**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Межведомственный диссертационный совет Д.14.18.584

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 – 2024**

**СОДЕРЖАНИЕ** Стр.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 4

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. Клиническая и лабораторная характеристика НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР 11

1.1.Эпидемиологическая характеристика COVID-19 в мире и Кыргызстане 10

1.2. Клинические и лабораторные проявления COVID-19 17

1.3. Постковидный синдром как последствие COVID-19 27

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 32

2.1. Объекты и объём исследований 32

2.2. Методы исследования 34

2.3. Статистические анализы данных 37

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ коронавируснойинфекции (COVID-19) 40

3.1. Общая клинико-демографическая характеристика клинических проявлений COVID-19 40

3.2. Клиническая характеристика COVID-19 в зависимости от степени тяжести 53

3.3. Клиническая характеристика COVID-19 в зависимости от штамма вируса SARS-CoV-2 60

3.4.Клиническое течение COVID-19 при коморбидных состояниях 60

ГЛАВА 4.ХАРАКТЕРИСТИКА лабораторных показателей при коронавируснойинфекции (COVID-19)

4.1. Оценка лабораторных показателей при COVID-19 75

4.2.Характеристики лабораторных показателей в зависимости от тяжести течения COVID-19 81

4.3. Характеристики лабораторных показателей в зависимости от штамма SARS-COV-2 85

4.4. Характеристика острой фазы COVID-19 в корреляции между КТ-картиной объема поражения легких и значимыми лабораторными показателями при COVID-19 87

4.5. Подходы лечения больных COVID-19 89

ГЛАВА 5.Последствия коронавируснойинфекции (COVID-19)

5.1. Клинико-синдромальная характеристика последствии COVID-19 99

5.2. Факторы риска последствии COVID-19 104

ВЫВОДЫ 109

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 111

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 112

**Перечень условных обозначений**

**АЛТ-**аланинаминотрансфераза

**АПФ2**- ангиотензин превращающий 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**- система свертывание крови

**ТОРС**-тяжелый острый респираторный синдром

**ЦНС**-центральная нервная система

**ЧДД**- частота дыхательных движений

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

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность.** По данным ВОЗ, за время пандемии COVID-19 на конец 2022 года перенесло инфекцию 656,6 млн человек, из них 6,6 млн умерло [ВОЗ, 2023].Пандемия COVID-19 продолжается и сейчас, что определяет увеличение числа людей с постковидным синдромом и остаточными явлениями перенесенной инфекции. Поэтому продолжает консолидироваться опыт практически всех вопросов новой коронавирусной инфекции.

Актуальность проблемы на сегодня определяют: а) SARS-CoV-2 остается продолжающейся инфекцией вне рамок сезонности несмотря на разработку и внедрение вакцинопрофилактики; б) вирус мутирует с появлением вариантов с большей возможностью распространения; в) нет препаратов прямого противовирусного действия для лечения; г) сохраняются проблемы оказания эффективной помощи при тяжелом течении болезни в отделении реанимации и интенсивной терапии; д) все большую проблему приобретает постковидный синдром, по поводу которого остается больше нерешенных вопросов, чем достоверно установленных.

