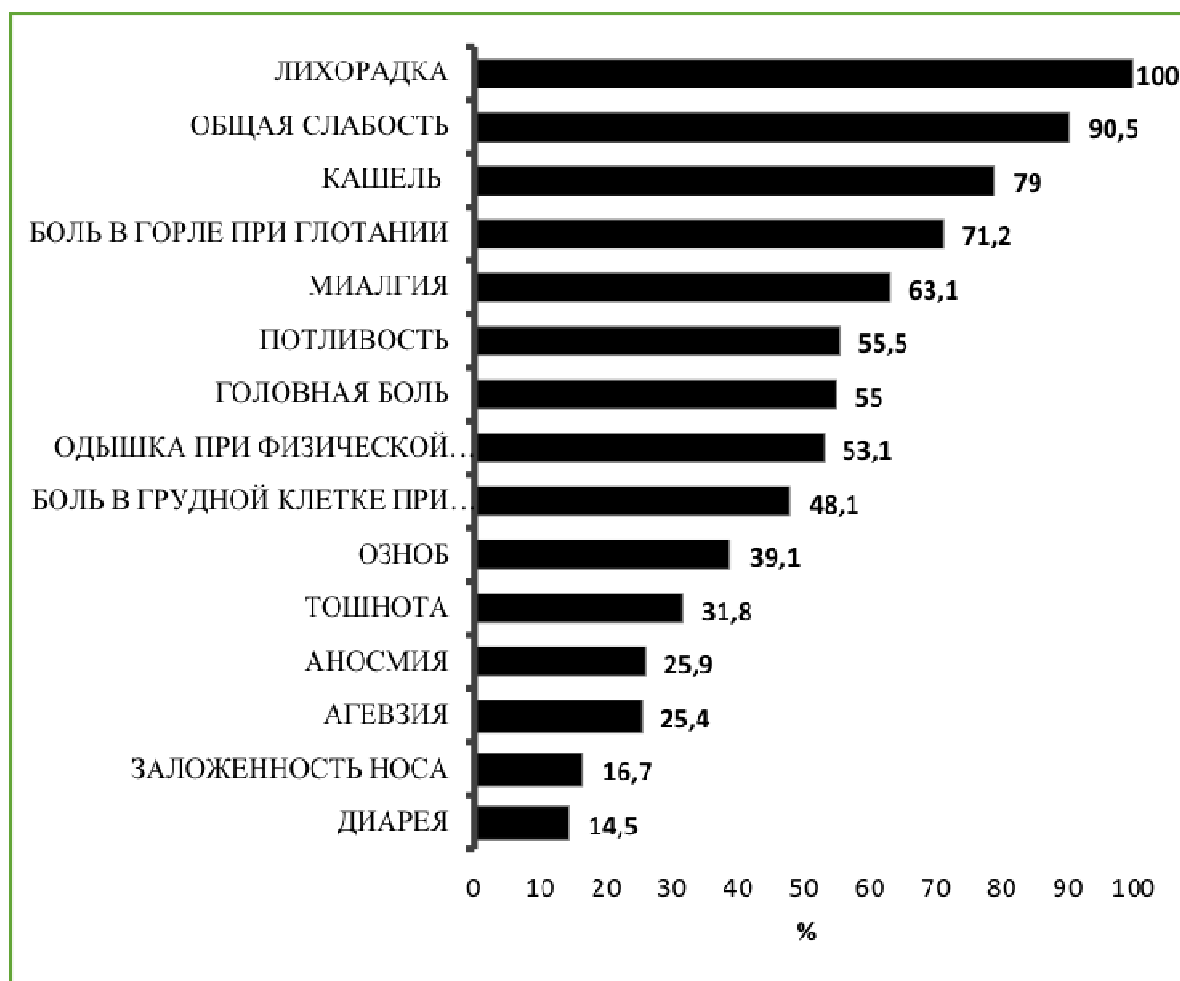


Рисунок 3.1.3 - Частота симптомов COVID-19 у пациентов (n=358).

Морозов М. В. , Копылов В. Г. [143] во время пандемии COVID-19 предложили рабочую классификацию для определения характерных признаков новой коронавирусной инфекции и их интенсивности. В классификации выделяются четыре категории в зависимости от частоты симптомов: “очень частые” (выявляются более чем в 60% случаев), “частые” (встречаются в 40-60% случаев), “редкие” (регистрируются в 20-40% случаев) и “очень редкие” (встречаются в менее чем в 20% случаев).

В нашем исследовании мы использовали вышеуказанную классификацию для определения частоты симптомов у наблюдаемых больных. Результаты распределения клинических симптомов по частоте их встречаемости представлены в таблице 3.1.3.

Таблица 3.1.3 - Распределение клинических симптомов по частоте их встречаемости у больных COVID-19 (n=358)

Категория	Названия симптомов
Очень частые симптомы (>60%)	Повышение температуры тела, общая слабость, кашель, миалгия
Частые симптомы (40% до 60%)	Головная боль, потливость, одышка, боль в горле
Редкие симптомы (20% до 40%)	Озноб, аносмия, боль в грудной клетке
Очень редкие симптомы (<20%)	Заложенность носа, тошнота, диарея, агевзия

Согласно данным, приведенным в таблице 3.1.3., в группу "очень частых" симптомов COVID-19 входят повышение температуры, общая слабость, кашель, боль в горле при глотании и мышечные боли. К "частым" симптомам относятся головная боль, потливость, одышка и боль в груди. «Редкими» симптомами являются озноб, тошнота, аносмия, агевзия, а "очень редкими" считаются заложенность носа и диарея.

Мы провели сравнительный анализ частоты клинических симптомов с результатами других авторов, опубликовавших в период нашего исследования (таблице 3.1.4).

Таблица 3.1.4 - Распределение клинических симптомов по категориям частоты их встречаемости у пациентов COVID-19 в сравнении с данными других исследований

Категория	Наши данные n=358 (%)	Морозов М. В. , Копылов В. Г. [143]	Huang C. et al. [140]
Очень частые (>60%)	Лихорадка (100), слабость (90,5), кашель (79,3), боль в горле (71,2), миалгия (63,1)	Лихорадка (87,5), озноб (77,5), слабость (75,1), головная боль (65,7), anosmia (65,3), ощущение жара (65,2)	Лихорадка (98,1), кашель (76,2)
Частые (40% - 60%)	Потливость (55,5), головная боль (55,1), одышка (53,1), боль в грудной клетке (48,1)	Сухой кашель (45,3), ломота или боль в суставах (52,5), дисгевзия (45,4), кашель с мокротой и снижение аппетита (40,2).	Одышка (55,2), миалгия или усталость (44,2)
Редкие (20% - 40%)	Озноб (39,1), тошнота (31,8) аносмия (25,9), дисгевзия (25,4)	Насморк (37,5), «заложенность носа» (37,5), боль в горле (35,2), потливость (35,3), миалгии (32,5), нарушения сна(27,5), ощущение сердцебиения (25,2), одышка и диарея (22,5), боль или чувство сдавления в груди (20,2).	Выделение мокроты (28,2)
Очень редкие (<20%)	Заложенность носа (16,7), диарея (14,5),	Боли в грудной клетке при кашле, тошнота (12,5), боль в животе и увеличение лимфо- узлов на шее (10,2), слезоточивость (5,1), кардиалгии, рвота, кровохарканье, болезненность лимфоузлов шеи (2,5)	головная боль (8,1), кровохарканье (5,2) диарея (3,1)

При сравнении частоты симптомов у наблюдаемых нами пациентов с данными российских авторов Морозова М. В. , Копылова В. Г. (2021) установлено совпадение по «очень частым симптомам» лихорадки и слабости, а такие симптомы как головная боль, у наших пациентов отнесена к «частым симптомам», озноб и аносмия - к «редким симптомам».

Во второй группе симптомов («частых») совпадений не обнаружено, а «редкие симптомы» как боль в горле при глотании, миалгии у наших пациентов встречались очень часто, а потливость, одышка и боль в груди отнесены к группе часто встречающихся, заложенность носа - к очень редким симптомам. Сопоставление симптомов с данными китайских исследователей Huang C. et al. (2020) выявило совпадение, практически, по всем категориям, за исключением головной боли, которая являлась частым симптомом у наших пациентов.

Таким образом, ранжирование по частоте клинических симптомов показало, что у наблюдаемых пациентов категория «очень частых симптомов» характеризовалась интоксикационным синдромом и поражением верхних дыхательных путей, категория «частых симптомов» проявлялась преимущественно поражением легких, редкими симптомами явились вовлечение нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Сравнительный анализ с другими исследованиями обнаружил совпадение, практически, по всем категориям с данными китайских исследователей Huang C. et al. (2020) и значительные различия с результатами российских авторов Морозова М. В. , Копылова В. Г. (2021), где распространенными симптомами явились интоксикационный, вовлечение нервной системы и респираторный синдром, редкими оказались поражение верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Возможно, на выявленные различия оказали влияние различная когорта пациентов и циркуляция различных штаммов.

Далее мы провели распределение клинических симптомов пациентов COVID-19 по категориям частоты их встречаемости в зависимости от степени тяжести течения заболевания (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5 - Распределение клинических симптомов по категориям частоты их встречаемости у пациентов COVID-19 в зависимости от степени тяжести (n=358)

Категория	Легкая n=45 (%)	Средней степени n= 153 (%)	Тяжелая n= 150 (%)	Крайне- тяжелая n= 10 (%)
Очень частые (>60%)	Лихорадка (77,7), слабость (77,7), кашель (57,7), боль в горле (75,5)	Лихорадка (92,7), слабость (92,7), кашель (79,4), боль в горле (79,7), миалгия (62)	Лихорадка (92,7), слабость (92,7), кашель (85,4), боль в горле (77,7), миалгия (87,3), головная боль (70,6), потливость (64,7), одышка (69,3)	Одышка (99,3) Лихорадка (98,7), слабость (98,7), кашель (65,4), миалгия (90), головная боль (80,6), потливость (74,7), боль в грудной клетке (64,7)
Частые (40% - 60%)	Миалгия (58,7), озноб (49,6), головная боль (46,6), потливость (46,6)	Головная боль (60,1), озноб (48,7), потливость (47,1), одышка (47,7)	Боль в грудной клетке (44,7)	
Редкие (20% - 40%)	Аносмия (36,5), дисгевзия (27,7)	Дисгевзия (26,8), аносмия (23,5), боль в грудной клетке (32,6), тошнота (24,1)	Дисгевзия (26,8), тошнота (24,1)	Тошнота (24,1), боль в горле (37,7)
Очень редкие (<20%)	Заложенность носа (2,22), тошнота (2,22), диарея (2,22), одышка (5,1), боль в грудной клетке (6,7)	Заложенность носа (16,9), диарея (2,6)	Заложенность носа (16,9), диарея (4,8), аносмия (19,3),	Заложенность носа (6,9), диарея (4,8), аносмия (9,3), дисгевзия (6,8)

Результаты ранжирования клинических симптомов по категориям в зависимости от тяжести течения заболевания (таблица 3.1.5) показали, что независимо от степени тяжести самыми распространенными симптомами в категории «очень частые» являлись лихорадка, слабость и кашель. Лихорадка и слабость достигли максимальной частоты (98,7%) при крайне-тяжелой степени тяжести, а частота кашля увеличивалась до тяжелой степени (85,4%), но, в крайне-тяжелую степень на фоне высокой частоты одышки (99,3%) кашель регистрировался меньше (65,4%). Одышка, головная боль и потливость в категории «очень частых симптомов» выявлялась при тяжелой и крайне-тяжелой степени. Такой симптом как «боль в грудной клетке» был зарегистрирован только при крайне-тяжелой степени тяжести. Миалгия являлась постоянным симптомом в категории «очень частых симптомов» при средней степени тяжести и до крайне-тяжелой, а при легкой степени выявлялась в группе «частых».

Головная боль, озноб, потливость относились к категории «частых симптомов» при легкой и средней степени тяжести. Одышка наблюдалась при средней степени тяжести, а при тяжелой - боль в грудной клетке.

Редкие симптомы, такие как аносмия и дисгевзия, чаще наблюдались при легкой и средней степени тяжести. Тошнота встречалась при средней степени тяжести и до крайне-тяжелой степени тяжести заболевания. Боль в грудной клетке отмечалась при средней степени тяжести, а боль в горле при глотании - при крайне-тяжелой степени тяжести.

Очень редкие симптомы, такие как заложенность носа, диарея и тошнота, их частота также варьировала в зависимости от степени тяжести.

Таким образом, у пациентов с легкой и средней степени тяжести чаще всего наблюдались интоксикационный синдром и поражение верхних дыхательных путей, редкие симптомы включали поражение нижних отделов дыхательных путей и нервной системы. При тяжелой степени тяжести спектр «очень частых симптомов» оказался широким и включал: интоксикационный синдром, поражение верхних и нижних отделов дыхательного тракта,

вовлечение нервной системы. У пациентов с крайне-тяжелой формой дыхательная недостаточность становилась ведущим симптомом, а интоксикационный синдром и симптомы вовлечения нервной системы достигали максимальной частоты.

Во многих исследованиях в группы высокого риска тяжелого течения COVID-19 определены пожилые люди и лица, имеющие серьезные сопутствующие заболевания. В связи с чем, нами изучена распространенность клинических симптомов COVID-19 в зависимости от возрастной группы, результаты представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 - Распространенность клинических симптомов COVID-19 в зависимости от возраста пациентов (n=358)

Клинические симптомы	Возрастные группы (лет)					р-значение
	15-29, n= 29 abc (%)	30-44, n= 68 abc (%)	45-59, n= 109 abc (%)	60-74, n= 114 abc (%)	75 +, n= 38 abc (%)	
Кашель	18 (64)	53 (78)	79 (72)	101(89)	32 (84)	0,003
Боль в горле	23 (88)	51 (82)	77 (75)	80 (75)	24 (73)	0,3
Боль в грудной клетке	6 (21)	12 (18)	34 (31)	53 (46)	17 (45)	0,001
Заложенность носа	5 (18)	13 (19)	14 (13)	22 (19)	6 (16)	0,8
Одышка	6 (21)	22 (32)	52 (48)	78 (68)	32 (84)	0,001
Озноб	10 (36)	20 (29)	45 (41)	52 (46)	13 (34)	0,3
Аносмия	5 (18)	18 (26)	29 (27)	32 (28)	9 (24)	0,9
Дисгевзия	6 (21)	18 (26)	26 (24)	34 (30)	7 (18)	0,7
Общая слабость	27 (96)	61 (90)	96 (88)	106 (93)	34 (89)	0,2
Миалгия	14 (48)	41 (60)	77 (71)	71 (62)	23 (61)	0,2

Сравнительный анализ клинических симптомов в разных возрастных группах пациентов, представленный в таблице 3.1.6, показал:

- кашель наблюдался с высокой частотой во всех возрастных группах, причем статистически значимая разница ($p=0,003$) указывала на тенденцию к его усилению у пациентов старше 60 лет.

- боль в горле была распространенным симптомом во всех возрастных группах, но статистически значимых различий обнаружено не было ($p=0,3$).

заложенность носа наблюдалась реже других симптомов с небольшими вариациями в возрастных группах ($p=0.8$);

- боль в грудной клетке и одышка чаще встречались у пациентов старше 60 лет, причем различия между возрастными группами были значимыми ($p=0,001$).

- озноб обнаруживался относительно нечасто во всех возрастных группах с незначительной вариацией ($p=0.3$);

- аносмия и дисгевзия оказались нечастыми симптомами, встречаясь относительно с одинаковой частотой во всех возрастных группах без статистических различий;

- общая слабость отмечена у подавляющего большинства пациентов во всех возрастных группах с отсутствием статистически значимых различий ($p=0.2$);

- миалгия наблюдается примерно с одинаковой частотой во всех возрастных группах, с небольшим снижением у пациентов старше 75 лет (61%), при этом статистически значимых различий между возрастными группами обнаружено не было.

Таким образом, наши результаты демонстрируют, что во всех возрастных группах «очень частыми симптомами» явились интоксикационный и респираторный синдромы. Причем, у лиц старше 60 лет включались признаки дыхательной недостаточности (одышка, боль в грудной клетке). Редкими во всех возрастных группах были аносмия, дисгевзия и заложенность носа. У лиц до 45 лет, признаки дыхательной недостаточности встречались редко. Отмечено отсутствие значимых различий между возрастными группами для ряда симптомов, как боль в горле, заложенность носа, озноб, аносмия. Выявленные особенности в тяжести течения у лиц старшей возрастной группы требуют особого внимания в плане ранней диагностики и своевременного лечения, поскольку они более подвержены осложнениям.

Мы провели сравнительный анализ наиболее распространенных симптомов COVID-19 (озноб, заложенность носа, одышка и миалгия) с учетом половых различий, результаты представлены в таблице 3.1.7.

Таблица 3.1.7 - Сравнительный анализ наиболее распространенных симптомов COVID-19 в зависимости от пола пациентов (n=358)

Клиническая характеристика	Пол		р-значение
	Мужчины n=167(%)	Женщины n=191(%)	
Степень тяжести			
Легкая	18 (11%)	27 (14%)	0,4
Средней степени	63 (38%)	90 (47%)	0,09
Тяжелая	82 (49%)	68 (36%)	0,013
Крайне тяжелая	4 (2.4%)	6 (3.1%)	0,9
Клинические симптомы			
Озноб	65 (39%)	75 (39%)	0,9
Заложенность носа	34 (20%)	26 (14%)	0,08
Одышка	96 (57%)	94 (49%)	0,12
Миалгия	108 (65%)	118 (62%)	0,6

Как видно из данных таблицы 3.1.7. в зависимости от пола не выявлена статистически значимая разница по степени тяжести COVID-19 и частоте клинических симптомов ($p>0.05$).

Незначительная частота тяжелой степени тяжести оказалась среди мужчин (49%) против у женщин (36%), но без статистически значимой разницы ($p=0,081$), что указывает на то, что пол не является значимым фактором, влияющим на тяжесть COVID-19. Озноб и миалгия встречались практически с одинаковой частотой у мужчин и женщин, заложенность носа и одышка - показано различие между группами, но отсутствует статистически значимое различие. Таким образом, на основе представленных данных можно заключить, что отсутствуют статистически значимые различия в частоте симптомов (озноб, заложенность носа, одышка, миалгия)

между мужчинами и женщинами среди пациентов с COVID-19 в Ошской области за период 2020-2022 гг.

Нами проведено сопоставление основных клинических проявлений COVID-19 и объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ-0 до КТ-4) (таблица 3.1.8).

Представленные результаты демонстрируют, что изменения в клинических показателях (кашель, повышение температуры, боль в грудной клетке, одышка, частота дыхательных движений, уровень SpO₂ имеют выраженную зависимость от объема поражений легких.

Таблица 3.1.8 - Основные клинические проявления COVID-19 в сопоставлении с объемом поражения легких по данным КТ (n=204)

Показатель	КТ-0 n=16	КТ-1 n=48	КТ-2 n=55	КТ-3 n=75	КТ-4 n=10	р- значение
Кашель (абс., %)	6	29 (60,4)	39 (70,9)	56 (74,7)	8	0,001
Боль в грудной клетке (абс., %)	5	19 (39,6)	32 (58,2)	53 (70,7)	9	0,001
Одышка (абс., %)	2	12 (25,0)	41 (74,5)	69 (92,0)	10	0,001
ЧД (дыхательные движения в 1 мин)	19	22	23	27	32	0,001
SpO ₂ (%)	95	92	91	89	85	0,001

Примечание: В группах КТ-0 (n=16) и КТ-4 (n=10) процентное соотношение не рассчитывалось из-за малого количества наблюдений (n < 20), согласно статистическим требованиям.

Кашель был частым симптомом, доля которого возрастала с увеличением объема поражения легких: от КТ-0 до КТ-4. При этом при КТ-0 и КТ-1 кашель был сухого характера, в то время как при более выраженных изменениях на КТ (КТ-2 до КТ-4) он становился влажным. Выявлена статистически значимая разница (p = 0,001) между группами. Доля пациентов с болью в грудной клетке также растет с увеличением тяжести поражения легких: от 39,6% до 90%, разница между группами также статистически значима (p=0,001). Одышка развивалась у большинства пациентов с более

выраженными изменениями на КТ. Так, в группе КТ-0 одышка встречалась у 2 случаев, а в группе КТ-4 - у 100% пациентов ($p=0,001$), в то же время частота дыхательных движений увеличивалась с ухудшением состояния легких: от 19/мин при КТ-0 до 32/мин при КТ-4 ($p=0,001$). Это сопровождалось снижением уровня кислорода в крови: от 95% при КТ-0 до 85% при КТ-4, что также указывает на ухудшение дыхательной функции при более объемных поражениях легких по данным КТ.

Таким образом, наши результаты показывают связь между тяжестью поражения легких по данным КТ и развитием клинических симптомов COVID-19. Чем более выражены изменения в лёгких (по шкале от КТ-0 до КТ-4), тем тяжелее клиническое состояние пациентов: повышается частота одышки, боли в груди, кашля, ухудшается дыхательная функция и насыщение кислородом. Это также подтверждается снижением частоты положительных ПЦР-тестов по мере ухудшения состояния и развития изменений на КТ (КТ-3, КТ-4), что демонстрирует распространение инфекции в нижние дыхательные пути, в то время как при КТ-0 и КТ-1 вирус локализуется преимущественно в верхних дыхательных путях.

3.2. Клиническая характеристика COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Частота распространенности симптомов изучена в зависимости от степени тяжести COVID-19, которая определена согласно критериям, описанным в Клиническом руководстве по диагностике и лечению COVID-19 (версия 5, утвержденное МЗ КР приказ № 424 от 16.04. 2021 гг).

Легкая степень тяжести устанавливается у пациентов, без признаков гипоксии либо пневмонии при наличии следующих симптомов - лихорадка, кашель, усталость, потеря аппетита, потеря обоняния/вкуса, могут присутствовать другие неспецифические симптомы: боль в горле,

заложенность носа, головная боль, диарея, тошнота/рвота, головокружение, возбуждение, слабость, усталость, снижение внимания, мобильности.

При средней тяжести присутствовали клинические признаки пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, учащенное дыхание), но без признаков тяжелой гипоксии, $SpO_2 \geq 90\%$.

Тяжелая степень тяжести сопровождалась клиническими признаками пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, быстрое дыхание) плюс один из следующих симптомов: ЧДД > 30/мин; тяжелый респираторный дистресс синдром; $SpO_2 \leq 90\%$ при дыхании комнатным воздухом. Диагноз устанавливается на основании клинических данных или подтвержденная рентгенологически (или КТ).

Крайне тяжелая степень характеризовалась наличием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса, септического шока, острого тромбоза (ТЭЛА, ОКС, инсульт).

Распространенность симптомов при различной степени тяжести представлена в таб. 3.2.1.

Легкая степень тяжести встречалась у 45 (12.6%) пациентов характеризовалась лихорадкой, сухим кашлем (58%), усталостью и слабостью (78%), миалгией (73%), болью в горле (76%), потливостью (51%), головной болью (47%), дисгевзией (24%), ознобом (29%), аносмией (18%), болью в грудной клетке (2.2%), одышкой (1,3%). Выявленные симптомы свидетельствуют об отсутствии признаков пневмонии и гипоксии.

При средней степени тяжести, диагностированной у 153 пациентов (42,7%), наблюдались клинические признаки пневмонии, включая лихорадку, кашель (80%), одышку (48%) и боль в груди (33%), но тяжелой гипоксии не наблюдалось ($spo_2 = 92\%$). Другие зарегистрированные симптомы включали головную боль (60%), миалгию (61%), озноб (45%) и нарушения обоняния и вкуса (24%).

Тяжелое течение заболевания было диагностировано у 150 пациентов (41,9%) и характеризовалось клиническими признаками пневмонии, включая

Таблица 3.2.1 - Распространенность симптомов в зависимости от степени тяжести у пациентов COVID-19 (n=358)

Симптомы	Степень тяжести COVID-19				p-значение
	легкая, n = 45	средней, n= 153	тяжелая, n = 150	крайне- тяжелая, n=10	
Общая слабость	35 (78)	142 (93)	137 (91)	10 (100)	0,001
Кашель	26 (58)	122 (80)	127 (85)	8 (80)	0,001
Одышка	5 (11)	73 (48)	104 (69)	10 (100)	0,001
Потливость	23 (51)	72 (47)	97 (65)	7 (70)	0,001
Головная боль	21 (47)	92 (60)	106 (71)	7 (70)	0,001
Боль в грудной клетке	1 (2,2)	50 (33)	67 (45)	4 (40)	0,001
Озноб	13 (29)	69 (45)	57 (38)	1 (10)	0,001
Продолжительность температуры (дни)	7 (6-9)	5 (3-8)	6 (5-8)	7 (70)	0,5
Боль в горле	34 (76)	111 (78)	105 (77)	5 (50)	0,9
Заложенность носа	3 (6,7)	26 (17)	30 (20)	1 (10)	0,2
Аносмия	8 (18)	41 (27)	43 (29)	1 (10)	0,4
Дисгевзия	11 (24)	36 (24)	42 (28)	1 (10)	0,4
Миалгия	33 (73)	93 (61)	94 (63)	6 (60)	0,5
Тошнота	6 (13)	37 (24)	36 (24)	4 (40)	0,5
Диарея	1 (2,2)	4 (2,6)	7 (4,7)	1 (10)	0,6

лихорадку, кашель (85%), одышку (69%) и боль в груди (45%). Кроме того, был отмечен по крайней мере один из следующих симптомов: частота дыхания (ЧД) 26 в минуту или уровень SpO_2 89% при дыхании комнатным воздухом. Диагноз был поставлен на основании клинических данных и подтвержден рентгенологическим исследованием или компьютерной томографией. Крайне тяжелое течение заболевания наблюдалось у 10 пациентов (2,8%) и проявлялось симптомами острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Продолжительность госпитализации варьировала в зависимости от тяжести заболевания: при легких формах она составляла в среднем 12 койко-дней (от 5 до 17 дней), при среднетяжелых формах - также 12 койко-дней (от

5 до 22 дней), а при тяжелых и крайне тяжелых формах - 14 койко-дней (от 8 до 30 дней).

По нашим данным наиболее частыми симптомами легкой степени тяжести COVID-19 явились общая слабость, кашель, боль в горле и миалгия.

Для иллюстрации представляем случай из истории болезни №25/57. Пациент: А. Д. О. 56 лет (жен). с 15.04.2020 по 30.04.2020 находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении ОМОКБ с жалобами на частый непродуктивный кашель, повышение температуры тела, общую слабость, боль в горле и миалгию. Диагноз: Коронавирусная инфекция, COVID-19, легкое течение. Анамнез заболевания: больная работала медсестрой в ОМОКБ с 20.03.2020 г. по 03.04. 2020 в отделении с подтвержденными COVID-19 больными. При повышении температуры тела, кашле и общей слабости был проведен ПЦР-тест на SARS-CoV-2 (от 13.04.2020), который дал положительный результат, после чего пациент был госпитализирован в инфекционное отделение. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 16.04.2020 г. выявлена правосторонняя пневмония с поражением 15% легочной ткани (КТ-1). Объективный статус при поступлении: пациентка повышенного питания (ИМТ 33,2 кг/м²), абдоминальное ожирение. Температура тела 38,6°C, общее состояние пациент удовлетворительное. Кожные покровы имеют нормальный цвет. Язык влажный, глотка гиперемирована, миндалины не увеличены. В легких прослушивается умеренно ослабленное везикулярное дыхание, частота дыхания (ЧД) составляет 22 в минуту. Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) при вдыхании атмосферного воздуха составляет 95%. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) - 80 в минуту, артериальное давление (АД) - 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез регулярные. Лабораторные исследования: **ОАК от 19.04.2020г.** Нб: 142г/л, Эр-4,96x10¹², Л-4,22x10⁹/л, СОЭ-17мм/ч, нейтр-54,0% лимф-38,0%, мон-4,2%. тромбо-254x10⁹/л. **БАК от 20.04.2020г:** мочевины-3,9 ммоль/л, АСТ- 19 Ед/л, АЛТ- 25,0 Ед/л, креатинин-135,0 мкмоль/л, СРБ-224 мг/л, глюкоза крови-5,90 ммоль/л. **Гемостазиограмма от 20.04.2020г:** АЧТВ-33,3 сек, ПВ 18,4 сек, ПТИ- 76,0%, МНО-1,3, Фибриноген А-5332мг/л, этаноловая проба - отр. В повторном анализе от 23.04.2020г. нормализация Фибриногена А (4000мг/л). **ОАМ от 20.04.2020г:** цвет -с\ж, белок -отриц. Проведенное лечение включало антибактериальную (Цефтриаксон - 5 дней), симптоматическую терапию (амброксол - 5 дней), жаропонижающее средство (парацетамол -3 дня). В результате лечения общее состояние пациент улучшилось и выписалась с выздоровлением (15 койко-дней).

В данном клиническом случае продолжительность температуры составила 4 дня, боль в горле, непродуктивный кашель без одышки и боли в

грудной клетке, КТ-картина изменений легочной ткани составила 15% и лабораторные показатели без отклонений, что отличает легкую степень тяжести COVID-19.

При среднетяжелой степени тяжести у наблюдаемых пациентов COVID-19 общая боли в горле, слабость и кашель встречались значительно чаще, чем при легкой форме, что указывает на более выраженное поражение дыхательной системы, которые подтверждаются с примером из истории болезни МК//8 676/2020.

*Пациент: А. А. Н. 20 лет (жен). Госпитализирован в инфекционное отделение Ошской межобластной клинической больницы 12 августа 2020 года с диагнозом: Коронавирусная инфекция U07.1 COVID-19 (лабораторно подтверждена), средней степени тяжести. D50.9 Железодефицитная анемия, легкой степени. Данные при поступлении: больная доставлена СМП в приемный покой ОМОКБ, на момент осмотра общее состояние средней тяжести, жаловалась на головные боли, кашель, боли в горле, тошноту, рвоту 1-2 раза в день, снижение аппетита, изжогу, боли в эпигастрии независимо от приема пищи, общую выраженную слабость, быструю утомляемость, потливость. Из анамнеза болезни: страдает хроническим гастродуоденитом, по поводу чего периодически получает амбулаторное лечение в период обострения болезни. В течение 1 месяца отмечаются головные боли постоянного характера, но к врачам не обращались и не обследовалась. Данное ухудшение состояния отмечалось 11.08.2020 вечером 18:00ч с появления выраженных головных болей и одышки при малейших движениях, болей в эпигастрии, рвоты, потливости, утром 08:20 вызывана бригада СМП. При обследовании на рентгенографии органов грудной клетки выявлено: двусторонняя н/долевая сегментарная пневмония, ПЦР SARS-CoV-2 от 12.08.20 - положительный. Эпид.анамнез: не исключен контакт с пациентами с коронавирусной инфекцией COVID-19. Объективный статус при поступлении: SpO₂ - 94%, температура тела - 37,4°C, общее состояние - средней тяжести, сознание ясное, телосложение нормостеническое, поза - активная. Кожа нормального цвета, чистая. Дыхание в легких затрудненное, в обоих легких слышны влажные хрипы, частота дыхания (RR) составляет 24 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) - 88 в минуту, артериальное давление (АД) - 110/70 мм рт.ст. Язык влажный, покрыт налетом. Живот нормального размера, мягкий, болезненность в эпигастрии. Печень и селезенка не увеличены, безболезненны. Стул и диурез нормальные (по словам пациента). Периферических отеков нет. Лабораторные исследования: **ОАК от 13.08.20г:** Нб- 94г/л, Эр- 4,08x10⁹, Нт-28,3, нейт-62,9%, лимф-31,9%, мон-5,8%, СОЭ 24мм/час., тромб- 402x10⁹/л. В повторном анализе от 24.08.20 улучшение показателей: нейт-55,2%, лимф-36,2%; СОЭ 20мм/час; тромб-*

310x10⁹/л. **БАК от 13.08.20г:** общий билирубин 9,7 мкмоль/л; прямой - 3,5 мкмоль/л; непрямой - 6,2 мкмоль/л; общий белок крови 73 г/л; АЛТ - 40 Ед/л, АСТ 19 Ед/л. СРБ-6,3. **Гемостазиограмма от 13.08.2020г:** МНО - 1,41, Фибриноген А-6000 мг/л, Д-димер 1,0 мг/л, АЧТВ -25,2, РФМК-4,5, этаноловая проба-отр. В повторном анализе от 15.08.2020 улучшение показателей: Фибриноген А - 3552 мг/л, АЧТВ -31,4; РФМК-3,5. ОАМ от 13.08.20: цвет с/ж, белок 150 мг/л, лейкоциты 7-6-7 в п/з. Инструментальные исследования: **Р-гр органов грудной клетки от 12.08.20г:** Двусторонняя н/долевая сегментарная пневмония. Повторная Р-гр от 21.08.20: Картина бронхита, пневмосклероз. Проведенное лечение включало антибактериальную (Цефзим, Левофлоксацин - 7 дней), антиагрегантную терапию (тромбопол - 15 дней), НПВС (кетопрофен - 6 дней), препараты железа (фиоре - 15 дней). В результате лечения общее состояние пациент улучшилось и выписалась с выздоровлением (15 койко-дней).

Таким образом, общая слабость, кашель без одышки явились наиболее частыми симптомами при среднетяжелой форме COVID-19, что согласуется с данными других исследователей [144, 145, 146]. О наличии интоксикационного синдрома, за счет развития пневмонии подтверждают лабораторные показатели ОАК: ускоренное СОЭ и тенденция к тромбоцитозу, умеренные изменения в гемостазиограмме: повышение МНО и Фибриногена А, рентгенологически подтвержденная двусторонняя н/долевая сегментарная пневмония.

Тяжелая форма COVID-19 характеризовалась широким спектром симптомов с их выраженностью, включая общую слабость, одышку, головную боль и боль в грудной клетке. Пример из истории болезни МК/7 952/2020:

Пациент К. А. М (муж). 36 лет, госпитализирован 05.07.2020 с диагнозом U 07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелое течение. ОДН II ст. Данные при поступлении: пациент доставлен в инфекционное отделение каретой СМП, с двумя кислородными концентраторами, в сопровождении врача-реаниматолога, в тяжелом состоянии с жалобами на выраженную общую слабость, вялость, тошноту, отсутствие аппетита, озноб, сильную головную боль, снижение вкуса и обоняния, чувство нехватки воздуха, одышку в покое. Эпид анамнез: пациент работал в штабе по борьбе с COVID-19, где среди сотрудников были случаи заболевания. Анамнез болезни: 29.06.2020 заболел остро с боли и

першения в горле, боли в области грудной клетки, повышения температуры тела 38.5°C , болен в течение 1 недели, отмечал постепенное нарастание симптомов, в ТБ Чон-Алай получил лечение: цефтриаксон, стрептомицин, фраксипарин, со сменой АБ на левофлоксацин. Из-за прогрессивного ухудшения общего состояния и нарастания одышки подключен кислородный концентратор, но особого эффекта не отмечал, в связи с чем пациент доставлен в ОМОКБ. Объективный статус при поступлении: общее состояние пациента оценивалось как тяжелое, обусловленное интоксикационным синдромом и дыхательной недостаточностью. Сознание ясное, телосложение нормостеническое, поза пассивная. Губы синюшные, кожа горячая на ощупь. Дыхание затрудненное, при форсированном выдохе слышны сухие хрипы. Тоны сердца четкие, с нормальным ритмом. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт.ст., пульс ритмичный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 89 в минуту. Язык сухой, обложенный. Глотка гиперемирована, миндалины увеличены. Живот мягкий, спокойный. Печень и селезенка не прощупываются. Диурез и стул в норме. Лабораторные исследования: ПЦР от 04.08.2020 положительный №46913. **ОАК от 05.07.20г** Нв-162г/л; Эр-5,38; Тр- 138×10^9 /л; Лей- $13,98 \times 10^9$ /л; СОЭ-26мм/ч; нейт-90,3%; лимф-7,5%; мон-2,1; эоз-0,1. Нормализация показателей ОАК наступила через 30 дней госпитализации (от 04.08.20г) Нв-126г/л; Эр- $4,43 \times 10^{12}$ /л; Тр- 240×10^9 /л; Лей- $9,37 \times 10^9$ /л; СОЭ-26мм/ч; нейтроф-57,3%; лимф-32,8%; мон-4,1%; эоз-4,4%; баз-1,4%. **БАК от 05.07.20г**. АЛТ-108 Ед/л; АСТ-43 Ед/л; Общ белок-60,0г/л; альбумин 43,7г/л, креатинин-109мкмоль/л; мочевины-4,33ммоль/л; ост азот-16,42ммоль/л; глюкоза крови-5,4; общий билирубин-16,9мкмоль/л; билирубин прямой-10,0 мкмоль/л; билирубин непрямо 16,9 мкмоль/л. Нормализация показателей БАК наступила через 10 день госпитализации (от 16.07.20г.) АЛТ-23 Ед/л; АСТ-23 Ед/л; Общ белок-61,0г/л; альбумин 40,3г/л, креатинин-100,3мкмоль/л; мочевины-5,83ммоль/л; ост.азот-19,75мм/л; глюкоза крови-5,2 мкмоль/л; общий билирубин-8 мкмоль/л; **Гемостазиограмма от 05.07.2020г**: МНО-1,75; Фибриноген А-9332; этаноловая проба-отр; АЧТВ-53,7; РФМК-11,0м/л; Ухудшение показателей через 4 дня (09.07.2020г): Фибриноген А-13155мг/л; этаноловая проба-полож; АЧТВ-33,5. РФМК-18,0м/л. Через 2 недели тенденция к улучшению (19.07.2020г): Фибриноген А-7104мг/л; этаноловая проба-отр. АЧТВ-36,4. РФМК-7,5м/л. Нормализация показателей на 30й день госпитализации (04.08.2020г): Фибриноген А-3992; этаноловая проба-отр; АЧТВ-38,4. РФМК-4,0 м/л. **ОАМ от 05.07.2020г**: прозрачность-слабо/мутная, отн. плотность-1013, лейкоциты-12-10-12 в п/з. Инструментальные исследования: МСКТ ОГК от 23.07.2020 заключение: данные за внебольничную идиопатическую двустороннюю полисегментарную (диффузную) интерстициальную пневмонию соответствующая с определенной вероятностью за атипичную пневмонию, пневмония вирусного генеза с очагами консолидации легочной ткани с очаговыми буллезно-эмфизематозными трансформациями. Аденопатия внутригрудных лимфотических узлов. Рентгенография ОГК от 10.08.2020.

На контрольной рентгенограмме ОГК в динамике с обеих сторон инфильтрации на много рассосались, уменьшились в размере. Легочные ткани до конца расправлены, особенно правого легкого. Но имеются проявления легочных полей. Легочный рисунок и корни остается усиленным, уплотненным и деформированным. Синусы свободные. Сердца и аорта без особенностей. Проведено лечение: СЗП, O₂-терапия, левофлоксацин, цефзид, р-р Рингера, фраксипарин, аспирин, АЦЦ, фуросемид, меропенем, сальбутамол, Амикацин, реосорбилакт, урсахол, бифидум. Выписывается с выздоровлением.

В данном клиническом случае длительно сохранялись выраженные симптомы интоксикации (общая слабость, утомляемость, головная боль, миалгия, тошнота) и признаки тяжелого поражения легких (кашель, одышка, боль в грудной клетке), сопровождались нарушением гемостазиограммы. Медиана продолжительности температуры составляла 6 дней. Нормализация показателей лабораторных данных произошла через 30 дней госпитализации.

3.3 Клиническая характеристика COVID-19 в зависимости от штамма вируса SARS-CoV-2

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [ВОЗ, 2022], вирусы изменяются естественным образом, но они могут иметь серьезные последствия, поэтому ученые внимательно следят за этим процессом. Все вирусы, включая SARS-CoV-2, который вызывает COVID-19, изменяются с течением времени. Во время пандемии во всем мире было выявлено множество вариантов вируса. В зависимости от того, какие изменения произошли в генетическом материале вируса, они могут повлиять на тяжесть заболевания. За анализируемый период в Кыргызстане (с 2020 по 2022 гг) наблюдали 5 эпидемиологических волн, и циркулировали разные штаммы вируса SARS-CoV-2 [17]. Мы изучили клинические симптомы COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2, разделив пациентов на 2 группы, в начале и конце пандемии (таблица 3.3.1).

По нашим данным, циркулировавшие В и В.1. (В линии) варианты в 2020 году вызывали чаще легкую степень тяжести (25% и 2,1%, соответственно) и длительность течения острой фазы, в среднем, составила 8 дней (колебания 6-9). Вариант ВА1.1. (Омикрон), циркулировавший в 2022 году, характеризовался увеличением продолжительности лихорадочного периода и удлинением острой фазы заболевания. Наши результаты согласуются с данными других исследователей [147, 148].

Сравнительная характеристика пациентов, инфицированных штаммами В линии (2020 год) и Омикрон (2022 год) COVID-19, показала отсутствие статистически значимых различий по полу - 47% мужчин и 53% женщин ($p>0.9$). При штамме Омикрон средний возраст пациентов значительно увеличился до 60 лет (IQR 51-70) против 53 лет (IQR 40-60) при штамме В линии ($p<0.001$), включая число пациентов в возрасте 75+ (43% против 29%).

Таблица 3.3.1 - Общие демографические и клинические данные пациентов с COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2 (n=358)

Показатели	Штамм В линии, 2020 год n = 176 (%)	Штамм Омикрон, 2022 год n = 182 (%)	р- значение
Пол			0,9
Мужчины	82 (47%)	85 (47%)	0,9
Женщины	94 (53%)	97 (53%)	0,9
Возраст средний	53 (40 - 60)	60 (51 - 70)	0,001
15-29 лет	1 (0.6%)	0 (0%)	0,09
30-44 лет	18 (11%)	10 (6.7%)	0,09
45-59 лет	38 (23%)	30 (20%)	0,09
60-74 лет	62 (37%)	47 (31%)	0,09
75+ лет	49 (29%)	65 (43%)	0,09
День госпитализации			0,03
до 5 дней	110 (64%)	109 (62%)	0,03
5-10 дней	55 (32%)	49 (28%)	0,03
10 дней и выше	6 (3.5%)	19 (11%)	0,03
Степень тяжести			0,001
Легкая	43 (25%)	2 (1.1%)	0,001
Средняя	62 (36%)	91 (51%)	0,001
Тяжелая	66 (39%)	84 (47%)	0.001

При обоих штаммах большинство пациентов были госпитализированы в течение первых 5 дней после появления симптомов (64% для штамма В линии и 62% для Омикрона). Однако, при втором варианте наблюдалась госпитализация пациентов в сроке более 10 дней (3.5% против 11%, $p = 0.030$). У пациентов с Омикроном значительно реже наблюдалась легкая форма заболевания (1.1% против 25% для В линии, $p < 0.001$) и существенно чаще встречались средней и тяжелой степени тяжести инфекции (51% и 47% соответственно) в сравнении со штаммом В линии (36% и 39% соответственно).

Для детального анализа клинических проявлений острого COVID-19 были сгруппированы в синдромы, результаты представлены в таблица 3.3.2.

Таблица 3.3.2 - Клинические синдромы COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2 (n=358)

Показатели	Штамм В линии 2020 год n=176 (%)	Штамм Омикрон 2022 год n=182 (%)	p- значение
Лихорадка	176 (100%)	182 (100%)	0,3
Астенический синдром	149 (87%)	165 (93%)	0,05
Катаральный синдром (боли в горле, гиперемия зева, ринорея, заложенность носа)	146 (85%)	104 (59%)	0,001
Интоксикационный синдром (миалгия, озноб, потливость, ломота в суставах, теле)	129 (75%)	91 (51%)	0,001
Респираторный синдром (кашель, одышка, боли в грудной клетке)	122 (71%)	153 (86%)	0,001
Неврологический синдром (аносмия, дисгевзия, головная боль, головокружение)	40 (23%)	52 (29%)	0,2
Диспепсический синдром (диарея, анорексия, боли в животе, тошнота)	17 (4,7%)	16 (4,5%)	0,2

Как видно из таблицы 3.3.2 для сопоставления клинических синдромов они были представлены в порядке убывания для штамма В линии: лихорадочный, астенический, интоксикационный, респираторный, катаральный, неврологический и диспепсический. Сравнительный анализ клинических проявлений выявил, что лихорадка была постоянным признаком инфекции при обоих штаммах (100%). При штамме Омикрон реже встречались катаральный, интоксикационный и диспепсический синдромы, но тяжесть заболевания была обусловлена респираторным и неврологическим синдромами. Далее мы провели сравнительный анализ отдельных симптомов COVID-19 на момент госпитализации пациентов в зависимости от штамма, результат в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 - Сравнительная характеристика симптомов COVID-19 на момент госпитализации пациентов в зависимости от штамма (n=358)

Симптомы	Штамм В линии 2020 год n=176 (%)	Штамм Омикрон 2022 год n = 182 (%)	р- значение
Общая слабость	149 (87%)	165 (93%)	0,05
Боль в горле	146 (85%)	104 (68%)	0,001
Миалгия	129 (75%)	91 (51%)	0,001
Кашель	122 (71%)	153 (86%)	0,001
Головная боль	112 (65%)	107 (60%)	0,3
Потливость	107 (63%)	85 (48%)	0,006
Одышка	81 (47%)	101 (57%)	0,07
Озноб	66 (39%)	73 (41%)	0,6
Боль в грудной клетке	53 (31%)	65 (37%)	0,3
Потеря обоняния	40 (23%)	52 (29%)	0,2
Потеря вкуса	30 (18%)	59 (33%)	0,001
Заложенность носа	25 (15%)	34 (19%)	0,3

По данным таблицы 3.3.3 клинические симптомы были представлены в убывающем порядке для штамма В линии для удобства сравнительного анализа со штаммом Омикрон. Так, при штамме В линии существенно чаще

встречались боль в горле, миалгия и потливость ($p<0.001$), головная боль имела небольшое превышение ($p=0.3$). При штамме Омикрон имели более высокую регистрацию общая слабость, кашель, одышка, озноб, боль в грудной клетке, заложенность носа, потеря обоняния и вкуса.

Таким образом, сравнительный анализ клинических проявлений COVID-19 при штамме В линии показал схожесть с другими ОРВИ по превалированию катарального и интоксикационного синдромов на фоне лихорадочного, при штамме Омикрон на фоне лихорадки оказались выраженными респираторный и неврологический синдромы, определяющие тяжесть заболевания, что было подтверждено преобладанием средней и тяжелой степени тяжести заболевания.

3.4. Клиническое течение COVID-19 у пациентов с сопутствующими заболеваниями

Увеличение продолжительности жизни, пандемическое распространение ожирения, высокий удельный вес жителей с гиповитаминозами, рост влияния вредных факторов окружающей среды, изменение образа жизни в сторону гиподинамии за счет внедрения автоматизации на производстве и многие другие факторы приводят к значительному росту коморбидности населения - росту индекса коморбидности [149]. Исследования, проведенные рядом авторов, выявили факторы высокого риска развития COVID-19, включая сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), инсульт, рак, заболевания почек и высокий уровень холестерина [150, 151]. Кроме того, была проведена математическая обработка числовых данных для оценки риска развития летального исхода, что позволило определить прогноз течения острого COVID-19. Сопутствующие заболевания у наблюдаемых пациентов ранжированы по системам (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 - Частота сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 (n=358)

Сопутствующая патология по системам	абс	%
Сердечно-сосудистая	64	17,8
Эндокринная	41	11,4
Дыхательная	37	10,3
Гастроинтестинальная	8	2,2
Другие	11	3,1

По нашим данным таблицы 3.4.1 многие пациенты страдали сердечно-сосудистой патологией (17.8%). В эту группу заболеваний вошли артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сосудов, атеросклероз аорты и коронарных сосудов. На втором месте оказались заболевания эндокринной системы, такие как сахарный диабет 2 типа и ожирение (8,9%). Заболевания дыхательной системы (10,9%) включали бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких и бронхит. Реже встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки) и других систем (мочевыделительной, кроветворной, центральной нервной), представленные единичными случаями. Сопутствующая патология по разным системам выявлена у 162 (45,3%) госпитализированных пациентов с COVID-19, представлены в порядке убывания: КБС (9,4%), артериальная гипертензия (8,9%), сахарный диабет и ХОБЛ (7,8%), ожирение (3,9%), бронхиальная астма (3,1%), язвенная болезнь желудка и гастрит (1,4%), хронические болезни печени (0,8%) и другие суммарно составили 3,6%. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов COVID-19 в зависимости от возрастной категории представлены в таблице 3.4.2.

По данным таблицы 3.4.2, КБС (коронарная болезнь сердца) встречалась в 9,4% случаев от всех обследованных пациентов, постепенно увеличиваясь с возрастом. Артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 8,9% пациентов, причем самый высокий показатель был зафиксирован в

Таблица 3.4.2 - Частота сопутствующих заболеваний у пациентов COVID-19 в зависимости от возрастной категории (n=358)

Нозология	Возраст/лет						Итого	
	20-30 n=33	31-40 n=43	41-50 n=42	51-60 n=106	61-70 n=77	71-84 n=57	Абс	%
КБС	0	6,9	9,5	10,4	11,4	5,3	30	9,4
АГ	3	4,3	16,7	9,4	11,7	3,6	32	8,9
СД	0	6,9	14,3	18,3	7,8	8,8	27	7,8
Ожирение	2,8	4,7	4,8	8,6	2,6	5,3	14	3,9
БА	9	0	9,5	2,8	1,2	0	11	3,1
ХОБЛ	0	2,3	14,3	6,6	16,9	3	28	7,8
ХБПеч	3	0	7,1	1,9	1,2	0	3	0,8
ЯБЖ, гастрит	0	0	4,8	0,9	2,6	0	5	1,4
Другие (болезнь Паркинсона, аллергический дерматит, иридоциклит, болезни суставного аппарата)	6	6,9	4,8	0,9	2,6	5,3	13	3,6
Сочетанные заболевания	6	6,9	16,6	21,6	14,2	15,8	55	33,7

возрастной группе 41-50 лет (16,7%). Заболеваемость сахарным диабетом (СД) составила 7,8%, причем самый высокий уровень наблюдался в возрастной группе от 41 до 60 лет, а самый низкий - среди более молодых возрастных групп. Ожирение постепенно увеличивалось с возрастом до максимального показателя в группе 51-60 лет (8,6%). Средний показатель БА (бронхиальная астма) составил 3,1%, наиболее часто встречалась среди молодых людей 20-30 лет (9%). ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких) наблюдалась в 7,8% случаев с высокими показателями среди людей старше 60 лет (16,9%). ХБП (хронические болезни печени) были с крайне низкой частотой - 0,8%. ЯБЖ, гастрит (язвенная болезнь желудка, гастрит) оказались с минимальными показателями - 1,4%. Другие заболевания (болезнь Паркинсона, аллергический дерматит, иридоциклит, болезни

суставного аппарата) в совокупности составили 3,6%. Обращают на себя внимание сочетанные заболевания, которые составили наибольшую долю - 33,7% с резким увеличением показателя, начиная у пациентов старше 40 лет.