При COVID-19 не только такие тяжелые клинические проявления, как сепсис, острый респираторный дистресс-синдром, сердечная недостаточность и септический шок, но и легкие симптомы (кашель, озноб, лихорадка, усталость и одышка) в дополнение к дисфункции нескольких органов из-за воспалительного процесса в острой фазе болезни, обусловливают развитие катаболического стресса, увеличивая потребности в коррекции лечения [1,2,3.4]. Ситуацию усугубляют сопутствующие коронавирусной инфекции заболевания пациентов возрастной группы, такие как сахарный диабет, болезни органов кровообращения, избыточная масса тела и ожирение, увеличивая риск недоедания и связанные с ним осложнения и особенно, наслоение микс инфекции на коронавирусной инфекции. Многочисленные научные исследования показывают, что клинико-лабораторное проявление новой инфекции зависит от многих факторов, а также некоторые изменения лабораторных показателей является как прогностическим фактором тяжелого течения COVID-19. Активированная иммунная система дополнительно повышает риск более тяжелого течения с проявлением цитокинового шторма во время инфекции SARS-CoV-2 с повышенной базальной скоростью метаболизма с обострением любого фонового хронического процесса, что важно для основной группы пациентов высокого риска – пожилых людей. Разработка клинических руководств направленного действия позволила определить факторы риска и степени тяжести больных, внедрить и начать лечение. В зависимости от состояния больного введены лабораторно-инструментальные методы, тактика лечения и ведение больных с постковидным синдромом. Основная цель во время пандемии была провести комплекс диагностических и лечебных мероприятий, направленных на своевременное выявление, предупреждение и коррекцию лечения с учетом клинических симптомов коронавирусной инфекции.

Длительное течение заболевания и сохраняющиеся после выздоровления симптомы с неизвестными причинами проявления постковидного синдрома остаются актуальной проблемой.

**Цель исследования:** определить клинико-лабораторные показатели острой коронавирусной инфекции (COVID-19) с установлением частоты, риск-факторов и спектрадолгосрочных проявлений у жителей Ошской области.

**Задачи исследования:**

1. Дать сравнительную характеристику клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в зависимости от степени тяжести инфекции, штамма SARS-CoV-2 и сопутствующих болезней.
2. Представить изменения лабораторных показателей новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в сопоставлении с тяжестью инфекции, штаммами SARS-CoV-2 и КТ-картиной легких.
3. Изучить частоту, риск-факторы и спектрдолгосрочных проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Научная новизна полученных результатов.**

Впервые представлены клинические проявления коронавирусной инфекции в остром периоде с определением спектра и частоты симптомов в зависимости от степени тяжести, штамма SARS-CoV-2 и сопутствующих болезней у жителей Ошской области. Ранжирование по симптомам «очень частые, встречающиеся >60%», «частые – 40-60%», «редкие – 20-40%», «очень редкие - <20%», выявило распространенные и не частые признаки COVID-19 среди жителей Ошской области.

Показана корреляция маркеров воспаления и гемостазиограммы с КТ-картиной легких в зависимости от степени тяжести заболевания, свидетельствующие о системном воспалении и угнетении иммунного ответа при коронавирусной инфекции.

Впервые определены частота, и спектрдолгосрочных проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19). Многофакторный регрессионный анализ определил риск-факторы и выживаемость при часто встречающемся симптоме постковидного синдрома.

**Практическая значимость полученных результатов.**

Показано влияние степени тяжести, штамма SARS-CoV-2 и сопутствующих болезней на частоту и спектр симптомов новой коронавирусной инфекции в остром периоде у жителей Ошской области.

Дана характеристика лабораторных изменений коронавирусной инфекции в корреляции с КТ-картиной легких в зависимости от степени тяжести заболевания и штамма SARS-CoV-2.

Представлены частота и спектрдолгосрочных проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19) с определением риск-факторов.

Теоретические и практические данные по клинико-лабораторной диагностике коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее долгосрочных проявлений внедрены в учебный процесс кафедры эпидемиологии, микробиологии с курсом инфекционных болезней медицинского факультета ОшГУ и использованы в обучении студентов, клинических ординаторов, врачей инфектологов и инфекционных отделениях южных регионов Кыргызской Республики.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

Ранжирование клинических проявлений острого COVID-19 выявило доминирование интоксикационного и респираторного синдромов, усиливавшиеся по мере нарастания степени тяжести инфекции. При штамме В линии превалирование легкой степени заболевания определяла схожесть с другими ОРВИ. При штамме Омикрон выраженность респираторного и неврологического синдромов, обуславливала тяжесть заболевания. Сопутствующая патология присутствовала чаще в пожилом возрасте, повлиявшая на тяжесть течение заболевания.

2. Тяжесть системного воспаления и угнетения иммунного ответа при коронавирусной инфекции зависела от степени повышения маркеров воспаления, состояния гемостазиограммы в корреляции с интенсивностью поражения легочной ткани, независимо от штамма SARS-CoV-2.

3. Выраженность клинико-лабораторных показателей и интенсивность поражений легочной ткани острой фазы коронавирусной инфекции оказали прямое влияние на возникновение длительных последствий. Многофакторный регрессионный анализ показал предикторы длительной постинфекционной одышки и выживаемости больных: штамм Омикрон, мужской пол, возраст старше 65 лет, тяжелая степень острого COVID-19 и интенсивность поражения легочной ткани.

**Личный вклад соискателя:**

Лично автором проведены: непосредственное обследование больных, подбор больных в группы исследования 358 пациентов, клиническое наблюдение в динамике, мониторинг больных после перенесения COVID-19, разработка индивидуальных карт пациентов, сбор исследуемого материала, анализ и статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

**Апробация результатов исследования:**

Материалы работы доложены и обсуждены на: международной научной конференции молодых ученых ОшГУ(Ош, 2020); на конференциях и семинарах врачей ассоциации гепатологов и врачей-инфекционистов: «Амбулаторное ведение пациентов с респираторной патологией в условиях пандемии» (Москва 2021); «Евроазиатский телемост: Сovid-19 о важном (Санкт-Петербург,2021); «Клиническая иммунология, аллергология и инфектология» (Ош, 2021); «Современные инфекционные болезни: вызовы, возможности, перспективы» (Ош,2021) ; «Актуальные вопросы иммунологии»(Бишкек,2022), На V международной научно-практической конференции(Ташкент 2023), в Международном форуме инновации и информатизации общественного здоровья, посвящённого 85-летию первого научного медицинского учреждения Кыргызского государственные правопреемника – Национальный институт общественного здоровья Министерства здравоохранения Кыргызской Республики(Бишкек,2023); «Актуальные проблемы современной практической медицины в условиях новых вызовов: инновационные технологии в образовании практике»(Ош, 2024).

**Внедрение результатов исследования:**

Результаты проведенных исследований внедрены в практику инфекционного отделения в Ошской области Кыргызской Республике, используются в учебном процессе по дисциплине «Инфекционные болезни»

Результаты диссертационной работы отражены в 12 статьях, опубликованных в журналах, вошедших в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных при президенте ВАК Кыргызской Республике

**Объем и структура диссертации:**

Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований; заключения, выводов и практических рекомендаций.

Работа изложена на 100 страницах машинописи, содержит 34 таблицы, 26 рисунков, списка использованных литературы 160 источников, из них 90 отечественных и 70 иностранных авторов, включает собственные публикации.

**ГЛАВА 1. Клиническая и лабораторная характеристика НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 (Аналитический обзор)**

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

В конце 2019г. в Китайской Народной Республике (г. Ухань) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с активным распространением возбудителя заболевания на территории всего мира. В начале января 2020г. в Китае опубликовали расшифровку генома вируса и представили SARS-СоV-2 с совпадением примерно на 80% с геномом SARS-CoV, который был причиной вспышки атипичной пневмонии в 2002-2003гг. Проведенная расшифровка генома SARS-СоV-2 выявила его тенденцию к мутированию [5.6.7.8]. А 20 января 2020г. 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, 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 2019г. (на это указывает скорость мутаций) [12,13,14]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020г. присвоила официальное название этой инфекции – COVID-19 (Coronavirus disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020г. возбудитель заболевания получил официальное название SARS-CoV-2 [15, 16]. В марте 2020г. ВОЗ объявила о пандемии коронавирусной инфекции, что подтверждено данными ее распространения в мире в течении 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 [1819,20]. 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 2020г. уже в  108 странах мира были зарегистрированы 113439 больных COVID-19, скончались 4016 чел. (3,5%), выздоровели 63663 человек. С конца марта опережающими темпами отмечался рост заболеваемости населения США. В апреле 2020г. 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 2020г. было зарегистрировано максимально за сутки 1 млн 49 тыс. больных; 20 января 2021г. за сутки максимально умерло 17,8 тыс.больных. Очень высокий уровень летальности был одним из особенностей заболевания в Европе и США весной 2020г. [22,23]. В это же время российские ученые прогнозировали несколько вариантов дальнейшего течения эпидемического процесса SARS-СoV-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;