Кроме того, у пациентов, инфицированных штаммом Омикроном значительно часто выявлялись сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой и респираторной систем ($p=0.002$), тогда как при штамме В линии гастроинтестинальная патология встречалась чаще (12% против 1.8%).

Таким образом, наибольшее количество заболеваний приходится на возрастные группы старше 50 лет, особенно в возрастной группе 51-60 лет. Это относится к таким заболеваниям, как коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ХОБЛ. Сочетанные заболевания имеют самую высокую частоту среди всех групп старше 40 лет. У молодых людей (20-30 лет) более часто встречались бронхиальная астма и ожирение, тогда как сердечно-сосудистые и респираторные патологии встречаются реже.

Нами проведен сравнительный анализ возрастных групп и клинических данных пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующей патологии, результаты представлены в таблице 3.4.3.

По нашим данным (таблица 3.4.3) в группе с сопутствующей патологией большая доля пациентов старшего возраста начиная с 45 лет ($p<0.001$). В группе без сопутствующей патологии доминируют молодые люди: 13% в возрасте 18-29 лет, тогда как в группе с сопутствующей патологией - всего 1.9%.

Среди пациентов с сопутствующей патологией чаще наблюдаются тяжелые случаи в сравнении с группой без сопутствующей патологии (57% против 29%, соответственно). Легкая степень тяжести чаще встречалась в группе без сопутствующей патологии 20% против 3.1% в группе с сопутствующей патологией. Различие по степени тяжести также статистически значимо ($p=0.001$), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания среди пациентов с сопутствующей патологией.

Таблица 3.4.3 - Сравнительный анализ возрастных групп и клинических данных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующей патологии (n=358)

Показатели	Сопутствующая патология		р-значение
	Да n=163	Нет n=195	
Возрастные группы:			0,001
18-29 лет	3 (1.9%)	26 (13%)	0,001
30-44 лет	13 (8.0%)	55 (28%)	0,001
45-59 лет	53 (33%)	56 (29%)	0,001
60-74 лет	71 (44%)	43 (22%)	0,001
75 лет	22 (14%)	16 (8.2%)	0,001
Степень тяжести:			0,001
легкая	5 (3.1%)	40 (20%)	0,001
средней тяжести	56 (35%)	97 (49%)	0,001
тяжелая	93 (57%)	57 (29%)	0,001
крайне тяжелая	8 (4.9%)	2 (1.0%)	0,001
Боль в горле	95 (66%)	160 (86%)	0,001
Боль в грудной клетке	70 (43%)	52 (27%)	0.001
Одышка	104 (64%)	86 (44%)	0,001
Заложенность носа	35 (22%)	25 (13%)	0,03
Озноб	71 (44%)	69 (35%)	0,1
Потеря обоняния	44 (27%)	49 (25%)	0,6
Потеря вкуса	43 (27%)	48 (24%)	0,7
Головные боли	94 (58%)	103 (53%)	0,3
Тошнота	52 (32%)	62 (32%)	0,9
Диарея	26 (16%)	26 (13%)	0,5

У пациентов без сопутствующей патологии чаще наблюдалась боль в горле (86% против 66%, $p=0.001$). Тогда как при наличии сопутствующих заболеваний достоверно выше встречались боль в грудной клетке (43% против 27%) и одышка (64% против 44%) ($p=0.001$), заложенность носа (22% против 13%, $p = 0.026$). Другие клинические симптомы, такие как озноб, потеря обоняния и вкуса, головные боли, тошнота и диарея, не выявили статистически значимых различий между группами ($p=0,05$).

Таким образом, пациенты с сопутствующими заболеваниями, чаще принадлежат к пожилой возрастной группе, имеют более тяжелое течение заболевания и испытывают такие симптомы, как боль в груди и одышка. Пациенты без сопутствующей патологии чаще молодые, имеют легкую или среднетяжелую степень тяжести заболевания, и у них чаще наблюдается боль в горле.

Заключение:

У наблюдаемых нами пациентов, лабораторное подтверждение, основанное на обнаружении SARS-COV-2, составило 50.2%, отмечено превалирование лиц старше 45 лет (72.9%) по сравнению с молодой возрастной группой до 44 лет (27.1%), средний возраст пациентов определен 55 лет (ДИ 15-84), мужчин и женщин было примерно одинаково (46.6% и 53.1%, соответственно). В стационар, преимущественно (61.2%), поступали в первые 5 дней от начала заболевания со средней (42.7%) и тяжелой (41.9%) степенью тяжести инфекции. Длительность пребывания в стационаре в среднем оказалось 13 (койко-день) с вариациями от 5 до 30 дней. Из-за легкого доступа, пневмония чаще подтверждалась рентгенологически (92,7%) по сравнению с КТ (56,9%). По месту проживания пациентов преобладали жители из близлежащих районов к лечебному учреждению третичного уровня (ОМОКБ), по мере увеличения дистанции от стационара, частота госпитализированных пациентов снижалась.

Используя классификацию частоты симптомов у пациентов с COVID-19 в Ошской области, мы выделили следующие категории: “очень частые” (лихорадка, общая слабость, сухой кашель, боль в горле при глотании и миалгия); “частые” (головная боль, потливость, одышка, боль в груди); “редкие” (озноб, тошнота, аносмия, нарушение слуха); и “очень редкие” (заложенность носа и диарея). При сравнении с данными других авторов установлен разброс симптомов по их частоте [143,144]. Из “очень частых” симптомов оказались общими с другими исследователями - повышение температуры тела и общая слабость. Но в отличие от их результатов к очень

частым симптомам вошли кашель, боль в горле при глотании и миалгии, и наоборот, у нас оказались редкими anosmia и dysgeusia.

В возрастном аспекте у пациентов старше 60 лет заметно чаще встречались кашель, одышка и боль в грудной клетке, свидетельствующие о более тяжелом течении поражений дыхательной системы у пожилых лиц, что коррелировало ПЦР-отрицательными результатами ($r=0.977$). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном поражении нижних отделов дыхательных путей вирусной этиологии у пациентов пожилого возраста, а среди молодых людей частым симптомом была боль в горле, что сопровождалась обнаружением SARS-CoV-2.

Выявлена связь между тяжестью поражения легких на КТ и развитием клинических симптомов COVID-19. Чем более выражены изменения в лёгких (по шкале от КТ-0 до КТ-4), тем тяжелее клиническое состояние пациентов: повышается частота одышки, боли в груди, кашля, ухудшается дыхательная функция и насыщение кислородом. Это также подтверждается снижением частоты положительных ПЦР-тестов по мере ухудшения состояния и развития изменений на КТ (КТ-3, КТ-4), что демонстрирует распространение инфекции в нижние дыхательные пути, в то время как при КТ-0 и КТ-1 вирус локализуется преимущественно в верхних дыхательных путях.

Частота клинических симптомов у наблюдаемых пациентов соответствует общепринятой классификации по степени тяжести. При всех степенях тяжести сохранялись постоянные симптомы COVID-19, которые возникали примерно с одинаковой частотой: лихорадка средней продолжительности (5-7 дней), боль в горле, миалгия, тошнота, anosmia и нарушение слуха. Такие симптомы, как общая слабость, боль в груди, кашель и одышка, как правило, учащались по мере нарастания тяжести заболевания.

По нашим данным, циркулирующие варианты В и В.1 (в родословной) в 2020 году вызывали более легкую степень тяжести (25% и 2,1% соответственно), а продолжительность острого периода заболевания составляла в среднем 8 дней (с вариациями от 6 до 9 дней). Вариант BA1.1.

(Омикрон), циркулировавший в 2022 году, характеризовался увеличением продолжительности лихорадочного периода, и удлинением острой фазы заболевания. Наши результаты согласуются с данными других исследователей [18, 19].

Сравнительная характеристика симптомов, вызванных штаммами В линии (2020 год) и Омикрон (2022 год) COVID-19, показала при втором варианте значительное увеличение среднего возраста пациентов, включая число пациентов в возрасте 75+. При штамме В линии значительно чаще наблюдалась легкая форма заболевания, превалирование катарального и интоксикационного синдромов на фоне лихорадочного, которые определяли схожесть с другими ОРВИ. При штамме "Омикрон" респираторный и неврологический синдромы четко проявлялись на фоне лихорадки, что определяло тяжесть заболевания. Это подтверждалось преобладанием средней и тяжелой степени тяжести заболевания.

У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 было больше сочетаний сопутствующих заболеваний, которые влияли на тяжесть заболевания [151]. Наличие таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ), а также частота дыхания >24 в минуту и пульса >125 в минуту при поступлении, были связаны с повышенным риском тяжелой инфекции и смертности. Тяжесть заболевания в первую очередь определяется преморбидным состоянием, которое значительно снижает адаптационные возможности организма, его иммунный статус и неспецифические факторы защиты [152, 153].

Согласно зарубежным и отечественным данным, частота встречаемости сахарного диабета как сопутствующего заболевания при COVID-19 колеблется от 16,2% до 25% [154, 155]. По данным Андреевой А. А. и соавторов [156], сочетание сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии повышает риск смертности. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 повреждает островковые клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию сахарного диабета или его обострению. Если

уровень глюкозы в крови превышает 13-15 ммоль/л, показана коррекция сахароснижающей терапии и рекомендуется постоянный контроль уровня сахара в крови и кетоновых тел в моче. Исследования подтвердили, что неконтролируемое повышение уровня глюкозы в крови на каждые 2 ммоль/л увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 на 15% [154, 155, 156].

Сопутствующая патология по разным системам, нами выявлена у 162 (45,3%) госпитализированных пациентов с COVID-19 и представлены в порядке убывания: КБС (9,4%), артериальная гипертензия (8,9%), сахарный диабет и ХОБЛ (7,8%), ожирение (3,9%), бронхиальная астма (3,1%), язвенная болезнь желудка и гастрит (1,4%), хронические болезни печени (0,8%) и другие суммарно составили 3,6%. Кроме того, у пациентов, инфицированных штаммом Омикроном, значительно часто выявлялись сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой и респираторной систем ($p=0.002$), тогда как при штамме В линии гастроинтестинальная патология встречалась чаще (12% против 1.8%).

Наибольшее количество заболеваний приходится на возрастные группы старше 50 лет, особенно в возрастной группе 51-60 лет. Это относится к таким заболеваниям, как коронарная болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ХОБЛ. Сочетанные заболевания имеют самую высокую частоту среди всех групп старше 40 лет. У молодых людей (20-30 лет) более часто встречались бронхиальная астма и ожирение, тогда как сердечно-сосудистые и респираторные патологии встречаются реже. Пациенты с сопутствующей патологией чаще пожилые, имеют более тяжелое течение заболевания, и у них чаще встречаются такие симптомы, как боль в грудной клетке и одышка. Пациенты без сопутствующей патологии чаще молодые, имеют легкую или среднетяжелую степень тяжести заболевания, и у них чаще наблюдается боль в горле.

ГЛАВА 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

4.1. Оценка лабораторных показателей при COVID-19

При изучении лабораторных показателей, определенных при поступлении у 358 пациентов коронавирусной инфекцией, выявлена роль общего анализа крови, биохимических показателей, маркеров воспаления и коагулограммы в прогнозировании тяжести заболевания и проведении соответствующего лечения при COVID-19. Лабораторные исследования включали определение следующих показателей: эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, прокальцитонин, D-димер, растворимый фибрин и мазковые продукты (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО), а также функциональные тесты печени и почек. Полученные показатели общего анализа крови пациентов с COVID-19 сравнивали с референсными значениями и определением среднего значения со стандартным отклонением, которые показывают распределение показателей вокруг среднего значения (таблица 4.1.1).

Полученные средние показатели общего анализа крови со стандартным отклонением показывают значительную и умеренную вариабельность. Значительная вариабельность выявлена в показателе гемоглобина с разбросом $\pm 18,3$, в количестве лейкоцитов с разбросом $\pm 2,7$, тромбоцитов с разбросом $\pm 79,5$, нейтрофилов с разбросом $\pm 2,5$, моноцитов с разбросом $\pm 1,9$. Умеренная вариабельность наблюдалась в показателях эритроцитов с разбросом $\pm 0,6$, лимфоцитов с разбросом $\pm 0,6$, эозинофилов с разбросом $\pm 0,2$. Эти данные помогают понять, насколько сильно значения могут отклоняться от среднего, что важно для оценки состояния пациентов и принятия решений о лечении.

Таблица 4.1.1 - Результаты общего анализа крови пациентов с COVID-19 в сравнении с референсными значениями n=358

Лабораторные показатели	Референсные значения	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение
Лейкоциты ($\times 10^9$ /л)	3,5-9,5	$5,76 \pm 2,6$
Эритроциты ($\times 10^{12}$ /л)	4.3-5.8	$4,24 \pm 0,6$
Гемоглобин (г/л)	130-175	$131 \pm 18,3$
Тромбоциты (%)	125-350	$190,52 \pm 79,4$
Нейтрофилы ($\times 10^9$ /л)	1,8-6,3	$3,76 \pm 2,4$
Лимфоциты ($\times 10^9$ /л)	1.1-3.2	$1,47 \pm 0,6$
Моноциты ($\times 10^9$ /л)	0,1-0,6	$0,4 \pm 1,9$
Эозинофилы ($\times 10^9$ /л)	0,02-0,52	$0,09 \pm 0,1$
СОЭ (мм/ч)	0-15	$17,6 \pm 6,9$

По мнению одного из ведущих иммунологов России академика РАН В. А. Козлова (2021) оценочным показателем тяжести поражения иммунной системы наиболее значимы два теста: определение абсолютного числа лимфоцитов и показателя цитотоксических CD8-клеток. Абсолютное число лимфоцитов мы определяли по данным клинического анализа крови.

COVID-19 вызывает тяжелую дыхательную и полиорганную недостаточность, включая повреждение печени с повышением уровня трансаминаз [157]. Хотя причина поражения печени, связанного с инфекцией SARS-CoV-2, неясна, были выдвинуты некоторые гипотезы о возможных причинах. До 11% пациентов с COVID-19 имеют сопутствующие заболевания печени, а у 14-53% наблюдаются повышенные уровни трансаминаз (аланинаминотрансферазы [АЛТ] и аспартатаминотрансферазы [АСТ]) во время прогрессирования заболевания [158]. Известно, что многие препараты, используемые для лечения COVID-19, вызывают гепатотоксичность даже при отсутствии передозировки. Для лечения инфекции SARS-CoV-2 использовались несколько противовирусных препаратов, таких как осельтамивир, арбидол, лопинавир/ритонавир и

гидроксихлорохин. Все эти препараты могут вызывать некоторую степень гепатотоксичности, что требует тщательного контроля за функцией печени у пациентов, получающих эти препараты [159]. С другой стороны цитокиновый шторм рассматривается как прогрессирование заболевания, которое потенциально может повредить легкие, кишечник и печень, свидетельствующее повышение уровня печеночных ферментов [160].

Биохимические показатели пациентов с COVID-19 в сравнении с нормальным диапазоном представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2 - Результаты биохимических показателей крови пациентов с COVID-19, n=358

Лабораторные показатели	Референсные значения	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение
Общ белок, г/л	66-88	$66,8 \pm 4,3$
АЛТ, ед/л	0,0-0,41	$0,4 \pm 0,2$
АСТ, ед/л	0,0-0,35	$0,3 \pm 0,2$
Креатинин, ммоль/л	80-115	$85,4 \pm 21,9$
Мочевина, ммоль/л	2,5 -8,3	$7,3 \pm 4,8$
Сахар в крови, ммоль/л	3,9-6,1	$5,5 \pm 2,1$

Данные таблицы представляют биохимические показатели крови пациентов с COVID-19 в сравнении с нормальным диапазоном, показывающие вариабельность стандартного отклонения, указывающее на степень нарушения функции органа. Средние значения общего белка и активности АСТ находятся на уровне нижней границы нормы, что могут указывать на незначительное снижение белкового обмена или воспалительный процесс. Средние значения АЛТ, креатинина, мочевины и глюкозы находятся в пределах нормы, но стандартное отклонение указывает на значительную вариабельность, что может свидетельствовать о повреждении печени, расстройстве функции почек или повышенном катаболизме белков и нарушении углеводного обмена у некоторых

пациентов. Эти данные оказывают помощь в оценке состояния функции внутренних органов при COVID-19 и принимать решение о тактике лечения.

Многие исследователи сообщали о развитии коагулопатии при COVID-19, сопровождающееся повышением уровня D-димера ($>1000 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$) и увеличением протромбинового времени. Уровень D-димера является наиболее информативным и последовательным маркером определения тяжести заболевания COVID-19. Яо и др. [144] обнаружили, что уровень D-димера $> 2,14 \text{ мг/л}$ позволяет прогнозировать неблагоприятный исход в больнице с чувствительностью 88,2% и специфичностью 71,3% [161]. Результаты исследования показателей коагулограммы пациентов с COVID-19 представлены в таблице 4.1.3.

Таблица 4.1.3 - Результаты коагулограммы пациентов в сравнении с референсными значениями $n=358$

Лабораторные показатели	Референсные значения	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение
АЧТВ, сек	25,1-36,5	$32,4 \pm 13,6$
ПТИ, %	80-100	$86,6 \pm 12,2$
РФМК, мг/100мл	$3,38 \pm 0,02$	$6,8 \pm 4,2$
Фибриноген, г/л	2-4	$8,3 \pm 2,7$
ПВ, сек	11—16	$16,9 \pm 2,1$
МНО	0,85—1,35	$1,1 \pm 0,2$
Д-димер, нг/л	2,5	$2,2 \pm 1,9$

Показатели АЧТВ и ПТИ имеют аналогичные изменения (таблица 4.1.3), средние значения в пределах референсных значений, в то время как стандартные отклонения имеют значительную вариабельность ($\pm 13,6$ и $\pm 12,2$, соответственно), свидетельствующие о развитии как гиперкоагуляции, так и гипокоагуляции.

Увеличенные средние значения фибриногена и РФМК в 2 раза с большим стандартным отклонением демонстрируют активацию свертывающей системы и возможное развитие тромбообразования.

Протромбиновое время и МНО у пациентов COVID-19 находится на верхней границе нормы, что может указывать на замедление свертывания крови. Уровень Д-димера у пациентов COVID-19 находится в пределах нормы, но стандартное отклонение указывает на возможные случаи повышенного тромбообразования.

В целом, у пациентов COVID-19 наблюдаются значительные изменения в системе свертывания крови, что может свидетельствовать о повышенном риске тромбообразования и воспалительных процессов. Важно проводить регулярный мониторинг этих показателей для своевременной коррекции лечения.

В ряде научных исследований была установлена важность С-реактивного белка (СРБ) для оценки тяжести воспалительной реакции при COVID-19 и определения тяжести заболевания [158,162]. В отличие от Д-димера, ферритина и СОЭ, уровень СРБ при поступлении в стационар может служить предиктором развития тяжелого течения у пациентов и имеет статистически значимую взаимосвязь с уровнем смертности. Однако, согласно данным других исследований, диагностическое значение может иметь только повышение уровня СРБ в первые 48 часов относительно контрольных значений, зафиксированных на момент госпитализации [163]. При COVID-19 трудно отличить чисто вирусную пневмонию от вторичной (бактериальной) инфекции и для принятия решения об эмпирической антибактериальной терапии необходимо использовать определение прокальцитонина (ПКТ) [164] – таблица 4.1.4.

Значения СРБ и ПКТ превышают норму в 2 раза со значительной вариабельностью стандартного отклонения ($\pm 5,1$ мг/л и $\pm 2,61$ нг/л, соответственно), свидетельствующее о выраженном воспалительном процессе у пациентов с COVID-19. Высокая вариабельность стандартного

Таблица 4.1.4 - Результаты маркеров воспаления в сравнении с референсными значениями у пациентов, n=358

Лабораторные показатели	Референсные значения	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение
СРБ, мг/л	0 - 6	$12,5 \pm 5,1$
ПКТ, нг/л	0 - 0,046	$0,96 \pm 2,61$

отклонения маркеров воспаления требует индивидуального подхода в отношении антибактериальной терапии.

Результаты лабораторных показателей у наблюдаемых пациентов подчеркивают важность использования маркеров воспаления для своевременной диагностики, адекватной терапии и мониторинга состояния пациентов.

4.2. Характеристики лабораторных показателей в зависимости от тяжести течения COVID-19

Лабораторные показатели пациентов представляют ценную прогностическую информацию при определении риска бактериальных инфекций и смертности, о течении острой фазы COVID-19 и дальнейших исходах заболевания. С этой целью мы сравнили показатели периферической крови у пациентов с различной степенью тяжести заболевания, находившихся на стационарном лечении: легкая инфекция была диагностирована у 45 пациентов, умеренная инфекция - у 153 пациентов, тяжелая инфекция - у 106 пациентов и крайне тяжелая инфекция - у 10 пациентов.

Сравнительный анализ общего анализа крови у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания показывает, что по мере ухудшения течения инфекции наблюдаются значительные изменения его показателей. Как видно из представленных данных (таблица 4.2.1), показатели лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов имеют статистически значимые изменения по мере нарастания тяжести заболевания ($p=0.001$).

Таблица 4.2.1 - Сравнительная характеристика общего анализа крови в зависимости от степени тяжести острой фазы COVID-19 n=358 (M. IQR)

Показатели	Легкая n=45	Средне- тяжелая n=153	Тяжелая n=150	Крайне тяжелая n=10	p-значение
Гемоглобин	129 (123 - 136)	128 (118- 134)	129 (12 - 139)	116 (114 - 126)	0,02
Эритроциты	4.6 (4,3-4,9)	4.1 (3.7 - 4.6)	4.2 (3,8 - 4,5)	4.0 (3,8 - 4,6)	0,001
Лейкоциты	5.7 (4,7-7,6)	8.6 (7.0 - 9.8)	9.8 (7,8 - 13,0)	11.9 (7,2- 15,9)	0,001
Нейтрофилы	56 (49 - 64)	62 (58 - 67)	68 (63 - 76)	68 (63 - 89)	0,001
Тромбоциты	215 (183- 272)	201 (189- 245)	209 (186- 263)	263 (192- 298)	0,7
Эозинофилы	1.00 (0,3 - 2,0)	1.00 (0.3 - 2.0)	1.00 (0,4 - 2,1)	2.00 (1,0 - 2,0)	0,5
Лимфоциты	35 (29 - 38)	32 (29 - 35)	24 (20 - 32)	25 (24 - 31)	0,001
Моноциты	6.70 (5,91-8,2)	4.85 (3,9 - 6.0)	4.40 (4,0 - 6,0)	4.00 (2,5 - 4,1)	0,001
СОЭ	18 (14- 27)	20 (15 - 26)	24 (19 - 30)	17 (12 - 30)	0,003

Основными лабораторными отклонениями, отмеченными у пациентов с COVID-19, являются лейкоцитоз с нейтрофилезом и лимфопенией, которые объясняются цитопатическими действиями вируса SARS-COV-2, с активацией врожденной и адаптивной иммунной системы, вызванной цитокинами [4,5]. Выявленные изменения показателей общего анализа крови совпадают с результатами других исследователей [6, 7, 8], за исключением моноцитопении. При COVID-19 авторы описали экспрессию рецепторов АПФ-2 моноцитами, которые напрямую подвержены влиянию COVID-19 и приводят к моноцитозу с присутствием крупных, атипичных, вакуолизированных моноцитов в циркулирующей крови. В то же время, COVID-19 часто сопровождается цитокиновым штормом, вызывая сильную

иммунную реакцию, которая может привести к истощению моноцитов с одной стороны, а с другой - высвобождение провоспалительных цитокинов приводит к апоптозу (программируемой клеточной смерти) моноцитов [165].

Таким образом, показатели периферической крови различались между легкой и тяжелой стадиями COVID-19. Тяжелое течение заболевания сопровождалось выраженной нейтрофилезой и лимфопенией, которые становились более выраженными у пациентов с увеличением тяжести заболевания.

Известно, что COVID-19 в первую очередь начинается с легочных симптомов, но в некоторых случаях может привести к дисфункции других органов, в т. ч. и почки [47]. Показатели биохимии крови в зависимости от тяжести заболевания представлены в таблице 4.2.2. Расчеты, выполненные с использованием критерия Фишера, выявили достоверное повышение уровня АЛТ и мочевины с увеличением тяжести заболевания ($p = 0,001$).

Таблица 4.2.2. - Сравнительная характеристика биохимического анализа крови в зависимости от степени тяжести острой фазы COVID-19 (n=358)

Показатели	Легкая n=45	Средне- тяжелая n=153	Тяжелая n=150	Крайне- тяжелая n=10	p-значение
Общий белок	69.0 (65.5-70.5)	68.0 (65.0-69.0)	67.0 (65.0-69.2)	67.4 (65.0-69.2)	0,4
АЛТ	0.33 (0.25-0.41)	0.42 (0.34-0.51)	0.48 (0.40-0.60)	0.46 (0.29-0.62)	0,001
АСТ	0.30 (0.23-0.36)	0.25 (0.20-0.36)	0.26 (0.20-0.36)	0.30 (0.22-0.36)	0,3
Холестерин	4.3 (4.1 - 4.6)	4.9 (4.0 - 5.1)	4.9 (4.0 - 5.4)	4.6 (3.7 - 5.3)	0,8
Глюкоза в крови	5.1 (4.4 - 5.4)	5.00 (4.5 - 6.2)	5.20 (4.5 - 6.2)	5.50 (5.1 - 5.7)	0,4
Креатинин	82 (73- 90)	79 (68 - 89)	86 (69 -103)	84 (68 - 109)	0,07
Мочевина	5.4 (4.6 - 6.3)	6.5 (5.0 - 8.0)	7.00 (5.5 - 9.7)	7.6 (5.6 -11.1)	0,001

Результаты, представленные в таблице 4.2.2, показали, что средние значения общего белка находились на нижней границе нормы, что может свидетельствовать о снижении белкового обмена или наличии воспалительного процесса. Показатели АЛТ и АСТ находились в пределах нормы, но стандартные отклонения с выраженной вариабельностью свидетельствуют о вовлечении печени в патологический процесс у некоторых пациентов. О нарушении функции почек в некоторых случаях говорит большой размах стандартного отклонения показателей креатинина и мочевины. Среднее значение глюкозы в крови находилось в пределах нормы, но стандартное отклонение показывает умеренные колебания, что может свидетельствовать о нарушении углеводного обмена у некоторых пациентов.

Таким образом, биохимические показатели функции печени и почек находятся в пределах нормы с высокой вариабельностью стандартного отклонения, что может свидетельствовать о дисфункции печени и нарушении функции почек или повышенном катаболизме белков.

Механизмы, лежащие в основе дисфункции печени и почек при COVID-19, до конца не изучены, они, вероятно, многофакторны и связаны с гипервоспалением, дисрегуляцией иммунных реакций, коагулопатией и воздействием лекарственных средств [159].

Нами изучены показатели коагулограммы и маркеров воспаления в зависимости от тяжести течения COVID-19, данные представлены в таблице 4.2.3. Данные в таблице представляют медианные значения (интерквартильный размах) для различных лабораторных показателей у пациентов с легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой степенью состояния. Значения p отражают уровень статистической значимости различий между группами.

Сравнительная характеристика маркеров воспаления и коагулограммы у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести острой фазы показала значительное увеличение АЧТВ, Д-димера, фибриногена, СРБ и ПКТ в группе тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести заболевания. Наибольшее значение

РФМК и МНО наблюдалось при легкой степени заболевания. Значения ПВ не показали статистически значимые различия ($p=0.2$).

Таблица 4.2.3 - Сравнительная характеристика маркеров воспаления и коагулограммы в зависимости от степени тяжести острой фазы (n=204)

Показатели	Легкая n=45	Средне- тяжелая n=153	Тяжелая n=150	Крайне тяжелая n=10	р- значе- ние
АЧТВ	31.9 (29,7-33,5)	29.5 (25,9- 33,6)	32.6 (29,7- 34,3)	33.3 (31,2- 34,2)	0,001
РФМК	5.3 (4,5-7,6)	4.0 (3,1 -7,0)	4.5 (3,6- 11,0)	4.9 (4,1-11,0)	0,001
ПВ	16.6 (15,0-17,1)	17.0 (16,0-18,0)	17.0 (16,0-8,0)	16.7 (16,1-17,0)	0,2
Д-димер	0.7 (0,5 -1,0)	1.2 (0,8-2,4)	1.2 (1,0-1,7)	2.49 (1.3 -8.3)	0,001
Фибриноген	5,4 (4,1-6,7)	8,1 (6,7- 9,8)	9,3 (7,1- 10,7)	8,1 (7,4-9,4)	0,001
МНО	1,2 (1.2-1.1)	1,1 (1.1-1.2)	1,1 (1.0-1.2)	1,1 (1.1-1.2)	0,001
СРБ	56 (45-72)	96 (76-132)	168 (136- 196)	200 (200- 200)	0,001
Прокальцитонин	0,2 (0,1-0.3)	0,42 (0,3-0,7)	0,92 (0,6-1,1)	0,9 (0,4-1,2)	0,001

Таким образом, показатели воспаления и коагулограммы имеют тенденцию к увеличению с нарастанием тяжести состояния, что указывает на усиление воспалительного процесса и нарушения коагуляции у пациентов с более тяжелыми формами заболевания.

Оценка объема поражений легких проводилась по КТ-картине с использованием количественной оценки по шкале, которая соответствовала степени тяжести и коррелировала со значимыми лабораторными показателями при остром COVID-19.

КТ может играть роль раннего предупреждения при диагностике COVID-19 в случае отсутствия эпидемического воздействия и КТ можно использовать для дифференциальной диагностики гриппа и COVID-19 с удовлетворительной

точностью [13]. По результатам наших исследований, КТ-0 выявлено у 26 пациентов, КТ-1 - 68, КТ-2 - 76, КТ-3 - 115, КТ-4 - 73 пациентов.

При диагностике COVID-19 чувствительность КТ была значительно выше, чем чувствительность ПЦР, как указаны и в других исследованиях 98% против на 71 % [29].

Результаты корреляции между КТ-картиной объема поражения легких и значимыми лабораторными показателями при COVID-19 представлены в таблице 4.2.4.

Таблица 4.2.4 - Показатели общего анализа крови в зависимости от КТ-картины легких у пациентов COVID-19 (n=204)

Показатель	КТ-0	КТ-1	КТ-2	КТ-3	КТ-4	р-значение
Лейкоциты	5,7 (4,7-7,9)	8,3 (6,2-8,9)	8,4 (7,0-10,1)	9,8 (7,7-13,0)	9,0 (7,5-13,7)	0,001
Нейтрофилы	53 (48-62)	60 (56-64)	63 (59-69)	66 (60-75)	68 (63-73)	0,001
Лимфоциты	36 (31-41)	33 (29-36)	32 (25-35)	27 (21-32)	27 (23-32)	0,001
СОЭ, мм/ч	19 (14-24)	20 (15-28)	20 (15-27)	20 (15-30)	25 (19-30)	0,06

Таблица 4.2.4 содержит анализ показателей общего анализа крови в зависимости от КТ-изображения легких у пациентов с COVID-19 (от КТ-0 до КТ-4) и включает данные о количестве лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, а также скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Количество лейкоцитов и нейтрофилов имели однонаправленный характер изменений, увеличиваясь от КТ-0 к КТ-4 и показывая значимое изменение ($p < 0.001$). Изменения лимфоцитов носили обратный статистически значимый характер ($p = 0.001$), снижаясь от КТ-0 к КТ-4, демонстрируя угнетение иммунного ответа с увеличением тяжести.

Значения СОЭ колебались от 19 до 25 мм/ч, но различия между группами не достигли статистической значимости ($p = 0.069$). Это может

указывать на стабильность данного параметра, несмотря на увеличение других величин.

В целом, наблюдается статистически значимое увеличение уровня лейкоцитов и нейтрофилов с одновременным снижением лимфоцитов по мере усиления тяжести поражения легочной ткани (КТ-0 до КТ-4), что может свидетельствовать о воспалительном процессе. Уровень СОЭ не демонстрирует достоверных изменений, что может указывать на отсутствие значительных воспалительных процессов в данной выборке.

Таблица 4.2.5. - Показатели коагулограммы и маркеров воспаления в зависимости от КТ-картины легких у пациентов COVID-19 n=204 (M. IQR)

Показатель	КТ-0 n=26	КТ-1 n=68	КТ-2 n=76	КТ-3 n=115	КТ-4 n=73	p-значение
СРБ	50 (41-56)	69 (56-85)	96 (84- 128)	149 (119-176)	196 (174 -200)	0,001
ПКТ	0,1 (0,1-0,2)	0,3 (0,2- 0,4)	0,5 (0,3-0,7)	0,7 (0,5-1,0)	1,0 (0,8-1,2)	0,001
Д-димер	0,75 (0,6-1,1)	1,11 (0,7-1,8)	1,05 (0,7- 1,6)	1,3 (1,0-1,9)	1,4 (1,2-2,1)	0,001
Фибриноген	4,7 (4,0-5,8)	7,8 (5,7- 9,8)	8,8 (6,3-10,7)	8,9 (6,7-10,3)	8,9 (7,1-10,2)	0,001

По данным табл. 4.2.5. изучаемые показатели маркеров воспаления и коагулограммы у пациентов COVID-19 повышались с увеличением тяжести поражения легочной ткани ($p < 0.001$). Уровни СРБ и ПКТ указывают на усиление воспалительного процесса за счет бактериальной инфекции. показатели Д-димера и фибриногена отражают повышенный риск тромбообразования и системное воспаление. Эти данные могут быть полезны для диагностики и мониторинга состояния пациентов с различными степенями пораженности легочной ткани.

Коэффициент корреляции (r) между КТ-изображением объема повреждения легких и ключевыми лабораторными показателями при COVID-19 представлен в таблице 4.2.6.

Таблица 4.2.6 - Коэффициент корреляции (r) между КТ-картиной объема поражения легких и значимых лабораторных показателей при COVID-19 (n=358)

Показатели	Коэффициент корреляции (r)	t-критерий Стьюдента	p-значение	Данные объема поражения легких по КТ
СРБ	0.78	23.56	0.001	0-4
Прокальцитонин	0.58	13.37	0.001	0-4
Нейтрофилы	0.45	9.52	0.001	0-4
Лимфоциты	0.36	7.14	0.001	0-4
Фибриноген	0.23	4.42	0.001	0-4
D-димер	0.16	3.12	0.001	0-4

Статистический анализ взаимосвязи между объемом повреждения легких по данным КТ и значимыми лабораторными показателями при COVID-19 выявил высокую и значимую корреляцию с уровнями С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), а также слабую взаимосвязь с параметрами коагулограммы. У пациентов с тяжелой пневмонией и обширным поражением легочной ткани (СТ-3 и СТ-4) была установлена прямая корреляция с показателями СРБ и ПКТ, что указывает на тяжесть системной воспалительной реакции, преимущественно бактериального происхождения.

4.3. Характеристики лабораторных показателей в зависимости от штамма SARS-CoV-2

ВОЗ и CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний) идентифицировали варианты SARS-CoV-2: альфа, бета, гамма, В, линия, эпсилон, эта, лота, каппа, мю, дзета и омикрон [9,10]. Выявленные варианты являются высоко инфекционными, с точки зрения инфекциониста, отличаются друг от друга по тяжести клинических симптомов. Таким образом, ретроспективный анализ клинических характеристик пациентов.

между вариантами SARS-CoV-2. имеет важное значение и заложит основу для управления появлением новых мутантных штаммов SARS-CoV-2.

У пациентов, инфицированных SARS-COV-2 штаммами Омикрон и варианта. В линии наблюдались статистически значимые различия в результатах лабораторных исследований (таблицы 4.3.1. 4.3.2. 4.3.3).

Таблица 4.3.1 - Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови в зависимости от штамма (n=358. M-IQR)

Показатели	Штамм В линии n=176	Штамм Омикрон n=182	p - значение
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4.6 (4.3 - 5.1)	3.8 (3.5 - 4.1)	0.001
Лейкоциты $\times 10^9/л$	8.8 (6.4 - 12.6)	8.8 (7.0 - 9.9)	0.2
Тромбоциты $\times 10^{12}/л$	218 (186- 268)	200 (190 - 226)	0.3
СОЭ. мм/ч	20 (14 - 30)	21 (18 - 28)	0.6
Нейтрофилы. %	63 (56 - 73)	64 (60 - 69)	0.8
Эозинофилы. %	1.0 (0.3- 2.0)	1.00 (1.0 - 2.0)	0.3
Лимфоциты. %	31 (23- 36)	30 (24 - 34)	0.3
Моноциты. %	5.9 (4.2- 7.4)	4.00 (3.1 - 5.0)	0.001

По данным таблицы 4.3.1 сравнительная характеристика показателей общего анализа крови у пациентов COVID-19 в зависимости от штамма показала значительное снижение уровня эритроцитов у пациентов со штаммом Омикрон ($3.80 \times 10^{12}/л$) по сравнению с В линии штаммом ($4.60 \times 10^{12}/л$) ($p < 0.001$). Выявлено незначительное снижение уровня тромбоцитов также при штамме Омикрон (200) по сравнению с В линии (218). но без статистически значимых различий. Содержание лейкоцитов. нейтрофилов. эозинофилов. лимфоцитов. тромбоцитов и СОЭ практически не отличалось при обоих штаммах. Вариации стандартного отклонения лейкоцитов и нейтрофилов при разных штаммах свидетельствуют о схожем уровне воспалительного ответа. Также не выявлено значимых различий в содержании лимфоцитов.

Наблюдалось значительное снижение моноцитов при штамме Омикрон. указывающее на различия в иммунном и воспалительном ответе ($p < 0.001$)

Таким образом, наши данные показали значительное снижение эритроцитов и моноцитов при штамме Омикрон. что может указывать на более выраженные различия в иммунном ответе.

По данным таблицы 4.3.2 при обоих штаммах медиана общего белка была на уровне нижней границы нормы. Средние показатели АСТ, креатинина и мочевины были в пределах референсных значений. но стандартное отклонение при штамме В линии имело тенденцию к повышению. Активность АЛТ была незначительно повышена при обоих штаммах. но стандартное отклонение при штамме В линии было увеличено в 1.5 раза. Средние значения глюкозы при обоих штаммах были в пределах нормы. но стандартное отклонение при штамме Омикрон имело тенденцию к повышению.

Таблица 4.3.2 - Сравнительная характеристика биохимических показателей крови в зависимости от штамма $n=358$ (M. IQR)

Показатели	Штамма В линии $n=176$	Штамм Омикрон $n=182$	p - значение
Общий белок. 65-85 г/л	66.0 (60.0- 69.0)	68.0 (66.8 - 69.4)	0.001
Креатинин. 58-103 мкмоль/л	96 (82 -105)	72 (65 - 82)	0.001
Мочевина. 2.5-8.3ммоль/л	8.2 (5.6 - 9.8)	6.00 (5.0 - 6.5)	0.001
АЛТ до 40 ЕД/л	43 (30 - 62)	42 (36 - 50)	0.9
АСТ до 37 ЕД/л	33 (24 - 42)	23 (20 - 30)	0.001
Холестерин. 3.6-7.8 ммоль/л	4.9 (4.3 - 5.3)	4.8 (4.0 - 5.2)	0.2
Глюкоза крови 3.3-5.5 ммоль/л	5.1 (4.3 - 5.6)	5.2 (4.5 - 6.5)	0.01

Таким образом. при обоих штаммах средние значения показателей функции печени и почек оставались в пределах референсных значений. за

исключением активности АЛТ. Но при штамме В линии стандартное отклонение этих показателей имело тенденцию к повышению, а величина АЛТ была увеличена в 1.5 раза. Выявленные изменения параметров функции печени и почек включают влияние “цитокинового шторма” и системные эффекты при COVID-19. Тенденция к повышению стандартного отклонения показателя глюкозы при штамме Омикрон связана с большим числом пациентов с СД.

Результаты (таблица 4.3.3) сравнительного анализа коагулограммы при обоих штаммах показали отсутствие отклонений АЧТВ, ПТИ и МНО. И наоборот, выявлено значительное повышение фибриногена, Д-димера, ПВ, а значения РФМК были выраженными только при штамме В линии.

Таблица 4.3.3 - Сравнительная характеристика коагулограммы в зависимости от штамма (n=358)

Показатели	Штамм В линии n=176	Штамм Омикрон n=182	p - значение
АЧТВ, 25.1-36.5 сек	32.6 (29.5 - 35.7)	29.8 (26.6 - 32.6)	0.001
РФМК, до 4 мг/мл	8.4 (5.4 - 13.0)	3.6 (3.1 - 4.2)	0.001
ПВ, 11-16 сек	16.8 (15.6 - 18)	17 (16 - 18)	0.9
ПТИ, 70-100%	83 (76 - 89)	94 (89- 100)	0.001
Д-димер. до 0.55 мкг FEU/мл.	1.1 (0.7 - 1.3)	1.5 (1.0-3.2)	0.001
Фибриноген, 2000-4000 мг/л	7996 (5332-10312)	8446 (6976-9772)	0.08
МНО, 0.85-1.35 сек	1.2 (1.1 - 1.3)	1.1 (1.0 - 1.1)	0.001
СРБ до 6 мг/л	11.8 (7.6 - 17.4)	12.2 (8.5- 17.6)	0.3
Прокальцитонин <0.05 нг/мл	0.6 (0.4 - 1.0)	0.6 (0.3 - 1.0)	0.9

Таким образом, значительное повышение уровня фибриногена и Д-димера, указывает на усиление образования тромбина. Увеличение РФМК в крови возникает в период активации процессов свертывания крови, которое

было обнаружено при В линии штамме до применения антикоагулянтов. Отсутствие отклонений АЧТВ, МНО и ПТИ говорит об отсутствии риска кровотечений.

Маркеры воспаления СРБ и ПКТ были одинаково высокими при обоих штаммах, что объясняется дисрегулируемыми иммунными реакциями, вызванные воспалительными цитокинами, гибелью лимфоцитов, гипоксией и повреждением эндотелия [34].

COVID-19 был глобальной проблемой, усугублявшейся отсутствием этиотропного лечения [120]. В начале пандемии во многих странах большинство лекарственных средств (ЛП) назначались вне рамок утвержденных показаний, в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (off-label). Нашими главными специалистами МЗ КР во время пандемии COVID-19 разработали 7 версий Клинического руководства по диагностике и лечению Коронавирусной инфекции с включением лекарственных средств с доказанной эффективностью. В других странах были проведены клинические испытания для оценки эффективности различных групп препаратов для лечения COVID-19 с целью получения данных о возможности их применения в борьбе с этим заболеванием [166].

Анализ лечебных мероприятий показал полипрагмазию (одновременное использование 5 или более лекарственных средств) у наблюдаемых пациентов (79.6%), среди которых были антимикробные препараты, ГКС, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), жаропонижающие средства, бронхолитики, муколитики, средства, влияющие на гемостаз, ингибитор протонной помпы, сахароснижающие препараты, сердечно-сосудистые средства. Основными назначаемыми препаратами были антибактериальные средства. Цефтриаксон чаще всего использовался в качестве начальной терапии, как в виде монотерапии, так и в комбинации с азитромицином или левофлоксацином. В легких случаях антибиотики назначались в 42% случаев, из которых 9.4% представляли собой комбинации из двух или трех антибиотиков. В случаях средней и тяжелой

степени все пациенты получали антибиотики. а комбинированная терапия применялась в 59.5% и 69.3% случаев соответственно.

Было отмечено. что при анализе 358 пациентов с диагнозом COVID-19 ПЦР положительных лиц было 180 (50.2%) и ПЦР отрицательных - 178 (49.7%).

Несмотря на то. что COVID-19 имеет вирусное происхождение. во время пандемии широко применяли антибиотики. подозревая присоединение вторичной бактериальной инфекции. Хотя по Клиническому руководству показано назначение антибиотиков только при наличии пневмонии бактериальной этиологии с изменениями лабораторных показателей. таких как повышение СРБ. ПКТ. лейкоцитоза с нейтрофиллезом. Нами выявлено широкое применение антибиотиков даже при легкой степени тяжести COVID-19 (рисунок 4.3.1). Стартовыми антибиотиками были: ципрофлоксацин. левофлоксацин. азитромицин и цефтриаксон. даже у пациентов с положительным ПЦР тестом (77.7%).

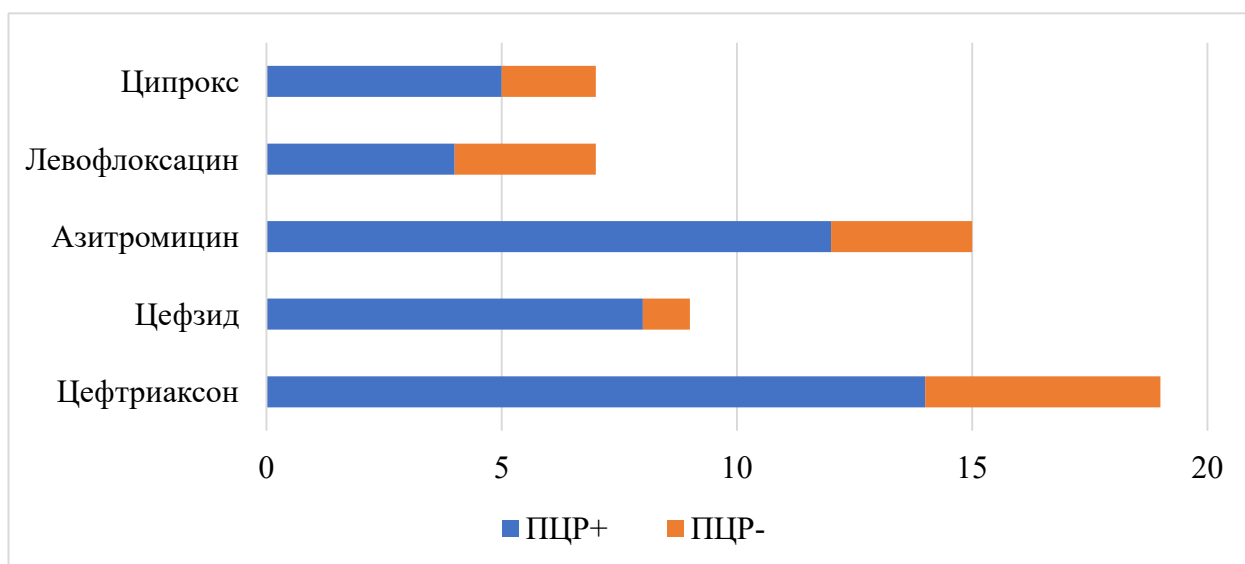


Рисунок 4.3.1 - Использование антибиотиков у пациентов с COVID-19 при легкой степени тяжести (n=45) в %.

Как видно из рисунка 4.3.1. из 358 пациентов мы проанализировали лечение 45 пациентов с легкой степенью тяжести COVID-19. при ПЦР

положительном тесте было не целесообразно применение антибиотиков. т. к. имелось подтверждение вирусной этиологии заболевания. Тем не менее. при поступлении в стационар. микробиологическим исследованием мазка из носоглотки у большинства из них выделен стафилококк (64.4%). пневмококк - у 4.4%. стрептококк - у 17.8%. не выделено патогенных микроорганизмов - у 13.3% пациентов. Кроме того. у стафилоккока определена чувствительность к антибиотикам.

В тест антибиотикочувствительности включены широко используемые антибиотики населением города Ош: Ампициллин. Пенициллин. Азитромицин. Амоксициллин. Цефтриаксон. Цефзим. Левофлоксацин и Ципрофлоксацин.

Таблица 4.3.4 - Результаты чувствительности стафилококка к антибиотикам в % (n=29)

Антибиотики	Всего n=29				Зона задержки до 15мм				Зона роста	
	ПЦР+ n=18		ПЦР- n=11		R - 0		I - до 15		S	
	абс	%	абс	%	ПЦР+	ПЦР-	ПЦР+	ПЦР-	ПЦР+	ПЦР-
Пенициллин	18	62	11	37.9	14	7	4	4	0	0
Амоксициллина	18	62	11	37.9	9	7	6	3	1	1
Ампициллин	18	62	11	37.9	10	4	5	6	2	1
Цефтриаксон цефамед	18	62	11	37.9	6	3	8	5	4	3
Цефзим	18	62	11	37.9	3	1	8	6	7	4
Азитромицин	18	62	11	37.9	12	5	6	5	0	1
Амикацин	18	62	11	37.9	1	1	2	5	15	5
Ципрофлоксацин	18	62	11	37.9	5	2	9	6	4	3
Левовфлоксацillin	18	62	11	37.9	7	3	6	6	5	2

Примечание: R-устойчивый. I-малочувствительный. S-чувствительный

Результаты исследования (табл. 4.3.4) показали высокую устойчивость к пенициллину и азитромицину у большинства образцов. что указывает на ограниченную эффективность этих антибиотиков против *Staphylococcus aureus*. Наибольшую эффективность показал Амикацин (15 из 18 для ПЦР+ и 5 из 11 для ПЦР-). Цефзим и цефтриаксон также демонстрируют значительное количество чувствительных образцов. особенно в группе ПЦР-.

Фторхинолоны (ципрофлоксацин и левофлоксацин) показывают умеренную эффективность. с заметным количеством малочувствительных и чувствительных образцов.

Эти данные подчеркивают важность выбора антибиотиков на основе тестов чувствительности. чтобы обеспечить эффективное лечение инфекций. вызванных *Staphylococcus aureus*.

Заключение:

В целом. у пациентов с COVID-19 наблюдались значительные изменения лабораторных показателей общего анализа крови. биохимических показателей. профиля гемостаза и маркеров воспаления. которые зависели от тяжести заболевания. штамма SARS-CoV-2 и степени повреждения легочной ткани. Количество лейкоцитов и нейтрофилов имели однонаправленный характер изменений в сторону увеличения при нарастании степени тяжести и усилении поражения легочной ткани от КТ-0 к КТ-4. свидетельствующее о наличии воспалительного процесса.

Изменения лимфоцитов носили обратный статистически значимый характер. демонстрируя угнетение иммунного ответа с увеличением тяжести.