- абортивное течение по примеру коронавирусных инфекций MERS и SARS [12,24,25].

Глобальная пандемия COVID-19, серьезно повлияла на Центральную Азию; весной 2020г. в этом регионе было зарегистрировано большое количество случаев заболевания и смертности. Россия и Турция имели самые высокие показатели заболеваемости в октябре 2020г. [26,27,28]. Поскольку Казахстан и Китай имеют общие границы, еще 6 января 2020г. 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 т.д) 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 секвениирования и заболеваемости COVID-19 в Кыргызстане за 2020 и 2022гг. показал 5 эпидемиологических волн. В 2020г. циркулировали 3 варианта вирусов: 1й вариант Швеция и Россия, 2й вариант – США и ОАЭ, 3й вариант - Оман. В 2021г. циркулировал Индийский вариант (B.1.617.2 Delta), и в 2022г. вариант - Омикрон BA.1. [31]

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

- Постановление Правительства от 03.02.2020г. 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 28.02.2020г. о введении ограничения выезда в страны с высоким ростом заболеваемости коронавирусной инфекцией.

- Распоряжение Премьер-министра от 5.03.2020г. 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 12.03.2020г.

- Распоряжение Премьер-министра КР от 20.03.2020г. 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 21.03.2020г. впервые зарегистрировано 14 больных новой коронавирусной инфекцией, из них 8 больных из Сузакского района Джалал-Абадской области [32]. Согласно Указа Президента от 25 марта 2020г. в связи с начавшейся регистрацией больных 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 три года 2020–2022 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 больных отличалась в разные периоды подъема. В начале пандемии 2020г. территориальное распределение по уровню заболеваемости было следующим:

- с очень высоким уровнем (свыше 10000 больных) – Баткенская область (707,0 случая),

- с высоким уровнем (от 250 до 600 больных) – г. Бишкек (539,9) Иссык-Кульская область (325,6), г. Ош (322,2), Талаская область (251,4),

- со средним уровне (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 все эти три годы относился г.Бишкек 68549 (714,4), 2021г. – 450,7, 2022г. – 122,7 от общей заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Это объясняется с 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 численость больных COVID-19, всего составило 10889 человек за 2022г., соответственно число больных с диагнозом коронавирусной инфекции, подтвержденный лабораторно (код по МКБ-10 U07.1) было 3084 случаев, (2020г n= 1915; 2021г n=1169 2022 n=); при этом из них клинико-эпидемиологический диагноз (код по МКБ-10 U07.2) установлен 7805 случаев (2020г n= 5979; 2021г n=1826, 2022 n=33665). Анализ распространенности коронавирусной инфекции, подтверждённой 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 превалировали 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 больных осуществлялось совместно с врачами других специальностей с учетом сопутствующих патологий. Всего пролеченных случаев новой коронавирусной инфекции за 2020г. 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 больные 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 с друг 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 Ошской области 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 13.04.2024 года по официальному сайту Кыргызской Республики показала всего число заражений - 206897, летальных исходов -2991 случай. 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].

|  |
| --- |
| **Текущая статистика по коронавирусу на 13.04.2024 (Киргизия)** |
| Население | **6 728**тыс. |  |
| Всего зара­жений | **206 897** | 3,1 % |
| Смер­тельные случаи | **2 991** | 1,4 % |
| Выздоро­вевшие | **196 406** | 95,0 % |
| Сейчас болеют | **7 500** | 3,6 % |
| Сделано тестов | 1 907 195 |  |
| тестов на 1 млн. | 283 460 |  |