При обоих штаммах средние значения показателей функции печени и почек оставались в пределах референсных значений. за исключением активности АЛТ. Но при штамме В линии стандартное отклонение этих показателей имело тенденцию к повышению. а величина АЛТ была увеличена в 1.5 раза. Выявленные изменения параметров функции печени и почек включают влияние “цитокинового шторма” и системные эффекты при COVID-19. Тенденция к повышению стандартного отклонения показателя глюкозы при штамме Омикрон связана с большим числом пациентов с СД.

Маркеры воспаления СРБ и ПКТ превышали референсные значения в 2 раза со значительной вариабельностью стандартного отклонения независимо от степени тяжести инфекции и штамма вируса. подтверждающее выраженный воспалительный процесс у пациентов с COVID-19.

В группе тяжелой степени тяжести острой фазы COVID-19 выявлено значительное увеличение АЧТВ, Д-димера и фибриногена, отражающее повышенный риск тромбообразования и системное воспаление. При В линии штамме, до применения антикоагулянтов, отмечено двухкратное увеличение РФМК в крови, демонстрирующее активацию процессов свертывания крови.

Установлена высокая корреляционная связь между КТ-картиной объема поражения легких и маркерами воспаления (СРБ и ПКТ), отражающая тяжесть системной воспалительной реакции бактериального генеза.

Анализ лечебных мероприятий показал частую полипрагмазию (одновременное использование 5 или более лекарственных средств) у наблюдаемых пациентов (79.6%), среди которых были антимикробные препараты, ГКС, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), жаропонижающие средства, бронхолитики, муколитики, средства, влияющие на гемостаз, ингибиторы протонной помпы, сахароснижающие препараты, сердечно-сосудистые средства.

ГЛАВА 5

ПОСЛЕДСТВИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

5.1 Клинико-синдромальная характеристика долгосрочных последствий COVID-19

Острая фаза COVID-19 у людей сопровождалась различной степенью тяжести и выраженностью клинических симптомов, связанных с поражением различных органов и систем. В большинстве случаев пациенты полностью выздоравливали после острого COVID-19, но у некоторых из них оставались долгосрочные последствия, влиявшие на некоторые системы организма, включая легочную, сердечно-сосудистую и нервную, а также психологические расстройства [1.2]. По определению ВОЗ, состояние после COVID-19 (пост-ковидный синдром) возникает у людей с вероятной или подтвержденной инфекцией, вызванной SARS CoV-2, обычно через 3 месяца от начала заболевания с сохранением симптомов не менее 2 месяцев, которые невозможно объяснить альтернативным диагнозом [3].

Для изучения клинических проявлений постковидного синдрома проведено проспективное (долгосрочное) наблюдение 252 пациентов, перенесших острый COVID-19, результаты представлены в таблице 5.1.1.

По данным таблицы 5.1.1, у наблюдаемых пациентов выявлялась мультисистемность клинических проявлений в постковидном периоде с сохранением симптомов острого периода и появлением новых симптомов. Данная группа пациентов после острого COVID-19 однократно или многократно обращалась в медицинские учреждения при появлении каких-либо жалоб и ухудшении самочувствия.

При изучении клинических проявлений постковидного синдрома мы разделили их на три категории, согласно исследованиям Amenta E. M. и соавт. [126] – таблица 5.1.1.

Таблица 5.1.1 - Синдромальная характеристика долгосрочных проявлений у пациентов, перенесших COVID-19 (n=252)

Характеристика	Абс. ч.	%
Астенический синдром (слабость. усталость. нарушение сна)	174	69.04
Неврологические расстройства (головные боли. дисгевзия. гипомнезия. нарушения концентрации)	141	55.9
Респираторный синдром (одышка. боль в грудной клетке. насморк. храп во сне)	142	56.3
Гастроинтестинальный синдром (изжога. анорексия. потеря массы тела на ≥ 5 кг. диарея)	91	36.1
Психические расстройства (депрессия. изменение настроения)	71	28.1
Кардиоваскулярный синдром (боли в области сердца. гипертония. гипотония. анемия)	67	26.6
Метаболический синдром (набор веса. нарушение толерантности к глюкозе)	49	19.4
Другие симптомы (проблемы КМС. потливость. аллергия. отечность ног. появление перхоти)	42	16.6

1) Наиболее частыми последствиями COVID-19 явились астенический синдром (69.04%). неврологические расстройства (55.9%) и респираторный синдром (56.3%). которые свидетельствуют о сохранении и. даже. усилении распространенных симптомов острого COVID-19.

2) Менее выраженные симптомы острого COVID-19 оказались значимыми в постковидном периоде и проявлялись гастроинтестинальным синдромом (36.1%). психическими расстройствами (28.1%) и кардиоваскулярным синдромом (26.6%). которые оказывали влияние на качество жизни после перенесенного COVID-19.

3) В постковидном периоде выявлены вновь появившиеся клинические симптомы. не встречавшихся в остром периоде. указывают на вовлечение других органов и систем. такие как развитие метаболического

синдрома (19.4%). проблемы костно-мышечной системы. потливость. аллергия. отечность ног. появление перхоти (16.6%). что демонстрировали разнообразие последствий инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Таким образом. в постковидный период ведущими синдромами явились часто встречающиеся симптомы острого COVID-19. но значимыми оказались менее выраженные симптомы острой фазы и вновь. появившиеся симптомы.

Через 12 недель после перенесенного COVID-19 у 174 (69%) из 252 пациентов наблюдали сохранение некоторых симптомов острого периода. таких как общая слабость (85.5%). головная боль (58.1%) и одышка (42%) ($p>0.05$). в меньшей степени оказались боль в грудной клетке (24.3%) ($p=0.05$). миалгия (23.8%). потеря обоняния (12.4%) и вкуса (17.5%). диарея (5.4%) ($p<0.05$) (таблица 5.1.2).

Таблица 5.1.2 - Сравнительный анализ клинических симптомов острого COVID-19 и через 12 недель после перенесенной инфекции (n=252)

Симптомы	Острый (%) n=252	Через 12 недель (%) n=252	p-значение
Общая слабость	90.5 ±1.8	85.5 ±2.22	0.08
Кашель	79.0 ±2.56	20.1±2.52	0.0001
Боль в горле	71.0 ±2.86	20.6 ±2.52	0.001
Миалгия	63.1 ±3.04	23.8 ±2.68	0.0002
Потливость	55.5 ± 3.13	23.5 ± 2.67	0.02
Головная боль	55.0 ± 3.13	58.1 ±3.11	0.3
Одышка	53.0 ±3.14	50.6 ±3.15	0.5
Боль в грудной клетке	34.0 ±2.98	24.3 ± 2.7	0.05
Аносмия	25.9 ±2.76	12.4 ±2.08	0.001
Дисгевзия	25.4 ± 2.74	17.5 ±2.39	0.04
Заложенность носа	16.7 ± 2.35	15.6 ± 2.28	0.4
Диарея	14.4 ± 2.21	5.4 ± 1.42	0.003

В таблице представлены данные о распространенности симптомов COVID-19 в остром периоде заболевания и через 12 недель, которые демонстрируют сохранение таких симптомов как общая слабость, одышка, головная боль и заложенность носа на основании отсутствия статистической разницы.

Сравнительный анализ клинических проявлений острого периода COVID-19 и через 12 недель после острой фазы заболевания показал сохранение следующих симптомов: общей слабости (90.5% и 85.5%, $p=0.08$), одышки (53% и 50.6%, $p=0.5$), заложенности носа (16.7% и 15.6% $p=0.4$), головной боли (55% и 58.1%, $p=0.3$), боли в грудной клетке (34% и 24.3%, $p=0.05$). Следующие клинические симптомы значительно уменьшились через 12 недель после острой инфекции, подтвержденное статистически значимыми различиями: кашель ($p=0.0001$), боль в горле ($p=0.001$), миалгия ($p=0.0002$), потливость ($p=0.02$), аносмия ($p=0.001$), дисгевзия ($p=0.04$), диарея ($p=0.003$), что указывает на улучшение состояния у большинства пациентов.

Нами проведено последующее длительное наблюдение пациентов с мониторингом их состояния через 24, 48, 96 недель после перенесенного COVID-19. результаты представлены в сравнительно аспекте на рисунке 5.1.1.

Как видно на рисунке 5.1.1 долгосрочные проявления у пациентов, перенесших COVID-19 в разные временные периоды (через 12 недель, 24 недели, 48 недель и 96 недель) представлены следующими синдромами: астеническим, респираторным, неврологическим и гастроинтестинальным.

На 12-й неделе мониторинга у 174 из 252 пациентов (69%) клинические синдромы встречались с частотой: астенический (54%), респираторный (50%), неврологический (45.4%) и гастроинтестинальный (18.4%). Через 24 недели наблюдалось снижение гастроинтестинального синдрома в 3 раза (6.9%), астенического - почти в 2 раза (30.5%) и неврологического синдрома - в 1.2 раза (37.4%), что может свидетельствовать о частичном восстановлении состояния пациентов, тогда как значительное их числ сохраняли респираторный синдром (42%). Через 48 недель наблюдения гастроинтестинальные симптомы

остались лишь у 5% пациентов, астенический синдром сократился значительно, составив 6.3%, уменьшение неврологических проявлений продолжалось, но всё ещё у четверти пациентов сохранялись (24.7%). При этом наблюдалось медленное исчезновение респираторных проявлений, сохраняясь примерно у трети пациентов (35.6%).

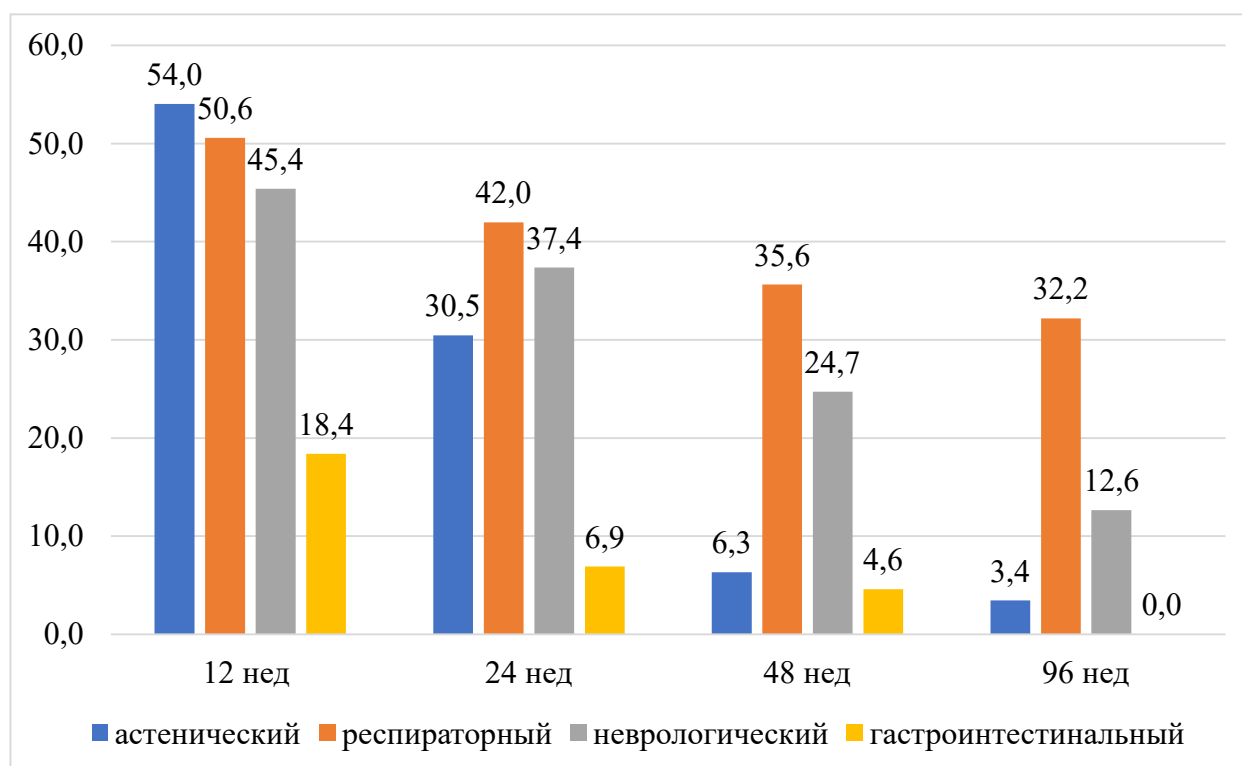


Рисунок 5.1.1 - Частота (%) выявляемости долгосрочных проявлений в разные периоды наблюдения. у пациентов. перенесших COVID-19 (n=252)

Через 96 недель мониторинга (2 года) гастроинтестинальные проявления исчезли полностью у всех наблюдаемых пациентов. астенический синдром становился менее распространённым. лишь у небольшой части пациентов сохранялись признаки хронической усталости (3.4%). неврологические симптомы остались у меньшей части пациентов (12%). которых беспокоили депрессивное расстройство. дисгевзия и аносмия. Респираторные симптомы оставались довольно распространёнными. даже спустя 2 года после болезни (32.2%), сохраняясь в виде постинфекционной одышки.

Таким образом, большинство симптомов долгосрочных проявлений со временем уменьшались, но определённые проявления, особенно постинфекционная одышка, и некоторые нарушения со стороны нервной системы, сохранялись в течение года или даже двух лет.

При длительном наблюдении у 62 пациентов (35.6%) регистрировались новые клинические симптомы, которые не встречались в остром периоде, что указывали на вовлечение других органов и систем. Данные отражены на рисунке 5.1.2.

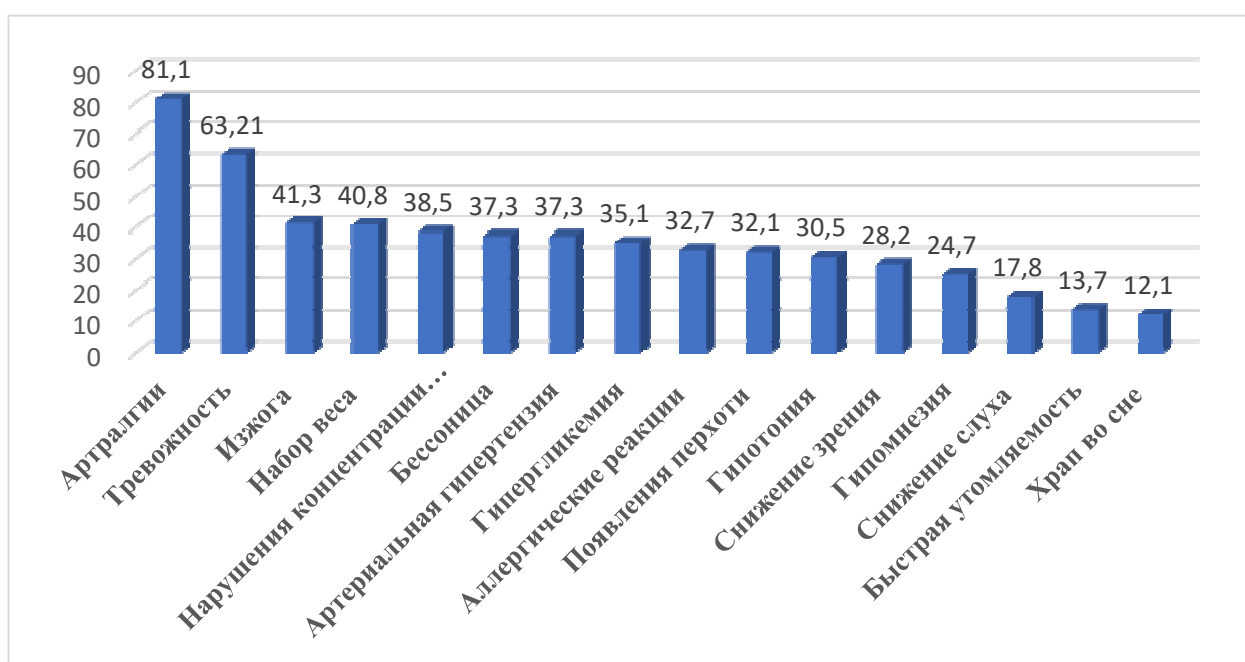


Рисунок 5.1.2 - Частота (%) новых зарегистрированных симптомов после перенесенного острого COVID-19 (n=62)

Результаты наблюдения (рисунок 5.1.2) показали, что артралгии (81.1%) и тревожность (63.25%) явились часто регистрируемыми новыми симптомами у большинства перенесших острый COVID-19. Изжога, набор веса, гипергликемия, нарушение концентрации и бессонница, артериальная гипертензия и гипотония выявлялись от 30 % до 41.3% случаев. К новым симптомам также относились снижение зрения (28.2%), гипомнезия (24.7%), снижение слуха (17.8%), быстрая утомляемость (13.7%) и появление храпа во сне у 12. 2% наблюдаемых пациентов.

Таким образом, новые зарегистрированные симптомы после острого COVID-19 охватывали широкий спектр симптомов, включавшие поражения многих органов и систем, которые оказывали значительное влияние на качество жизни пациентов.

Нами проведено изучение связи клинических симптомов долгосрочных проявлений и штаммов SARS-CoV-2. Распространенность клинических синдромов была одинаковой при обоих штаммах вируса (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3 - Сравнительный анализ симптомов долгосрочных проявлений после перенесенного COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2 (n=174)

Показатели	Штамм линии В n = 86 (%)	Штамм Омикрон n = 88 (%)	р-значение
Гипомнезия	66 (77%)	52 (59%)	0.01
Головная боль	53 (62%)	67 (76%)	0.03
Бессоница	46 (53%)	54 (61%)	0.3
Изжога	41 (48%)	19 (21.5%)	0.001
Дисгевзия	33 (38%)	16 (18.1%)	0.001
Появление перхоти	31 (36%)	6 (6.8%)	0.001
Аллергические реакции	29 (34%)	8 (9%)	0.001
Быстрая утомляемость	28 (32.5%)	60 (68%)	0.001
Храп во сне	19 (22%)	49 (55.6%)	0.001
Артралгии	19 (22%)	58 (66%)	0.001
Артериальная гипертензия	15 (17%)	44 (50%)	0.001
Парестезии рук и ног	12 (13.9%)	60 (68%)	0.001
Гипергликемия	7 (8.1%)	13 (38%)	0.001

Данные таблицы 5.1.3 сравнительного анализа показали, что долгосрочные проявления характеризовались различными симптомами в зависимости от штамма SARS-CoV-2. Исследование показало, что пациенты,

после острого COVID-19. продолжали отмечать усталость. одышку. боли в суставах несмотря на то. что у них были разные штаммы SARS-CoV-2

У пациентов. перенесших инфекцию. вызванную штаммом линии В. при длительном наблюдении установили более частое развитие изжоги. гипомнезии. дисгевзии и аллергических реакций. подтвержденное статистически значимым различием ($p < 0.001$). В то время как у пациентов. заболевание связанное со штаммом Омикрон. чаще регистрировали артралгии. парестезии рук и ног. головную боль. храп во сне. быструю утомляемость. гипертензию и гипергликемию. что сопровождалось статистическим различиями ($p < 0.001$). В то же время некоторые симптомы. такие как бессонница и головная боль. встречались чаще при заражении штаммом Омикрон. но без статистических различий в их распространенности.

Таким образом. спектр долгосрочных симптомов различались в зависимости от штаммов SARS-CoV-2. что требует учета при оценке долгосрочных последствий инфекции.

5.2 Факторы риска долгосрочных последствий COVID-19

Для определения вероятности развития долгосрочных проявлений. мы наблюдали пациентов после перенесенного COVID-19 в начале и конце пандемии (с 2020 по 2024 гг.) с фиксированием посещений в медицинские учреждения с любыми жалобами. даже если было одно посещение. Возраст пациентов с постковидным синдромом варьировал между 34 и 64 годами. Известно. что пожилые люди подвергаются наибольшему риску развития постковидного синдрома и имеют более высокий риск смертности от COVID-19 [19,20]. Однако в наше исследование не были включены данные пациентов старше 70 лет из-за их отказа от посещения медицинских учреждений (81 человек) и смертей (25 человек).

Длительное наблюдение за 252 пациентами после перенесенного COVID-19 показало развитие долгосрочных последствий у 174 (69%) пациентов. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных при COVID-19 проведен между пациентами, у которых развились долгосрочные последствия (n=174), и тех, у кого их не было (n=78). Для каждого из факторов представлены значения Odds Ratio (OR) с 95%-м доверительным интервалом (CI) и р-значение для статистической значимости.

В таблице 5.2.1 представлены результаты, показавшие факторы риска развития долгосрочных последствий, таких как штамм вируса, возрастные группы, степень поражения легких по данным КТ и степень тяжести заболевания.

Таблица 5.2.1 - Факторы риска долгосрочных проявлений COVID-19

Показатели	Долгосрочные проявления		Odds ratio (95% CI)	р-значение
	Есть n=174	Нет n=78		
Штаммы SARS-Cov-2				
2020(В линия)	86 (49%)	60 (77%)	0.3 (0.1-0.5)	0.0001
2022 (Омикрон)	88 (51%)	18 (23%)	3.6 (2.0-6.5)	0.0001
Возрастные группы				
15-29	22 (13%)	8 (10%)	0.2 (0.02-2.1)	0.1
30-45	56 (32%)	34 (44%)	0.1 (0.0-1.1)	0.03
45-59	43 (25%)	25 (32%)	0.1 (0.0-1.0)	0.03
60-74	41 (24%)	10 (13%)	3.0 (1.5-6.2)	0.001
75+	12 (7%)	1 (1%)	4.0 (1.0-16.5)	0.05
КТ (объем поражения легких)				
КТ-1	18 (10.3%)	25 (36.7%)	0.1 (0.0-0.5)	0.0001
КТ-2	39 (22.4%)	58 (85.2%)	0.13 (0.0-0.4)	0.0001
КТ-3	69 (40%)	22 (32%)	2.5 (1.2-5.2)	0.02
КТ-4	7 (4%)	2 (3%)	3.0 (0.5-18.0)	0.04
Степень тяжести				
Средней тяжести	82 (47%)	55 (21%)	0.3 (0.21-0.66)	0.003
Тяжелая	69 (39.6%)	18 (23%)	2.19 (1.19-4.02)	0.1

Как показали наши данные (таблица 5.2.1) у пациентов, перенесших инфекцию, вызванную штаммом линии В (2020), вероятность долгосрочных последствий существенно ниже ($OR=0.3$, 95% CI: 0.1-0.5, $p<0.0001$) по сравнению со штаммом Омикрон, где риск оказался значительно выше ($OR=3.6$, 95% CI: 2.0-6.5, $p<0.0001$). Следовательно, штамм Омикрон с большей вероятностью относится к фактору риска из-за своей способности вызывать долговременные последствия, приводя к возникновению постковидного синдрома, включающий осложнения и затяжное восстановление по сравнению со штаммом линии В.

По категории возраста установлено, что вероятность развития долгосрочных последствий: в группе в 15-29 лет - отсутствует ($OR=0.2$, 95% CI: 0.02-2.1, $p=0.161$); в группе 30-45 лет - низкая ($OR=0.1$, 95% CI: 0.0-1.1, $p=0.033$); похожая тенденция - в группе 45-59 лет ($OR=0.1$, 95% CI: 0.0-1.0, $p=0.034$). в группах 60-74 лет и 75+ наблюдался повышенный риск ($OR=3.0$, 95% CI: 1.5-6.2, $p=0.001$ и $OR=4.0$, 95% CI: 1.0-16.5, $p=0.05$), что подчеркивает высокий риск долгосрочных симптомов COVID-19 у пожилых людей.

Зависимость долгосрочных проявлений COVID-19 от объема поражения легких по данным КТ: у пациентов с минимальными изменениями (КТ-1) - вероятность низкая ($OR=0.1$, 95% CI: 0.0-0.5, $p=0.0001$). Аналогичная тенденция наблюдалась при умеренных изменениях (КТ-2) ($OR=0.13$, 95% CI: 0.0-0.4, $p<0.0001$); при выраженных изменениях КТ-3 и КТ-4 - риск долгосрочных симптомов возрастает ($OR=2.5$, 95% CI: 1.2-5.2, $p=0.02$ и $OR=3.0$, 95% CI: 0.5-18.0, $p=0.04$).

Вероятность развития долгосрочных последствий при средней степени тяжести заболевания значительно ниже ($OR = 0.372$, 95% CI: 0.21-0.66, $p< 0.05$) по сравнению с тяжелой формой заболевания ($OR = 2.19$).

Таким образом, пациенты, инфицированные штаммом Омикрон, имеют значительный риск развития долгосрочных последствий по сравнению со штаммом линии В. Пожилые пациенты (60 лет и старше) значительно чаще имели долговременные проявления COVID-19. Более выраженные изменения

на КТ (КТ-3 и КТ-4) имели высокое влияние на развитие длительных симптомов. При средней степени тяжести заболевания вероятность длительных эффектов значительно ниже по сравнению с высоким риском при тяжелой форме заболевания. Эти данные подчеркивают важность факторов, таких как штамм вируса, возраст, объем поражения легких и степень тяжести заболевания, при прогнозировании развития долгосрочных проявлений.

В дальнейшем проведен анализ долгосрочных симптомов через 96 недель. 90 (35.7%) пациентов из 252 отмечали наличие жалоб. У небольшой части пациентов сохранялись признаки хронической усталости (3.4%), неврологические симптомы остались у меньшей части пациентов (12%) в виде депрессивного расстройства, дисгевзии и аносмии. Респираторные симптомы оставались довольно распространенными, встречаясь у 56 (22.2%), сохраняясь в виде постинфекционной одышки, которая была частой жалобой и причиной повторной госпитализации, поэтому мы сфокусировали свое внимание на этом симптоме (таблица 5.2.2).

Для определения предикторов одышки была изучена связь с полом, возрастом, лабораторными показателями и изменениями картины КТ-легких.

Мужчины имели более высокую вероятность продолжающейся одышки в 2.6 раза по сравнению с женщинами ($p=0.05$). Различия по постинфекционной одышке между возрастными группами показали: отсутствие риска в группах 15-29 лет и 30-44 лет ($p = 0.11$), в группе 45-59 лет отмечалась тенденция к риску без статистических различий ($OR = 1.8$, $p = 0.11$). В группе старше 60 лет вероятность постинфекционной одышки повышается с отсутствием статистических различий.

У пациентов с легкой степенью заболевания одышка не встречалась ($p=0.11$), тогда как при средней степени тяжести шанс постинфекционной одышки возрастал в 1.6 раз ($p=0.002$). Для пациентов с тяжелой степенью заболевания вероятность сохраняющейся одышки в 2 раза выше ($p=0.002$), что подтверждает прямое влияние степени тяжести заболевания на риск постинфекционной одышки.

Таблица 5.2.2 - Факторы риска постинфекционной одышки при COVID-19 через 96 недель наблюдения. (n=90)

Показатель	Постинфекционная одышка		OR (95% CI)	p-значение
	Есть n = 56	Нет n = 34		
Пол	33 (59%)	12 (35%)	2.63 (0.86 - 8.07)	0.03
15-29 лет	1 (1.8%)	5 (15%)	1	0.11
30-44 лет	6 (11%)	6 (18%)	1.2	0.11
45-59 лет	19 (34%)	7 (21%)	1.8	0.11
60-74 лет	24 (43%)	14 (41%)	1.1	0.11
75+ лет	6 (11%)	2 (5.9%)	2.0	0.11
Степень тяжести				
- легкая	0 (0%)	4 (12%)	0.0	0.11
- средней тяжести	15 (27%)	15 (44%)	1.63 (0.9 - 2.9)	0.002
- тяжелая	41 (73%)	15 (44%)	2.13 (1.4 - 3.2)	0.002
СОЭ	20 (16 - 26)	24 (16 - 30)	0.0	0.4
Нейтрофилы (%)	65 (60 - 74)	60 (55 - 71)	1.43 (1.1 - 2.0)	0.02
Фибриноген (г/л)	8.6 (7.1 - 10.6)	7.4 (5.8 - 8.9)	1.44 (1.1 - 2.1)	0.03
СРБ (мг/л)	151 (120 - 187)	127 (74 - 179)	1.58 (1.1 - 2.4)	0.03
Прокальцитонин (нг/мл)	0.8 (0.6 - 1.1)	0.6 (0.4 - 1.0)	1.33 (0.9 - 1.9)	0.2
КТ-0	0 (0%)	3 (8.8%)	-	0.009
КТ-1	4 (7.1%)	7 (21%)	0.23 (0.1 - 1.0)	0.05
КТ-2	10 (18%)	7 (21%)	1.07 (0.4 - 2.9)	0.7
КТ-3	28 (50%)	7 (21%)	4.68 (1.9-11.3)	0.002
КТ-4	14 (39%)	10 (25%)	1.95 (0.8 - 4.8)	0.2

Детальный анализ базовых маркеров воспаления во время острого COVID-19 (СОЭ, нейтрофилы, Д-димер, фибриноген, СРБ, прокальцитонин) у пациентов с постинфекционной одышкой показал статистически значимую роль исходного уровня воспалительных маркеров: нейтрофилов выше 65% (p=0.022), фибриноген выше 8.6 г/л (p=0.033), СРБ 151 мг/л и выше (p=0.032). Статистические данные демонстрируют связь постинфекционной одышки с показателями СРБ, фибриногена, лейкоцитов, что имело прямую корреляцию с результатами КТ-легких. КТ-3 и КТ-4 увеличивали вероятность

постинфекционной одышки ($OR=4.68$, $p=0.002$). указывая на высокий риск развития одышки при значительном поражении легких.

Таким образом. наши результаты показали. что наиболее значимыми факторами риска для постинфекционной одышки явились мужской пол. высокие уровни маркеров воспаления (нейтрофилы. фибриноген и СРБ). а также тяжелое поражение легких (КТ-3 и КТ-4).

Многофакторный регрессионный анализ выживаемости пациентов с пост-ковидным синдромом с одышкой (Рисунок 5.2.1) показал. чем старше возраст. тем выше риск смертности.

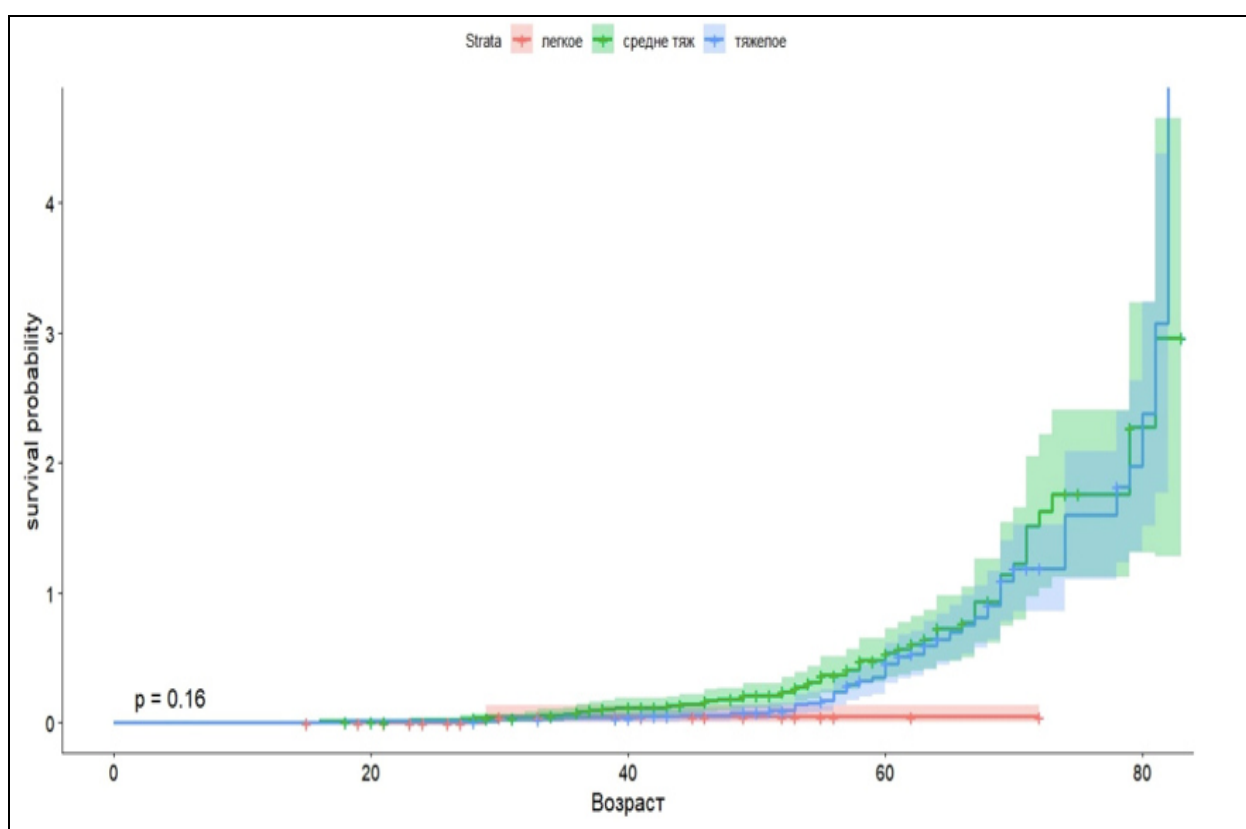


Рисунок 5.2.1 - Многофакторный регрессионный анализ выживаемости пациентов с постинфекционной одышкой (n=56)

У пациентов с одышкой легкой степени тяжести острого COVID-19 риск смерти нулевой. а у пациентов в возрасте 65 лет средней и тяжелой степени тяжести острой фазы инфекции риск смертности повышается в 3-4 раза.

Наши предварительные данные и регрессионный анализ влияния различных факторов в течение длительного периода (48-96 нед) на

сохранение у пациентов постинфекционной одышки выявили факторы риска такие как: мужской пол ($p=0.003$). средняя и тяжелая степень течения острого COVID-19 ($p=0.002$) и поражение легких КТ-3 и 4 ($p=0.009$).

5.3 Рекомендации (алгоритм) по длительному наблюдению пациентов с COVID-19

При COVID-19 у пациентов развивался широкий спектр клинических проявлений - от легкой степени до крайне тяжелой. и часто сопровождался изменениями в лабораторных показателях. таких как общий анализ крови. биохимические показатели крови. параметры свертывающей системы. а также отклонениями в рентгенологических исследованиях. показавшие объем поражения легких.

Острая фаза COVID-19 характеризовалась поражением различных органов и систем. и симптомы этой фазы могут сохраняться длительно. приводя к долгосрочным последствиям, включая респираторные. неврологические. сердечно-сосудистые и метаболические нарушения. На основании проведенных исследований установлено. что эти последствия могут сохраняться до 96 недель после выздоровления. что требует разработки эффективных алгоритмов мониторинга и реабилитации. До настоящего момента неясно. в каких случаях длительное течение инфекции связано с неполноценной элиминацией и возможной персистенцией вируса в организме пациента. а в каких - с особенностями воспалительного процесса. Среди факторов риска развития долгосрочных последствий COVID-19 выделили: среднюю и тяжёлую степень тяжести заболевания. исходные уровни воспалительных маркеров (нейтрофилы выше 65%. фибриноген выше 8.6 г/л. СРБ 151 мг/л и выше). а также объём поражения лёгких (КТ-3 и КТ-4).

Анализ исследований показал. что у пациентов через 12. 24. 48 и 96 недель после перенесённого заболевания сохранялись следующие симптомы: астенический синдром (69.04%). неврологические расстройства (55.9%) и

респираторные нарушения (56.3%). Мультисистемность симптомов потребовала участия врачей разных специальностей для оказания медицинской помощи.

Исходя из тяжести перенесенной болезни и выявленных долгосрочных последствий, стало очевидным, что регулярный и продолжительный мониторинг состояния пациентов является необходимостью. Это дало возможность своевременно выявлять и предотвращать потенциальные осложнения. Дополнительно было установлено, что существует связь между степенью тяжести заболевания в острой фазе и вероятностью развития постковидного синдрома. Постоянные медицинские обследования позволяют динамически оценивать состояние пациента, корректировать план лечения и реабилитации в зависимости от состояния и привлекать специалистов различных направлений для комплексного восстановления.

В настоящее время применяется симптоматический или синдромно-патогенетический подход, основанный на данных об эффективности различных лечебных мероприятий в разные периоды мониторинга. Мультиорганные поражения после перенесенного COVID-19 требуют комплексного наблюдения и лечения, с участием терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов, педиатров, специалистов по лечебной физкультуре, физиотерапевтов, медицинских психологов и других специалистов мультидисциплинарных реабилитационных команд. Продолжительный мониторинг пациентов с коронавирусной инфекцией выявил необходимость индивидуализированного наблюдения, начиная с этапа стационарного лечения и продолжая в амбулаторных условиях. Такой подход позволяет своевременно выявлять осложнения, контролировать процесс восстановления и улучшать качество жизни пациентов после болезни. В ходе наблюдения были зафиксированы случаи повторной госпитализации пациентов после перенесённого заболевания, одной из частых причин которых была постинфекционная одышка. Все мероприятия по медицинской реабилитации включали ежедневный мониторинг

температуры тела. SaO_2 . SpO_2 . кашля. одышки. частоты сердечных сокращений. частоты дыхания и подвижности грудной клетки. Учитывая тяжесть состояния. проводились процедуры. направленные на снижение одышки. улучшение трахеобронхиального клиренса. тренировку мышц и поддержание уровня самообслуживания.

Среди наблюдаемых пациентов у 56 человек была выявлена постинфекционная одышка. Для них были проведены все необходимые реабилитационные процедуры с тщательным контролем состояния и выявлением противопоказаний. особенно со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Эти результаты показали необходимость разработки индивидуальных программ мониторинга и медицинской реабилитации (ИПМР) для оценки безопасности запланированных мероприятий. Такие программы включают не только меры по лечению постинфекционной одышки. но также первичную и вторичную профилактику тромбозов и тромбоэмболий. устранение клинических симптомов пневмонии. а также контроль и лечение нарушений функций сердца. головного мозга. почек и других органов.

Индивидуальный мониторинг играет ключевую роль в оптимальном восстановлении пациента и предотвращении осложнений. Поскольку каждый пациент имеет свои особенности. такие как сопутствующие заболевания и степень тяжести состояния. важно. чтобы мониторинг был адаптирован под конкретные потребности каждого пациента.

На амбулаторном этапе реабилитационные мероприятия после COVID-19 включают рекомендации для пациентов по постепенному увеличению физической активности. изменению образа жизни (отказ от курения. контроль массы тела. повышение уровня ежедневной физической активности. контроль артериального давления и уровня холестерина). сбалансированному питанию и психологической поддержке. Психологическая помощь может включать рациональную фармакотерапию по показаниям. консультации психолога. формирование позитивной

мотивации к выздоровлению и реабилитации. а также развитие коммуникативных навыков. Также рекомендуется проведение функциональных исследований лёгких (спирометрия. оценка диффузионной способности лёгких). кардиологического мониторинга (ЭКГ. ЭхоКГ. мониторинг артериального давления). поскольку COVID-19 может вызывать кардиологические осложнения (миокардит. аритмии). и компьютерной томографии при наличии респираторных симптомов для оценки состояния лёгких и выявления возможных остаточных изменений. Дополнительно следует проводить оценку когнитивных функций и мониторинг психологического состояния пациента.

По нашим наблюдениям. пациенты. перенесшие COVID-19 средней и тяжёлой степени. имели высокий риск долгосрочных осложнений. включая респираторные. кардиологические и неврологические нарушения. Также инфицирование штаммом Омикрон сопровождалось более высокой вероятностью развития артралгий. парестезий и гипергликемии. Эти симптомы указывают на потенциальное воздействие вируса на нервную систему. суставы и обмен веществ. Мониторинг состояния пациентов после инфекции. вызванной штаммом Омикрон. должен быть комплексным и индивидуализированным. с акцентом на динамику таких симптомов. как артралгии. парестезии и гипергликемия. Важно внедрять подходы. направленные как на медикаментозную коррекцию. так и на реабилитацию с помощью физических упражнений. диеты и психологической поддержки.

Высокий уровень воспалительных маркеров в остром периоде. таких как С-реактивный белок (СРБ > 151 мг/л) и нейтрофилы (> 65%). коррелировал с развитием постковидной одышки. поскольку они указывали на выраженное воспаление в организме. которое может привести к длительному инфекционному процессу в легких и развитию постковидной одышки. Поэтому таким пациентам важно организовать мониторинг. направленный на отслеживание воспалительных процессов и восстановление функции дыхательной системы. Ключевым аспектом является

индивидуализированный подход, включающий обследования и рекомендации по лечению и реабилитации. Пациентам с высокой вероятностью развития постковидной одышки следует постоянно проверять дыхательные функции и использовать пульсоксиметры для измерения уровня сатурации кислорода (SpO₂) в домашних условиях. Также необходимо контролировать уровень их активности и способность выполнять физические упражнения без появления одышки.

Индивидуализированный подход учитывает особенности каждого пациента, его исходное состояние здоровья, тяжесть перенесенной инфекции и сопутствующие заболевания, который позволяет оптимизировать диагностику, лечение и реабилитацию. Разработка персонализированной схемы наблюдения, учета факторов риска (возраст, хронические заболевания, перенесенные осложнения), гибкость в проведении лабораторных и инструментальных исследований в зависимости от состояния пациента.

Через 12 недель после выписки из стационара у 69% пациентов выявлены долгосрочные проявления, поэтому рекомендуется обязательный осмотр всех пациентов, особенно у кого были факторы риска. При осмотре важно оценить жалобы пациента с акцентом на симптомы, которые сохранились или появились новые. В дополнение к оценке симптомов следует провести лабораторные исследования, такие как общий анализ крови и определение маркеров воспаления (СРБ и показатель фибриногена). Компьютерная томография органов грудной клетки не включена в обязательные обследования в учреждениях третьего уровня здравоохранения (поликлиники, ГСВ) из-за высокой стоимости. Наши исследования выявили прямую корреляцию между маркерами воспаления и результатами КТ, что позволяет использовать данные маркеров воспаления для предварительной оценки состояния легочной ткани. Функциональные тесты проводятся параллельно с лабораторными исследованиями, чтобы более точно определить дальнейшее ведение пациентов. Если через 12 недель после выписки у пациента отсутствуют симптомы и патологические изменения по

результатам функциональных и лабораторных исследований. его можно снять с учета. В случае сохранения хотя бы одного симптома острого периода или появления новых симптомов рекомендуется продолжить наблюдение и провести консультации узких специалистов.

Пациенты, перенесшие COVID-19 с длительной постинфекционной одышкой (n=56), сталкивались с различными ограничениями в повседневной жизни. что существенно влияло на их качество жизни. Мы провели оценку качества жизни по шкале SF-36 (Short Form-36). Опросник SF-36 (Short Form-36 Health Survey) предназначен для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, и широко используется для изучения последствий различных заболеваний, включая коронавирусную инфекцию (COVID-19). Он состоит из 36 вопросов. охватывающих 8 шкал физического и психического здоровья:

1. Физическое функционирование (PF - Physical Functioning). Оценивает степень ограничения физической активности. например. ходьбы. подъема по лестнице.

2. Ролевое функционирование. обусловленное физическим состоянием (RP - Role-Physical). Оценивает. насколько физическое состояние мешает выполнению работы и повседневных дел.

3. Болевой синдром (BP - Bodily Pain). Измеряет уровень боли и ее влияние на активность.

4. Общее здоровье (GH - General Health). Общая оценка состояния здоровья и ожиданий относительно его изменения.

5. Жизнеспособность (VT - Vitality). Оценивает уровень энергии и усталости.

6. Социальное функционирование (SF - Social Functioning). Насколько физическое и психическое здоровье влияет на социальные контакты.

7. Ролевое функционирование. обусловленное эмоциональным состоянием (RE - Role-Emotional). Оценивает. насколько эмоциональные проблемы мешают выполнению повседневных задач.

8. Психическое здоровье (МН - Mental Health). Уровень тревожности. депрессии. позитивных эмоций.

Результаты SF-36 выражаются в баллах от 0 до 100, где 100 - лучшее состояние. Ниже приведена интерпретация:

- 80-100 → Высокое качество жизни. отличное здоровье.
- 60-79 → Умеренные ограничения. незначительное влияние болезни.
- 40-59 → Выраженные нарушения. значительное снижение качества жизни.
- Менее 40 → Существенные проблемы в данной сфере.

Таблица 5.3.1 - Показатели качества жизни пациентов после COVID-19 с длительной постинфекционной одышкой по шкале SF-36 (n=56)

Показатели	%
Физическое функционирование	40
Физическое ролевое функционирование	55
Болевой синдром	73
Общее здоровье	60
Жизненная активность	47
Социальное функционирование	56
Эмоциональное ролевое функционирование	69
Психическое здоровье	75

После перенесенной COVID-19 у наблюдаемых пациентов выявлено снижение показателей физического здоровья:

- Физического функционирования (PF) - из-за слабости. одышки и сниженной выносливости.
- Жизненная активность (VT) - быстрая утомляемость. постинфекционная астения.
- Общего здоровья (GH) - ощущение ухудшенного состояния здоровья.

Таким образом. пациенты с постинфекционной одышкой после COVID-19 испытывают значительное снижение качества жизни.

обусловленное физическими ограничениями. Для повышения уровня их жизни необходим комплексный подход, включающий медицинскую реабилитацию, психологическую поддержку и социальную адаптацию. Качество жизни пациентов с постинфекционной одышкой после коронавирусной инфекции значительно снижено. Ограничение физической активности, снижение ролевого функционирования и выраженное утомление приводят к утрате независимости и затрудняют выполнение повседневных обязанностей. Для улучшения качества жизни этих пациентов необходим комплексный подход, включающий медицинскую реабилитацию, психологическую поддержку и меры по социальной адаптации.

Заключение. Клинические проявления постковидного синдрома характеризовались 3 категориями: 1) сохраняющиеся и, даже, усиливающиеся распространенные симптомы острого COVID-19, к ним относятся астенический синдром (69.04%), неврологические расстройства (55.9%) и респираторный синдром (56.3%); 2) менее выраженные симптомы острого COVID-19, но оказавшиеся значимыми в постковидном периоде, к ним относятся: гастроинтестинальный синдром (36.1%), психические расстройства (28.1%) и кардиоваскулярный синдром (26.6%); 3) вновь появившиеся клинические симптомы в постковидном периоде: развитие метаболического синдрома (19.4%), артралгии, потливость, аллергические реакции, парестезии рук и ног, появление перхоти (16.6%).

Средний возраст больных с постковидным синдромом варьировал от 34 лет до 64 лет, женщины были чаще подвержены развитию последствий COVID-19 (56%), но внутри группы преобладают женщины без постковидного синдрома (65%), тогда как у мужчин отмечено доминирование частоты отдаленных последствий (44% и 35%, соответственно). При штамме Омикрон у больных в 2 раза чаще развивался постковидный синдром. Степень тяжести заболевания и клинические симптомы острой фазы оказали прямое влияние на возникновение постковидного синдрома. У больных с тяжелой пневмонией и обширным

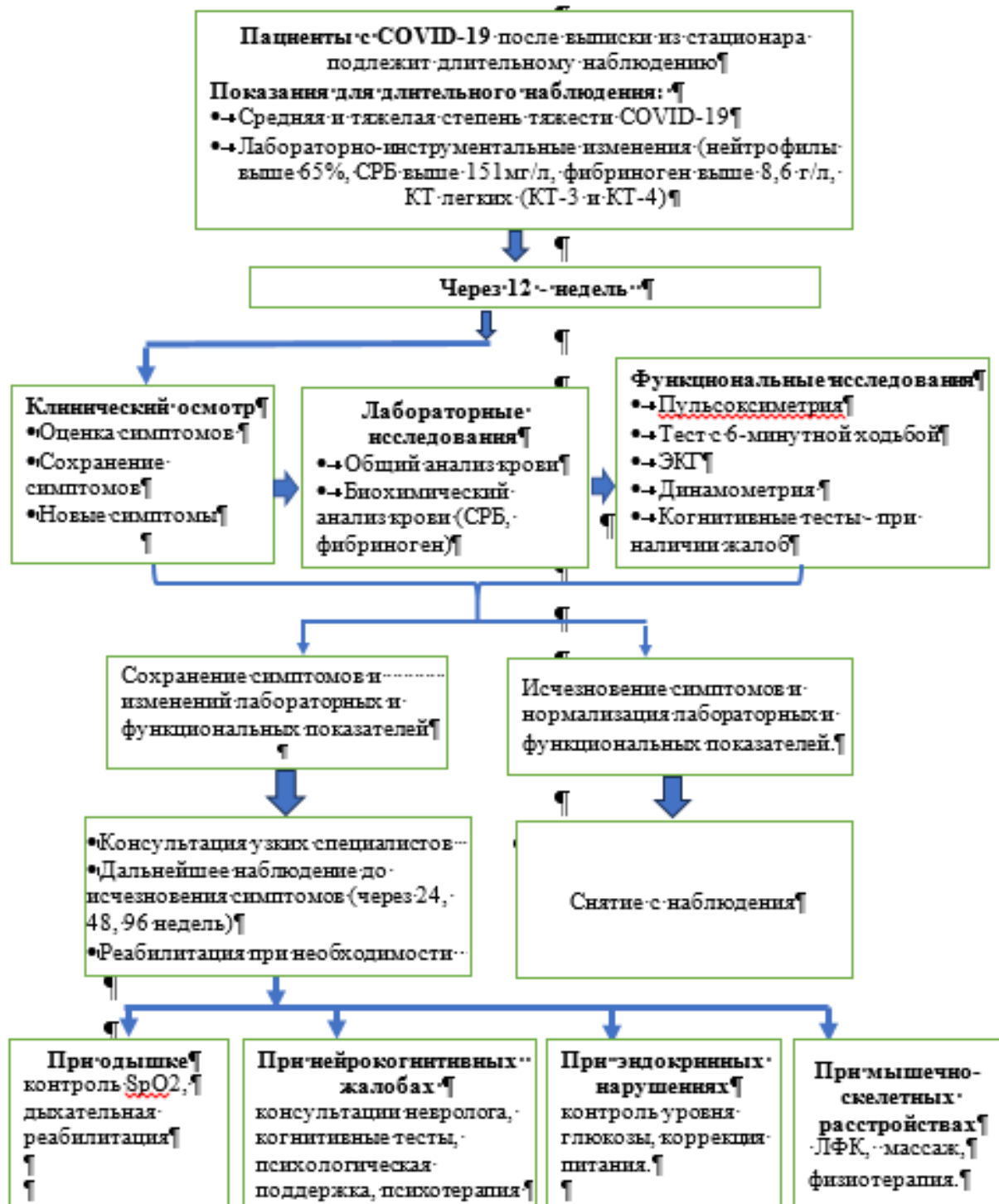


Рисунок 5.3.1. - Алгоритм индивидуализированного плана наблюдения

объемом поражения легких (КТ-3 и КТ-4). сопровождавшиеся высоким показателем воспаления (СРБ). чаще приводили к отдаленным последствиям. По наши данным. самолечение с ранним использованием антибиотиков и кортикостероидов. оказало влияние на формирование долгосрочных последствий в большинстве случаев (70.1% и 78%. соответственно).