**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%); миалгии, утомляемость, слабость (44%); ощущения 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% больных новой коронавирусной инфекцией на высоте клинических проявлений на время полностью теряют обоняние (аносмия) [45,46]. В сравнении с другими ОРВИ у больных 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 Сov-2, может быстро прогрессировать с развитием осложнений, угрожающих жизни, поэтому при наличии даже одного следующих симптомов необходимо срочно обратиться за медицинской помощью: одышка, затрудненное дыхание; температура выше 38°, которую не удается 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 больной 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-СoV-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 субклиничнских форм до крайне тяжелых; длительно текущий (пролонгированный) 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: дыхательная гимнастика, как основа восстановления; коррекция 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 с кишечным инфекциям, так как отсутствует заражение через рот, в клинике симптомы поражения органов пищеварения встречаются у части больных 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% больных 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 нередки появления гастроинтестинальной симптоматики у больных с легкой степенью тяжести COVID-19. Более того, у четверти больных 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 путях 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 идентифицированы 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 является основными звеньями патогенеза, которые проявляются с выбросами провоспалительных цитокинов таких как интерлейкин-1β, 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 больных 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 тромбоэмболиями (ВТЭ) показано при тяжелом течении гриппа H1N1, а у пациетов 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 больных с коронавирусной инфекции 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 больных [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 мм рт.ст. < PaO2/FiO2 ≤ 300 при ПДКВ или CPAP ≥ 5 см вод. ст.; умеренная: 100 мм рт.ст.< PaO2/FiO2 ≤ 200 при ПДKВ или CPАP ≥ 5 см вод. ст. тяжелая: PaO2/FiO2 ≤ 100 при ПДKВ или CPАP ≥ 5 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, обусловливая 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 Американо-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 гипертензией, 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 Н2О 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 (мононуклеарных 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% больных, госпитализированных в связи с COVID-19, они назначались 75% больных, 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 ненадлежащей 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, аносмия, выпадение волос, повышение АД, тахикардия, дирея, 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 больных 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 13.04.2024 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 с друг 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, позволило благоприятного развития 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, кровохарканье 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 больных включает симптоматическое лечение и профилактику вторичной инфекции. Отсутствие препаратов с доказанной эффективностью для лечения COVID-19, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов и тяжесть течение инфекции привели к полипрагмазии, избыточному назначению лекарственных средств в стационаре. Назначение антибактериальных препаратов, омепразола, муколитиков, гепатотоксичных препаратов, иммуносупрессоров приводили к неблагоприятным последствиям, что требует использование лекарственныз 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 развиться 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.

В настоящее время наблюдается активное изучение факторов риска долгосрочных последствий COVID для разработки эффективных методов лечения.

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

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**2.1 Общая характеристика**

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры эпидемиологии, микробиологии с курсом инфекционных болезней Ошского государственного университета в период 2020–2024 гг.

В ходе исследования был выбран южный регион Кыргызской Республики: г. Ош и Ошская область, поскольку относятся к густонаселенным территориям страны (61 человек на 1 кв. км), где проживает 25,8% населения [1], кроме этого, пандемия COVID-19 началась с этих территорий. Для достижения репрезентативности полученных данных, в исследование были включены все больные с диагнозом COVID-19, получившие лечение в инфекционном отделении Ошской межобластной клинической больницы за период 2020-2022 годы. Участники отбиралась из журнала регистрации, поступивших больных по 20 человек, которые госпитализировались в начале каждого месяца в исследуемые периоды и было всего отобрано 480 больных (дизайн выборки представлен на рис.1), но 122 больных были исключены из исследования. Критериями исключения служили: умершие больные в остром периоде – 25 человек, пациенты с инвалидностью - 19, пациенты, переведенные из других стационаров - 30, беременные - 17, лица, приезжие из других регионов и иностранные граждане - 31. Таким образом, в исследование были включены 358 больных острым COVID-19, у них изучены клинические симптомы, лабораторные и инструментальные данные. При долгосрочном наблюдении для изучения постковидного синдрома остались 252 больных, 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 медицинские учреждения. Данная группа больных обращались в медицинские учреждения при появлении каких-либо жалоб и ухудшении самочувствия. В данном исследовании проведено когортное ретроспективное исследование с последующим наблюдениям.

Проведен анализ по следующими показателям:

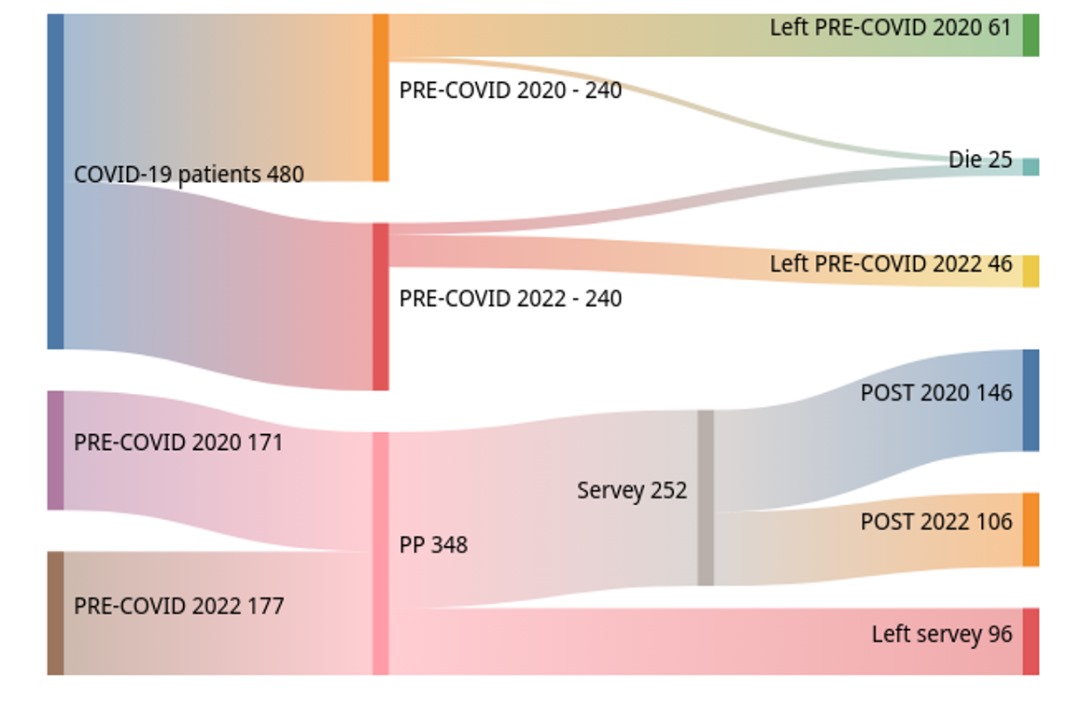
1) демографические данные больных, длительность пребывания в стационаре (койко-дней), частота симптомов острой стадии, степень тяжести заболевания, наличие сопутствующих заболеваний и клинические симптомы отдаленных последствий;