Из долгосрочных последствий. влиявших на качество жизни. нами установлено наличие одышки. которая явилась частой причиной для повторной госпитализации. У больных с одышкой установлена статистически значимая роль исходного уровня воспалительных маркеров по результатам периферических нейтрофилов ($p=0.022$). фибриногена ($p=0.033$). СРБ ($p=0.032$) и КТ-легких ($p=0.009$). Статистические данные демонстрируют связь постинфекционной одышки с показателями СРБ. фибриногена. лейкоцитов. что имело прямую корреляцию с результатами КТ-легких.

По результатам многофакторного регрессионного анализа предикторами. влияющими на длительное сохранение одышки. являются мужской пол ($t=0.002$). возраст старше 65 лет ($t=0.0013$). тяжелая степень течения острого COVID-19 ($t=0.03$) и поражения легких КТ-3 и 4 ($t=0.7$).

Пациенты. страдающие постинфекционной одышкой после COVID-19. сталкиваются со значительным ухудшением качества жизни. обусловленным физическими ограничениями. Снижение уровня физической активности. ограничение ролевого функционирования и выраженная утомляемость приводят к потере самостоятельности и затрудняют выполнение повседневных задач. Для повышения качества их жизни требуется комплексный подход. включающий медицинскую реабилитацию. психологическую поддержку и социальную адаптацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По ранжированию к категории очень частым ($>60\%$) клиническим проявлениям COVID-19 отнесены интоксикационный и респираторный синдромы, причем у пациентов старше 65 лет присутствовали признаки дыхательной недостаточности, и наоборот, редкими (20-40%) оказались anosmia и дисгевзия. Тяжелое течение заболевания встречалось у лиц старше 50 лет с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, ХОБЛ и их сочетанием ($p=0.001$).

2. При SARS-CoV-2 штамме линии В превалирование легкой степени заболевания определяла схожесть с другими ОРВИ, а при штамме Омикрон тяжесть инфекции обуславливалась выраженностью респираторного и неврологического синдромов (<0.001). В случаях тяжелого течения заболевания с обширным объемом поражением легких (КТ-3 и КТ-4), установлена прямая корреляционная связь с маркерами воспаления (СРБ ($r=0,78$) и прокальцитонином ($r=0,58$)) и слабая с показателями коагулограммы (D-димер ($r=0,16$)), что отражало тяжесть системной воспалительной реакции бактериального генеза.

3. После COVID-19 долгосрочные последствия наблюдались в 69% случаев, причем при SARS-CoV-2 штамме Омикрон встречались в два раза чаще. Значимыми клиническими проявлениями стали как сохранение признаков острой инфекции COVID-19, так и появление новых симптомов. Длительный мониторинг состояния пациентов выявил тенденцию к постепенному исчезновению симптомов, так, на 24-й неделе жалобы сохранялись в 29,2% случаев, на 48-й неделе - в 17,8%, а на 96-й неделе - в 16,1% случаев, при этом постинфекционная одышка сохранялась ведущей жалобой пациентов.

4. Пациенты с предикторами постинфекционной одышки такими, как мужской пол, повышенные исходные уровни нейтрофилов (выше 65%), фибриногена (более 8.6 г/л), С-реактивного белка (151 мг/л и выше) и тяжелое поражение легких (КТ-3 и КТ-4), имели снижение показателей физического здоровья, требующие длительного наблюдения для своевременного выявления долгосрочных последствий, минимизации рисков осложнений и повышения качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учреждениям стационарной помощи рекомендуется:

- для клинической диагностики коронавирусной инфекции и улучшения лечения учитывать категории симптомов: «очень частые >60%»: повышение температуры тела, общая слабость, сухой кашель, боль в горле при глотании и миалгии; «частые 40%-60%»: головная боль, потливость, одышка, боль в грудной клетке; «редкие 20%-40%»: озноб, тошнота, аносмия, агевзия; «очень редкие <20%»: заложенность носа и диарея;

- для своевременного выявления тяжелой системной воспалительной реакции и риска тромбообразования при коронавирусной инфекции необходимо учитывать следующие предикторы: лейкоцитоз с нейтрофилезом с одновременной лимфопенией, повышение уровней С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ), увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровня D-димера и фибриногена в сопоставлении со степенью тяжести заболевания и данными КТ легких.

2. Учреждениям первичной медико-санитарной помощи рекомендуется:

- для своевременной диагностики “долгосрочных проявлений” проводить тщательный длительный мониторинг предикторов таких, как кашель, одышка и боль в грудной клетке, особенно у пациентов старше 60 лет после COVID-19;

- пациентам с предикторами постинфекционной одышки такими, как мужской пол, повышенные исходные уровни нейтрофилов (выше 65%), фибриногена (более 8.6 г/л), С-реактивного белка (151 мг/л и выше) и тяжелым поражением легких (КТ-3 и КТ-4), организовать длительное наблюдение с консультацией узких специалистов и подключением реабилитационных мероприятий;

- использовать алгоритм индивидуализированного плана наблюдения пациентов после COVID-19 своевременного выявления долгосрочных последствий, минимизации рисков осложнений и повышения качества жизни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / С. О. Зотов, В. Н. Антонов, М. В. Осиков, Г. Л. Игнатова // Южно-Уральский медицинский журнал. - 2021. - № 1. - С. 19-31.
2. Цитокиновый шторм при COVID-19 [Текст] / С. А. Костюк, В. В. Смирский, Ю. Л. Горбич и др. // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. - 2021. - №1. - С. 41-52.
3. COVID-19. Этиология. патогенез. диагностика и лечение [Текст] / В. П. Баклаушев, С. В. Кулемзин, А. А. Горчаков и др. // Клиническая практика. - 2020. - Т. 11. №1. - С. 7-20. - DOI: 10.17816/clinpract26339.
4. **Majumder, J.** Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 [Text] / J. Majumder, T. Minko // AAPS J. - 2021. - Vol. 23, № 1. - P. 14. DOI: 10.1208/s12248-020-00532-2.
5. **Биличенко, Т. Н.** Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор данных [Текст] / Т. Н. Биличенко // Академия медицины и спорта. - 2020. - Т. 1, № 2. - С. 14-20.
6. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) [Текст] / М. Ю. Щелканов, А. Ю. Попова, В. Г. Дедков и др. // Инфекция и иммунитет. - 2020. - Т. 10, № 2. - С. 221-246.
7. **Болдырева, М. Н.** Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций [Текст] / М. Н. Болдырева // Иммунология. - 2020. - Т. 41, №3. - С. 197-205.
8. Эпидемиология. клиника. диагностика. оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии [Текст] / В. В. Рассохин, А. В. Самарина, Н. А. Беляков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2020. - Т. 12. №2. - С. 7-30.

9. Беляков, Н. А. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса. патогенез. клинические проявления [Текст] / Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. Б. Ястребова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2020. - Т. 12. №1. - С. 7-15.
10. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Text] / S. Umakanthan, P. Sahu, A. V. Ranade, et al. // Postgrad. Med. J. - 2020. - Vol. 96. №1142. - P. 753-758.
11. Biological. clinical and epidemiological features of COVID-19. SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2 [Text] / X. Y. Zhang, H. J. Huang, D. L. Zhuang, et al. // Infect. Dis. Poverty. - 2020. - Vol. 9, N 1. - P. 99. - doi: 10.1186/s40249-020-00691-6
12. **Синицын, Б. Ф.** К механизму и путям передачи COVID-19 [Текст] / Б. Ф. Синицын, Н. Н. Каладзе // Вестник физиотерапии и курортологии. - 2021. - №2. - С. 66-69.
13. **Sharma, A. Lal** COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution. Transmission. Detection. Control and Prevention [Text] / A. Sharma, Farouk I. Ahmad, S. K. Lal // Viruses. - 2021. - Vol. 13. №2. - P. 202. doi: 10.3390/v13020202
14. Абдимомунова, Б. Т. Таажы илдетинин ковид-19 пайда болуу мүмкүнчүлүк себептери (адабияттардын негизиндеги анализдер) [Текст] / Б. Т. Абдимомунова // Вестник Ошского государственного университета. - 2020. - №2-5. - С. 22-37.
15. COVID-19: A Global Challenge with Old History. Epidemiology and Progress So Far [Text] / M. Khan, S. F. Adil, H. Z. Alkhathlan, et al. // Molecules. - 2020. - Vol. 26, N 1. - P. 39. doi: 10.3390/molecules26010039
16. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern [Text] / C. Contini, M. Di Nuzzo, N. Barp, et al. // J. Infect. Dev. Ctries. - 2020. – Vol. 14, N 3. – P. 254-264.
17. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 48. - Geneva: WHO, 2020. – Режим доступа:

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf>.

18. **Allam, Z.** The Second 50 days: A Detailed Chronological Timeline and Extensive Review of Literature Documenting the COVID-19 Pandemic From Day 50 to Day 100 [Text] / Z. Allam // Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications. - 2020. - P. 9-39. - DOI: 10.1016/B978-0-12-824313-8.00002-4. - Epub 2020 Jul 24. - PMCID: PMC7378498.
19. ВОЗ. Отчет о ситуации с новым коронавирусом (2019-nCoV) - 3. - 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf>.
20. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name: COVID-19 [Text] / // The New York Times. - 2020. – Режим доступа: <https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html>.
21. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances. Prevention. and Treatment [Text] / W. I. Yan, Y. Shin, Y. X. Pang, Y. Meng // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2020. - Vol. 17, . № 7. P. 23.
22. **Лукашев, А. Н.** COVID-19: год вместе [Текст] / А. Н. Лукашев // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 1. С. 5-12. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12.
23. COVID-19 pandemic and mortality in nursing homes across USA and Europe up to October 2021 [Text] / U. L. Aalto, K. H. Pitkälä, K. Andersen-Ranberg et al. // Eur. Geriatr. Med. 2022. V. 13. № 3. P. 705-709. DOI: 10.1007/s41999-022-00637-1. PMID: 35299261; PMCID: PMC8929245.
24. COVID-19: Новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения [Текст] / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, Е. А. Бурляева и др. // Вопросы питания. 2020. Т. 89. № 3. С. 6-13. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10024.
25. Метод прогнозирования параметров эпидемического процесса. вызванного COVID-19 [Текст] / В. В. Бояринцев, Р. С. Пальмин,

- С. А. Пальмин, С. Ф. Перцев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2020. - № 2. - С. 14-21.
26. Surveillance Metrics of SARS-CoV-2 Transmission in Central Asia: Longitudinal Trend Analysis [Text] / L. A. Post, E. T. Benishay, C. B. Moss, et al. // J. Med. Internet Res. - 2021. - Vol. 23, N 2. - С. e25799. doi: 10.2196/25799
27. Epidemiological Features of COVID-19 in Northwest Russia in 2021 [Text] / A. Gladkikh, V. Dedkov, A. Sharova, et al. // Viruses. - 2022. – Vol. 14, N 5. doi: 10.3390/v14050931. Erratum in: Viruses. - 2023. – Vol. 15, N 5. - P. 1190. DOI: 10.3390/v15051190
28. COVID-19 seroconversion in the aircrew from Turkey [Text] / M. S. Islamoglu, M. Cengiz, B. U. Borku, et al. // Travel Med. Infect. Dis. 2021. – Vol. 44. - P. 102190. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102190.
29. **Maukayeva, S.** Epidemiologic character of COVID-19 in Kazakhstan: A preliminary report [Text] / S. Maukayeva, S. Karimova // North Clin. Istanb. 2020. – Vol. 7, N 3. - P. 210-213.
30. Khan COVID-19 in Pakistan: A national analysis of five pandemic waves [Text] / T. Ahmad, M. Abdullah, A. Mueed, et al. // PLoS One. - 2023. – Vol. 18, N 12. - P. e0281326. doi: 10.1371/journal.pone.0281326
31. **Абдиразаков, Н. А.** Ретроспективные данные по заболеваемости COVID-19 общего населения и медицинских работников [Текст] / Н. А. Абдиразаков, Д. А. Байызбекова, Э. Б. Аманбеков // Здоровоохранение Кыргызстана. - 2023. - № 1. - С. 104-109.
32. Эпидемиологические особенности заболеваемости covid-19 в Жалал-Абадской области Киргизской Республики [Текст] / Н. М. Темиров. В. Н. Темирова. Б. Т. Абдимомунова и др. // Санитарный врач. – Москва, 2021. - № 12. - С.38-46.
33. **Нуридинова, Ж. Н.** Популяционный иммунитет к вирусу SARS-COV-2 среди населения Кыргызской Республики. [Текст] / Ж. Н. Нуридинова,

- З. Ш. Нурматов, Т. Э. Кучук // Здравоохранение Кыргызстана. - 2023. - № 1. - С.21-28.
34. Диагностика и лечение COVID-19 на первичном уровне здравоохранения [Текст] / Н. Н. Бримкулов, Э. Т. Астанова, Г. Ж. Бекиева, Токторбаева А. Н. // Медицина Кыргызстана. 2020. № 3. С. 26-34.
35. Анализ причинно-следственных связей инфицирования медицинских работников COVID-19 в Кыргызстане до мая 2020 г. [Текст] / У. С. Асыранова, Д. А. Байызбекова, Н. О. Соромбаева, Кравцов А. А. , Джумалиева Ч. К. , Дооронбекова А. Вопросы устойчивого развития общества. 2021. № 11. С. 712-719.
36. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. [Текст] / Е. В. Боева, Н. А. Беяков. О. Е. Симакина и др. // Инфекция и иммунитет. 2022. - Т. 12. № 6. - С. 1029-1039.
37. **Болдырева, М. Н.** Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций [Текст] / М. Н. Болдырева. // Иммунология. 2020. - Т.41. №3. - С. 197-205.
38. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии [Текст] / [Текст] / А. А. Соминина, Д. М. Даниленко, К. А. Столяров. Л. С. Карпова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. - Т. 20. № 4. - С.28-39
39. COVID-19: Current knowledge in clinical features. immunological responses. and vaccine development [Text] / R.Singh. Kang A. Luo X. Jeyanathan M. // The FASEB Journal. 2021. Vol.35(3). P.1-23.
40. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 [Text] / Struyf T., Deeks JJ. Dinnes J. Takwoingi Y. [Text] / // Cochrane Database Syst Rev. 2021. - 2(2). - CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub2

41. Диарея. ассоциированная с COVID-19 [Текст] / А. М. Щикота, И. В. Погонченкова, Е. А. Турова, А. В. Стародубова, Носова Н. В. // Вопросы питания. 2021. Т. 90. № 6. С. 18-30.
42. Поражения желудочно-кишечного тракта при различных вариантах течения COVID-19 у детей [Текст] / Карпович. Г. С., И. В. Куимова. А. Е. Шестаков И. Я. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. - № 6 (190). - С. 18-28.
43. Эсеналиева, Ж. А. Клинико-лабораторная характеристика пациентов COVID-19 в Ошской области Кыргызстана [Текст] / , Н. Н. Бримкулов, Ш. А. Сулайманов // Здравоохранение Кыргызстана. 2022. № 1. С. 39-45.
44. Giri M. Clinical features. comorbidities. complications and treatment options in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis [Text] / Giri M. Puri A. Wang T. Guo S. // Nurs Open. 2021 May;8(3):1077-1088. doi: 10.1002/nop2.718. Epub 2020 Nov 27. PMID: 34482663; PMCID: PMC7753719.
45. Мамытова, Э. М. Патофизиологические и клинические аспекты поражения нервной системы при COVID- 19 [Текст] / Мамытова. Э. М. // Здравоохранение Кыргызстана. 2021. - № 3. - С. 8-15.7.
46. Закиров. Д. Р. Поражения нервной системы на разных стадиях течения COVID-19 у коморбидных пациентов. [Текст] / Закиров. Д. Р., О. Л. Арымкина // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. - № 1 (51). - С. 58-66. DOI 10.34822/2304-9448- 2022-1-58-66.
47. Elrobaa. I. H. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations [Текст] / New K. J. // Frontiers in Public Health. 2021. - Vol. 9. - P. 1-26
48. Huang. C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China [Text] / Wang Y. Li X. et al. [Text] / // Lancet. 2020. 395: P. 497- 506.
49. Younis NK. Zareef RO. Maktabi MAN. Mahfouz R. The Era of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Review on Dynamics. Clinical

- Symptoms and Complications. Diagnosis. and Treatment [Text] // Genet Test Mol Biomarkers. 2021 Feb;25(2):85-101. doi: 10.1089/gtmb.2020.0227.
50. COVID-19: этиология. клиника. лечение [Текст] / Щелканов М. Ю., Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова, И. С. Кружкова, В. В. Малеев // Инфекция и иммунитет 2020. Т. 10. № 3. С. 421-445
51. Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелым течением инфекции COVID-19 [Текст] / Буйневич И. В., Д. Ю. Рузанов, Е. И. Давидовская, Майсеенко В. И., Сверж Ж. Е., Кучун Е. А., Шкурко И. Г., Бочарова О. П., Богуш Л. С. // Рецепт. 2020.Т.23. №5. С. 643-647.
52. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии. вызванной новым коронавирусом COVID-19 [Текст] / Лутфарахманов И. И., Е. Ю. Сырчин, П. И. Миронов, и др. //Медицинский Вестник Башкортостана.2020.Т.15.№ 3 (87).С.22-27
53. Ambrosino. P. COVID-19 and post-acute COVID-19 syndrome: from pathophysiology to novel translational applications [Text] / Lanzillo A., M. Maniscalco // Biomedicines. 2022. - Vol. 10. No 47.P.1-4
54. Щербак С. Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 [Текст] / Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин // Физическая и реабилитационная медицина. медицинская реабилитация. 2022. - Т.4(1). - С.14-36.
55. Бондаренко. А. Л. Анализ летальности при COVID-19. [Текст] / М. А. Данилова, Е. Г. Кузнецова, А. А. Потапова, Ежова О. А. // Журнал Инфектологии. 2021.- Т.13. № 2 S1.- С 22-25
56. Турсунов. Р. А. Анализ летальных случаев при первой волне новой коронавирусной инфекции COVID-19 [Текст] / Д. А. Олимов. Г. М. Ходжамурадов // Инфекционные болезни: новости. мнения. обучение. 2021. - Т. 10. №3 (38). - С.33-40
57. Chen. R. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus Disease 2019 from a nationwide analysis in China [Text] / Liang

- W. Jiang M. et al. // Chest. 2020. - Vol.158(1). - P.97-105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010
58. Zheng Z. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis [Text] / Peng F. Xu B. et al. // J Infect. 2020. Vol.2. - P. 16-25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
59. Zhang. J. J. Risk and Protective Factors for COVID-19 morbidity. severity. and mortality [Text] / Dong X. Liu GH. Gao YD. // Clinical Review Allergy Immunology. 2023. Vol.64(1). P.90-107.
60. Амиров. Н. Б. Постковидный синдром: мультисистемные "дефициты" [Текст] / Э. И Давлетшина. А. Г. Васильева. Р.Г Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. 2021. - №6. - С.94-104.
61. Воробьев. П. А. Постковидный синдром: образ болезни. концепция патогенеза и классификация [Текст] / А. П. Воробьев. Л. С. Краснова [// Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. - №5-6. - С.3-10
62. Ayoubkhani. D. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study [Text] / Khunti K. Nafilyan V. Maddox T. Humberstone B. et al. // BMJ. 2021 Mar 31;372:n693.
63. Асфандиярова Н. С. Постковидный синдром. Клиническая медицина. 2021. - Т.99(7-8). С.429-435.
64. Nalbandian A., Post-acute COVID-19 syndrome [Text] / Sehgal K., Gupta A., M. V. Madhavan et al. // Nat. Med. 2021. - Vol.27. P.601-615
65. Организационная модель оказания медицинской помощи при постковидном синдроме [Текст] / Шикина И. Б. , С. И. Шляфер, Л. А. Сопрун, Н. Ю. Гаврилова, Акулин И. М. // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" 2022. № 4. С.787-803
66. The Potential Role of Viral Persistence in the Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC) [Text] / Lupi L. Vitiello A. Parolin C. Calistri A. Garzino-Demo A. // Pathogens. 2024 May 8;13(5):388. doi: 10.3390/pathogens13050388. PMID: 38787240; PMCID: PMC11123686

67. Peluso MJ. Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. [Text] / Peluso MJ. // Trends Immunol (2022) 43(4):268-70. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008
68. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery [Text] / Gameil MA. Marzouk RE. Elsebaie AH. Rozaik SE. // Egypt Liver J. 2021;11(1):1-8. doi: 10.1186/s43066-021-00144-1.
69. Краснова Постковидный синдром: образ болезни. концепция патогенеза и классификация [Текст] / Воробьев П. А. , А. П. Воробьев, Л. С. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021 №5-6. С.3-10
70. Белов. Г. В. Главная задача на завтра - реабилитация пациентов. перенесших COVID-19 [Текст] /А. К. Махмадиев. Л. К. Батырбекова. М. О. Нарбеков [Текст] / // Медицина Кыргызстана. 2020. № 3. С. 8-14.
71. Гусакова. Е. В. Комплексная реабилитация пациентов после перенесенного COVID-19. [Текст] /Г. А. Ткаченко [Текст] / // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021. - № 2. - С. 57-60.
72. Aguila. E. J. T. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: impact on nutrition practices [Text] /I. H. Y. Cua, J. A. C. Fontanilla, Yabut V. L. M., Causing M. F. P. [Текст] / // Nutr. Clin. Pract. 2020. Vol. 35. N 5. P. 800-805.
73. Кучеренко. Н. Г. Клиника и семиотика поражения органов пищеварения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [Текст] / А. К. Ратникова. В. Б. Гриневич. Е. И. Ткаченко. Ю. А. Кравчук // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. - №2. (186). - С.20-26.
74. Краснова. Е. И. Острый гастроэнтерит при новой коронавирусной инфекции у жителей Новосибирска [Текст] / Проворова В. В., Хохлова Н. И., Бородина Е. В. И др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. - Т. 190. № 6. - С. 12-17.
75. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии [Текст]

- / Ардатская М. Д. , Л. И. Буторова, М. А. Калашникова, Н. Р. Нугаева, Овчинников Ю. В. , Ойноткинова О. Ш. , Павлов А. И. , Плавник Р. Г. , Саютина Е. В. , Топчий Т. Б. , Трунова О. Н. // Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 923-931. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.201020
76. Plut S. Hanzel J. Gavric A. COVID-19-associated colitis // *Gastrointest Endosc.* 2023 Jul;98(1):130-131. doi: 10.1016/j.gie.2023.01.046
 77. Schmulson M. Dávalos MF. Berumen J. Beware: Gastrointestinal symptoms can be a manifestation of COVID-19 // *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2020 Jul-Sep;85(3):282-287. doi: 10.1016/j.rgm.2020.04.001. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32376072; PMCID: PMC7158807.
 78. Economic evaluation of laboratory diagnostic test types in COVID-19 epidemic: A systematic review [Text] / Dolatshahi Z., Nargesi S., Sadeghifar J. и др. // *Int. J. Surg.* 2022. V. 105. P. 106820. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106820. PMID: 35987335; PMCID: PMC9384461.
 79. Imamura и др. Improved protocol for Bst polymerase and reverse transcriptase production and application to a point-of-care diagnostics system [Text] / Souza L. R. , I. E. P. D. Silva, G. Celis-Silva, B. W. Raddatz, L. M. // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* 2023. V. 248. № 19. P. 1671-1683. DOI: 10.1177/15353702231215815. PMID: 38088106; PMCID: PMC10723028.
 80. Multicenter study evaluating one multiplex RT-PCR assay to detect SARS-CoV-2, influenza A/B, and respiratory syncytia virus using the LabTurbo AIO open platform: epidemiological features, automated sample-to-result, and high-throughput testing [Text] / H. Y. Chung, M. J. Jian, C. K. Chang, J. C. Lin и др. // *Aging (Albany NY).* 2021. V. 13. № 23. P. 24931-24942. DOI: 10.18632/aging.203761. PMID: 34897035; PMCID: PMC8714143.
 81. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 [Text] / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. // *Lancet Haematol.* - 2020. – Vol. 7, N 6. P. e438-e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9

82. Hemostasis profile in COVID-19 infection [Text] / F. B. Duarte, R. P. G. Machado, R. P. G. Lemes et. al. // Rev. Assoc. Med Bras. - 2020. – Vol. 66, N 5. - P. 571-572.
83. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) [Text] / Salamanna F. Maglio M. Landini MP. Fini M. // Platelets. 2020. V.31(5). P.627-632. doi: 10.1080/09537104.2020.1762852. Epub 2020 May 13. PMID: 32397915.
84. Goeijenbier M. van Wissen M. van de Weg C.et.all. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding [Text] / . // J Med Virol. 2012 V. 84(10). P. 1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354. PMID: 22930518; PMCID: PMC7166625.
85. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients [Text] / Obi AT. Tignanelli CJ. Jacobs BN. Arya S. et. al. // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019. V. 7(3). P. 317-324. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010.
86. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients Receiving Thromboprophylaxis [Text] / Huang J. Martinez J. Diaz D. Wolowich WR. // J Hematol. 2022. V. 11(5). P.167-175. doi: 10.14740/jh1036.
87. Anticoagulant therapy in COVID-19: A narrative review [Text] / Mohseni Afshar Z. Tavakoli Pirzaman A. et. al. // Clin Transl Sci. 2023.V.16(9). P.1510-1525. doi: 10.1111/cts.13569.
88. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? [Текст] / П. А. Давтян, Р. М. Гумеров, Ш. З. Загидуллин и др. // Российский кардиологический журнал. - 2021. - Т. 26 (4S). - С.4652.
89. Эрлих А. Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19 [Текст] / А. Д. Эрлих // Атеротромбоз. – 2021 .- № 1 С.58-66.

90. Kangro K. Wolberg AS. Flick MJ. Fibrinogen. Fibrin. and Fibrin Degradation Products in COVID-19 [Text] / // Curr Drug Targets. 2022. V.23(17). P. 1593-1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900.
91. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы [Текст] / Буланов А. Ю., Симарова И. Б., Буланова Е. Л., Синявкин Д. О., Феклистов А. Ю., Работинский С. Е., Катрыш С. А. // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. - 2020. - № 4. - С.42-47
92. Prognostic parameters of in-hospital mortality in COVID-19 patients-An Italian experience [Text] / Ruscica M. Macchi C. Iodice S. Tersalvi G. et.al. // Eur J Clin Invest. 2021. V.51(9). P.13629. doi: 10.1111/eci.13629.
93. Лутфарахманов. И. И. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии. вызванной новым коронавирусом COVID-19 [Текст] / Е. Ю. Сырчин. П. И. Миронов. А. А. Гражданкин и соавт. // Медицинский Вестник Башкортостана. 2020. - Т.15.№ 3 (87). - С.22-27
94. Яцков И. А. Липополисахарид и ОРДС. вызванный новой коронавирусной инфекцией: гипотезы и факты [Текст] / В. А. Белоглазов. Э. И. Ряпова // Медицинская иммунология. 2022. - Т. 24.№1. - С. 7-18
95. Afrin. L. B. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome [Text] / Weinstock L. B. , Molderings G. J. // International Journal of Infectious Diseases. 2020. - Vol. 100. - P. 327-332.
96. Анисенкова. А. Ю. Цитокиновый шторм при COVID-19 (Научный Обзор) [Текст] / Д. А. Вологжанин. А. С. Голота. Т. А. Камилова. и соавт. // Профилактическая и клиническая медицина.2021. - № 1 (78). - С.89-95
97. Арсентьева. Н. А. Цитокины в плазме крови пациентов COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления [Текст] / Н. Е.

- Любимова. О. К. Бацунов. З. Р. Коробова и соавт. // Медицинская иммунология. 2021. - Т. 23. №2. - С. 311-326.
98. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19 [Text] / Zheng Y. Liu X. Le W. Xie L.et.al. // Protein Cell. 2020 V.11(10). P.740-770. doi: 10.1007/s13238-020-00762-2
99. Chams. N. COVID-19: A Multidisciplinary Review. Front Public Health [Text] / Chams S. Badran R. Shams A. et al. // Frontiers in Public Health. 2020. Vol. 8:383. - P.1-22.
100. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins. and approaches to clinical care and rehabilitation [Text] / Singh SJ. Baldwin MM. Daynes E. et.al. // Lancet Respir Med. 2023. V.11(8). P.709-725. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00159-5.
101. Becker. R. C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy [Text] / Becker. R. C. // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020. - Vol. 50. No 1. P. 54-67.
102. Йокота Ш. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». // Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии
103. Левченко К. В. Вирусно-бактериальная пневмония при COVID-19: клиничко-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей [Текст] / В. Н. Бондаренко, В. М. Мицура, Д. В. Тапальский // Проблемы здоровья и экологии. 2023. - №20(2). - С.27-34.
104. Айтбаев. К. А. Фиброз легких у перенесших COVID-19: ингибиторы гистоновых деацетилаз как перспективная терапевтическая стратегия [Текст] / И. Т. Муркамилов, Ж. А. Муркамилова, В. В. Фомин и соавт. Вопросы биологической. медицинской и фармацевтической химии. 2021. - №24(8). - С.3–12.

105. **Чучалин, А. Г.** Фиброз легких у пациентов, перенесших COVID-19 [Текст] / **А. Г. Чучалин** // Терапевтический архив. - 2022. - № 94 (11). - С. 1333-1339.
106. **George, P. M.** Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy [Text] / **P. M. George, A. U. Wells, R. G. Jenkins** // Lancet Respir Med. - 2020. - Vol. 8, N 8. - P. 807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
107. **Hu, B.** The cytokine storm and COVID-19 [Text] / **B. Hu, S. Huang, L. Yin** // J. Med. Virol. - 2021. - Vol. 93, N 1. - P. 250-256. doi: 10.1002/jmv.26232
108. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy [Text] / **C. Zanza, T. Romenskaya, A. C. Manetti, et al.** // Medicina (Kaunas). - 2022. - Vol. 58, N 2:144. doi: 10.3390/medicina58020144.
109. Полипрагмация при лечении стационарных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [Текст] / **В. И. Петров, А. Ю. Рязанова, Н. С. Привальцева, Д. А. Некрасов** // Фармация и фармакология. - 2022. - Т. 10, № 3. - С. 267-277. doi: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277
110. **Chilamakuri, R.** COVID-19: Characteristics and Therapeutics [Text] / **R. Chilamakuri, S. Agarwal** // Cells. - 2021. - Vol. 10, N 2:206. doi: 10.3390/cells10020206
111. What is polypharmacy? A systematic review of definitions [Text] / **N. Masnoon, S. Shakib, L. Kalisch-Ellett, et al.** // BMC Geriatrics. - 2017. - Vol. 17: 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
112. Polypharmacology of ambroxol in the treatment of COVID-19 [Text] / **Z. Wang, M. Yang, X. Chen, et al.** // Bioscience Reports. - 2023. - Vol. 43, N 2. - P. BSR20221927. doi: 10.1042/BSR20221927
113. COVID-19 therapeutics [Text] / **D. Focosi, M. Franchini, F. Maggi, S. Shoham** // Clinical Microbiology Reviews. - 2024. - Vol. 37, N 2. - P. e0011923. doi: 10.1128/cmr.00119-23

114. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ сообщает о широком распространении чрезмерного использования антибиотиков у пациентов, госпитализированных с COVID-19 [Электронный ресурс]. - 2024. - 26 апреля. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19> (дата обращения: 06.11.2024).
115. The development of COVID-19 treatment [Text] / Y.Yuan, B. Jiao, L. Qu, et al. // *Frontiers in Immunology*. - 2023. - Vol. 14. - P. 1125246. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246
116. **Идрисова, Б. Ю.** Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 [Текст] / Б. Ю. Идрисова // *Вестник новых медицинских технологий. (электронное издание)*. - 2021. - № 3. - Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-patsientov-s-covid-19> (дата обращения: 06.11.2024).
117. **Iloanusi, S.** Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review [Text] / S. Iloanusi, O. Mgbere, E. J. Essien // *Journal of the American Pharmacists Association* (2003). - 2021. - Vol. 61. No. 5. - P. e14-e25. doi: 10.1016/j.japh.2021.05.006
118. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review [Text] / T. R. Fried, J. O’Leary, V. Towle, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society*. - 2014. - Vol. 62, N 12. - P. 2261-2272.
119. Polypharmacy as a prognostic factor in older patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with anti-PD-1/PD-L1 antibody-based immunotherapy [Text] / T. Hakozaiki, Y. Hosomi, A. Shimizu, et al. // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. - 2020. - Vol. 146, N 10. - P. 2659-2668.
120. Polypharmacy. drug-drug interactions. and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection

- [Text] / M. Greene, M. A. Steinman, I. R. McNicholl, V. Valcour // Journal of the American Geriatrics Society. - 2014. - Vol. 62, N 3. - P. 447-453.
121. COVID-SAFER: deprescribing guidance for hydroxychloroquine drug interactions in older adults [Text] / S. B. Ross, M. G. Wilson, L. Papillon-Ferland, et al. // Journal of the American Geriatrics Society. - 2020. - Vol. 68, N 8. - P. 1636-1646.
122. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing [Text] / I. A. Scott, S. N. Hilmer, E. Reeve, et al. // JAMA Internal Medicine. - 2015. - Vol. 175, N 5. - P. 827-834.
123. COVID-19 and multiorgan response [Text] / S. Zaim, J. H. Chong, V. Sankaranarayanan, A. Harky // Current Problems in Cardiology. - 2020. - Vol. 45, N 8. - P. 100618.
124. Condition WHOCCDWGoP-c-. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus [Text] / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall, et al. // The Lancet Infectious Diseases. - 2022. - Vol. 22, N 4. - P. e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
125. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review [Text] / C. Chen, S. R. Haupt, L. Zimmermann, et al. // Journal of Infectious Diseases. - 2022. - Vol. 226. doi: 10.1093/infdis/jiac136
126. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification [Text] / E. M. Amenta, A. Spallone, M. C. Rodriguez-Barradas, et al. // Open Forum Infectious Diseases. - 2020. - Vol. 7. - P. ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509
127. Post-COVID Syndrome [Text] / M. Hallek, K. Adorjan, U. Behrends, et al. // Deutsches Ärzteblatt International. - 2023. - Vol. 120, N 4. - P. 48-55.
128. **Канорский, С. Г.** Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений. направления коррекции. Систематический обзор [Текст] / С. Г. Канорский // Кубанский научный медицинский вестник. - 2021. - Т. 28, N 6. - С. 90-116.

129. Трисветова, Е. Л. Постковидный синдром: клинические признаки. реабилитация [Текст] / Е. Л. Трисветова // Кардиология в Беларуси. - 2021. - Т. 13, № 2. - С. 268-279.
130. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких [Текст] / В. П. Золотницкая, А. А. Сперанская, Н. А. Кузубова т др. // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2022. - Т. 6, № 7. - С. 360-366.
131. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus [Text] / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall, et al. // The Lancet. Infectious Diseases. - 2022. - Vol. 22. - P. e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
132. **Carfi, A.** Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 [Text] / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // JAMA. - 2020. - Vol. 324. - P. 603-605.
133. **Mahase, E.** COVID-19: what do we know about “long covid”? [Text] / E. Mahase // BMJ (Clinical Research Edition). - 2020. - Vol. 370. - P. m2815.
134. **O’Sullivan, O.** Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics [Text] / O. O’Sullivan // Clinical Medicine (London, England). - 2021. - Vol. 21. - P. e68-e70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204
135. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers [Text] / S. Havervall, A. Rosell, M. Phillipson, et al. // JAMA. - 2021. - Vol. 325. - P. 2015-2016.
136. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study [Text] / // The Lancet (London. England). - 2021. - Vol. 397. - P. 220-232. - DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
137. Research progress of post-acute sequelae after SARS-CoV-2 infection [Text] / T. Jiao, Y. Huang, H. Sun, L. Yang // Cell Death & Disease. - 2024. - Vol. 15, N 4. - P. 257. doi: 10.1038/s41419-024-06642-5.

138. **Lippi, G.** COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? [Text] / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, B. M. Henry // Polish Archives of Internal Medicine. - 2023. - Vol. 133. - P. 16402. doi: 10.20452/pamw.16402
139. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis [Text] / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman, et al. // Scientific Reports. - 2021. - Vol. 11. - P. 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
140. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Text] / C. Huang, Y. Wang, X. Li, et al. // The Lancet. - 2020. - Vol. 395. - P. 497-506.
141. **Воробьев, П. А.** Постковидный синдром: образ болезни. концепция патогенеза и классификация [Текст] / П. А. Воробьев, А. П. Воробьев, Л. С. Краснова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2021. - № 5-6. - С. 3-10.
142. Post-COVID syndrome: the research progress in the treatment of pulmonary sequelae after COVID-19 infection [Text] / V. Ruggiero, R. P. Aquino, P. Del Gaudio, et al. // Pharmaceutics. - 2022. - Vol. 14, N 6. - P. 1135. doi: 10.3390/pharmaceutics14061135
143. Кыргызстан: краткий статистический справочник [Электронный ресурс] / Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. – Режим доступ: <https://stat.gov.kg/media/publicationarchive/7ccfac98-9e97-46ce-b13c-b015014c207b.pdf> (дата обращения: 26.02.2025).
144. **Морозов, М. В.** Патогномоничные симптомы и степень их выраженности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) [Текст] / М. В. Морозов, О. В. Маковеева, В. Г. Копылов // Известия Российской Военно-Медицинской Академии. - 2021. - № 40. - С. 225-228.
145. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis [Text] / Y. Cao, X. Liu,

- L. Xiong, K. Cai // Journal of Medical Virology. - 2020. – Vol. 92, N 9. – P. 1449-1459. doi: 10.1002/jmv.25822
146. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 [Текст] / И. В. Маннанова, В. Т. Семенов, Ж. Б. Понежева и др. // Российский медицинский журнал. - 2021. - Т. 4. - С. 22-25.
 147. Comparison of the clinical characteristics of SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529) infected patients from a single hospitalist service [Text] / J. Kattan, R. Jones, J. George, et al. // BMC Infectious Diseases. - 2023. - Vol. 23, N 1. - P.747. doi: 10.1186/s12879-023-08714-x
 148. Is Omicron the end of the pandemic or the start of a new innings? [Text] / S. Das, S. Samanta, J. Banerjee, et al. // Travel Medicine and Infectious Disease. - 2022. - Vol. 48. - Article 102332. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102332
 149. **Сваровская, А. В.** Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19 [Текст] / А. В. Сваровская, А. О. Шабельский, А. В. Левшин // Российский кардиологический журнал. - 2022. - Т. 27, № 3. - Article 4711. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4711
 150. **Zaki, N.** Association of hypertension. diabetes. stroke. cancer. kidney disease. and high cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review [Текст] / N. Zaki, H. Alashwal, S. Ibrahim // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. - 2020. - Vol. 14, N 5. - P. 1133-1142. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.005
 151. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD [Text] / B. R. Hemmelgarn, B. J. Manns, B. J. Quans, et al. // American Journal of Kidney Diseases. - 2003. - Vol. 42, N 1. - P. 125-132. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00415-3.
 В. Абакушина Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-COV-2 [Текст] / В. Абакушина // Гены и клетки. - 2020. - №3.

152. **Болевич, С. Б.** Комплексный механизм развития COVID-19 [Текст] / С. Б. Болевич, С. С. Болевич // Сеченовский вестник. - 2020. - Т. 11, № 2. - С. 50-61.
153. Сахарный диабет 2 типа как фактор риска тяжелого течения COVID-19 [Текст] / Г. С. Рысбекова, Б. Т. Абдимомунова, С. Т. Жолдошев и др. // Санитарный врач. - 2023. - № 5. - С. 331-334.
154. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации [Текст] / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, М. А. Исаков, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. - 2020. - Т. 66, № 1. - С. 35-46. doi: 10.14341/probl12458
155. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 [Текст] / А. В. Андреева, Т. Н. Маркова, М. Б. Анциферов // Доктор.Ру. - 2021. - Т. 20, № 2. - С. 11-20.
156. **Clark, R.** Elevated liver function tests in COVID-19: Causes. clinical evidence. and potential treatments [Text] / R. Clark, B. Waters, A. G. Stanfill // Nurse Practitioner. - 2021. Vol. 46, N 1. - P. 21-26.
157. **Zhang, C.** Liver injury in COVID-19: management and challenges [Text] / C. Zhang, L. Shi, F.-S. Wang // Lancet Gastroenterology & Hepatology. - 2020. - Vol. 5, N 5. - P. 428-430.
158. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point [Text] / J. Boeckmans, R. M. Rodrigues, T. Demuyser, et al. // Archives of Toxicology. - 2020. - Vol. 94. - P. 1367-1369.
159. **Li, J.** Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease [Text] / J. Li, J.-G. Fan // Journal of Clinical and Translational Hepatology. - 2020. - Vol. 8, N 1. - P. 13-17.
160. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study [Text] / Y. Liu, W. Sun, Y. Guo, et al. // Platelets. - 2020. - Vol. 31. - P. 490-496.

161. **Poggiali, E.** Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients [Text] / E. Poggiali, D. Zaino, P. Immovilli // Clinica Chimica Acta. - 2020. - Vol. 509. - P. 135-138.
162. Касьяненко, К. В. Патогенетические основы изменения маркеров клеточного повреждения при COVID-19 [Текст] / К. В. Касьяненко // Проблемы современной науки и инновации. - 2022. - № 1. - С. 16-18.
163. Procalcitonin testing with secondary coinfection in patients with COVID-19 [Text] / R. Nadeem, H. M. Aljaghber, D. Elgohary, et al. // Cureus. - 2022. - Vol. 14, N 9. - Article e28898. doi: 10.7759/cureus.28898
164. Increased sCD163 and sCD14 plasmatic levels and depletion of peripheral blood pro-inflammatory monocytes. Myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with severe COVID-19 pneumonia [Text] / M. A. Zingaropoli, P. Nijhawan, A. Carraro, et al. // Frontiers in Immunology. - 2021. - Vol. 12. - Article 627548. doi: 10.3389/fimmu.2021.627548.
165. **Majumder, J.** Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19 [Text] / J. Majumder, T. Minko // AAPS J. - 2021. – Vol. 23, N 1. - P. 2-22.
166. **Ware, J. E. Jr** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection [Text] / J. E. Ware Jr, C. D. Sherbourne // Medical Care. - 1992. - Vol. 30, N. 6. - P. 473-483.



АКТ

внедрения научных результатов, полученных в диссертации Абдимомуновой Бегимай Токтоболотовны, представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни, на тему «Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на примере Ошской области»

1. Автор внедрения: Абдимомунова Бегимай Токтоболотовна

Соавторы: Жолдошев Сапарбай Тезекбаевич

2. Наименование научно-исследовательских работ:

- Лабораторно-инструментальное обследование больных с коронавирусной инфекцией с определением маркеров воспаления, коагулограммы, сахара в крови для определения тактики ведения больных.
- Наблюдения больных после перенесения острой фазы коронавирусной инфекции с учетом частоты проявления новых симптомов при постковидном синдроме.

3. Краткая аннотация: В начале пандемии сложности заключались в оказании эффективной медицинской помощи при острой инфекции, а сегодня – купирование проявлений постковидного синдрома. По определению ВОЗ “состояние после COVID-19” (постковидный синдром) возникает у людей, перенесших острую инфекцию SARS CoV-2, обычно через 3 месяца от начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Одной из особенностей постковидного синдрома является то, что он может развиваться у лиц, перенесших любую степень тяжести COVID-19, даже у тех, которым не требовалась респираторная поддержка. При этом, необходимо исследование о связи клинических проявлений и изменений лабораторных показателей острого COVID-19 с развитием постковидного синдрома, чтобы улучшить понимание отдаленных последствий инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и для разработки эффективных методов лечения.

4. Эффект от внедрения: Отмечается сокращение продолжительности пребывания в стационарах, снижение летальности, экономический эффект. Проводится тактика ведения больных с учетом маркеров коагулограммы, маркеров воспаления и результатов компьютерной томографии легочной

ткани. Проводится ранняя диагностика и анализ постковидного синдрома с определением предикторов развития постковидного синдрома.

5. *Место и время внедрения:* Основные результаты выполненного исследования внедрены в Нариманской территориальной больнице, красной зоне “Башбулак”, инфекционном отделении Ошской городской больницы в 2020-2024 гг.

6. *Форма внедрения:* Лабораторно-инструментальное исследование, ранняя диагностика и лечение коронавирусной инфекции. Проведение скрининга на наличие симптомов постковидного синдрома у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию.

Представитель организации, в которой проводится разработка:

Заместитель директора
по лечебной части, к.м.н.

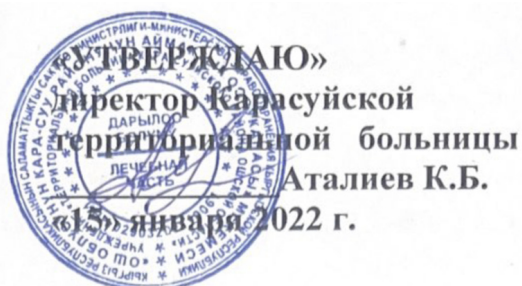


Мамашарипов К.М.

Представитель организации, из которого исходит внедрение:

Заведующий инфекционным
отделением,

Сатыбалдыев М.М.



АКТ

внедрения научных результатов, полученных в диссертации Абдимомуновой Бегимай Токтоболотовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни на тему: «Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на примере Ошской области»

1. *Автор внедрения:* Абдимомунова Бегимай Токтоболотовна

2. *Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:*

1. Включить алгоритм диагностики для раннего выявления осложнений коронавирусной инфекции и постковидного синдрома - маркеры воспаления с корреляцией рентгенографии органов грудной клетки, при необходимости компьютерной томографии органов грудной клетки.

2. Продолжить наблюдение больных после перенесения острой фазы коронавирусной инфекции, с контролем симптомов при острой фазе и появления новых симптомов.

3. *Краткая аннотация:* Симптомы острого COVID-19 могут сохраняться или рецидивировать, сопровождаясь средне- и долгосрочными клиническими последствиями, оказывая влияние на повседневную деятельность людей. Распространенность постковидного синдрома колеблется от 9% до 63%, проявляясь, по крайней мере, наличием одного из симптомов, таких как усталость, одышка, кашель, когнитивные нарушения, миалгия, боль в грудной клетке, снижение памяти, нарушение сна, изменение обоняния и вкусовых восприятий, головная боль, депрессия. Поэтому крайне важно дальнейшее изучение взаимосвязи частоты симптомов острой фазы заболевания и постковидного синдрома, а также его предикторов.

4. *Эффект от внедрения:* улучшилась ранняя клиническая, лабораторная и инструментальная диагностика коронавирусной инфекции. Улучшилось качество медицинской помощи больным с коронавирусной инфекцией. С помощью предикторов постковидного синдрома проводится ранняя диагностика постковидного синдрома, и ведение больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

5. *Место и время внедрения:* Основные результаты выполненного исследования внедрены в диагностическо-лечебный процесс для больных коронавирусной инфекцией в отделении инфекции Карасуйской территориальной больницы Ошской области в 2023 году.

6. *Форма внедрения:*

- Учитывать степень тяжести острой фазы, высокие показатели нейтрофилов, фибриногена, СРБ, результаты компьютерной томографии для предиктора постковидного синдрома.
- Продолжить наблюдения больных после перенесенной острой фазы коронавирусной инфекции совместно с семейными врачами по месту жительства.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:

Директор Нариманской

территориальной больницы

Жолдошев А.А.

Представитель организации, из которой исходит внедрение:

Заведующий кафедры

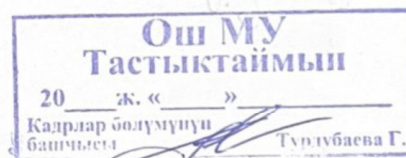
Микробиологии, эпидемиологии

С курсом инфекционных болезней

Медицинского факультета ОшГУ



Истамов К.Т.



«УТВЕРЖДАЮ»



ректор Ошского
государственного
университета доктор физико-
математических наук, профессор
Кожобеков К.Г.

26 марта 2023 г.

АКТ

внедрения научных результатов, полученных в диссертации Абдимомуновой Бегимай Токтоболотовны на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.09 - инфекционные болезни на тему: «Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на примере Ошской области»

1. Автор внедрения: Абдимомунова Бегимай Токтоболотовна

2. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ, (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

- Включить алгоритм диагностики для раннего выявления осложнений коронавирусной инфекции и постковидного синдрома - маркеры воспаления с корреляцией рентгенографии органов грудной клетки, при необходимости компьютерной томографии органов грудной клетки.
- Продолжить наблюдение больных после перенесения острой фазы коронавирусной инфекции, с контролем симптомов при острой фазе и появления новых симптомов.

3. Краткая аннотация: Представлены данные анализа заболеваемости коронавирусной инфекции в Ошской области с вовлечением 358 пациентов. Показаны клинико-лабораторные проявления, эпидемиологические особенности заболевания в разрезе районов и эффективности вакцинации населения Ошской области. Постоянные симптомы после заражения SARS-CoV-2 (COVID-19), которые длятся более 4 недель (синдром длительного COVID) создает актуальность в связи отсутствием четкого объяснения и оставляя пациентов в нездоровом состоянии.

4. Эффект от внедрения: Обучение ординаторов, врачей инфекционистов, терапевтов и студентов медицинских ВУЗов о новой коронавирусной инфекции. Освоение методов диагностики COVID-19 при ранней стадии и профилактики поздних осложнений как постковидного синдрома. Освоение метода лечения, а также о мере профилактических мероприятий. Отмечается повышение качества образования при подготовке обучающегося в сфере практики инфекционных болезней.

5. Место и время внедрения: Международный медицинский факультет, медицинский факультет Ошского государственного университета, кафедры общественного здоровья и здравоохранения, эпидемиологии, микробиологии

6. *Форма внедрения:* Для студентов международного медицинского и медицинского факультетах ОшГУ, данные включены в программы лекций и практических занятий по коронавирусной инфекции.

Представитель организации, в которую внедрена разработка:

Доцент кафедры
общественного здоровья
и здравоохранения



Турусбекова А.К.

Представитель организации, из которой исходит внедрение:

Доцент кафедры
эпидемиологии, микробиологии
с курсом инфекционных юлезней

Истамов К.Т.

26.03.2023.123