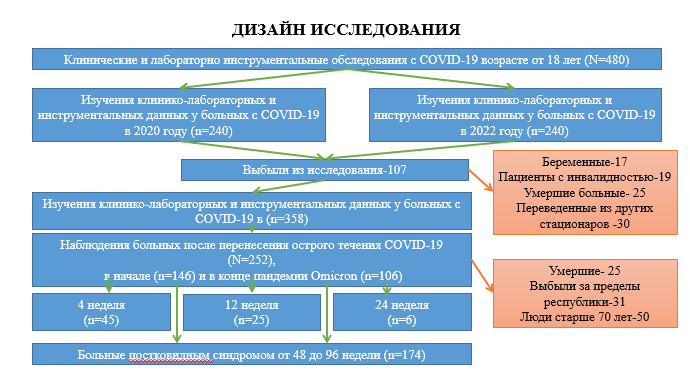
2) результаты лабораторных исследований в динамике: ОАК, биохимические анализы, коагулограмма (протромбиновое время (ПТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген), D-димер;

3) данные инструментальных исследований в динамике: компьтерная томография и рентгенограмма органов грудной клетки, SpO2, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости; Объем поражений легких оценивалась по КТ картине с использованием количественной оценки по шкале от 0 до 5: КТ-0 - отсутствие поражения, КТ-1- поражение <5%, КТ-2 - 5-25%, КТ-3 - 26-49%, КТ-4 - 50-75%, КТ-5 - >75% [17].

4) использованные лечебные мероприятия в остром периоде COVID-19.

5) Наблюдение пациентов после выздоровления от COVID-19 через 2–3, 6–9 и 12–15 месяцев.

 Рисунок 1. Блок-схема исследуемой популяции.



Проведен анализ динамики заболеваемости населения Кыргызской Республики коронавирусной инфекцией, особенности ее распространения в Ошской области, гендерные и возрастные характеристики, клинико-лабораторные проявление в зависимости от степени тяжести, от штамма лечения острой фазе COVID-19 и проблемы постковидного синдрома. Изучены клиническая картина и лабораторные показатели в зависимости от степени тяжести, от возраста, по видам штаммов В линии (2020) и Омикрон (2022) волн новой коронавирусной инфекции, формирующие постковидного синдрома. Решению этих проблем инфектологии посвящено настоящее диссертационное исследование, дизайн которого представлен на таблице 1.

Таблица 2.1.1- Комплекс обследований пациентов COVID-19

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| п/п | Методы исследования | Объекты | Объём | Характеристика |
| 1 | Пульсоксиметрия | больные COVID-19 | 348 | С измерением SpO2 |
| 2 | Клинико-лабораторные | больные COVID-19 | 358 | Общий анализ крови и анализ мочи |
| 3 | Клиника постковидного синдрома | больные перенесшие COVID-19 | 252 | Спектр симптомов системного проявления |
| 4 | Биохимические анализы | больные COVID-19 | 358 | МНО, АЧТВ, РФМК, ЛДГ, Д-димер АлТ, АсТ, Ферритин, креатинин, мочевина, прокальцитонин,  С-реактивный белок |
| 5 | Электрокардиография | больные COVID-19 | 53 | Развития нарушений ритма |
| 6 | Рентгенологический | больные COVID-19 | 358 | Наличие «уплотнений легочных тканей» |
| 7 | Компьютерная томография | больные COVID-19 | 204 | Наличие «матового стекла», «булыжной мостовой» |
| 8 | УЗИ | больные COVID-19 | 123 | Изменений в легких и органов брюшной полости |
| 9 | Биостатистика в эпидемиологии | Статистический отчеты.№1 ДПЗиГСЭН и ГСЭН за 2020-2023гг. | 78 | СЭС и ЗН за 2020-2023гг. |

Диагноз коронавирусная инфекция COVID-19 устанавливался на основании комплекса клинико- эпидемиологических, лабораторных инструментальных критериев, рекомендованных клинических руководств (версия,1,2,3,4,56,7) Кыргызской Республики и ВОЗ[2020]. Все больные были подразделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19(таблица.2.1.2).

Таблица 2.1.2-Распределение больных на подгруппы в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекций COVID-19

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Степень тяжести | n= 358 | Относит (%) |
| Легкой | 45 | 12,6 |
| Среднетяжелой | 153 | 42,7 |
| Тяжелой | 150 | 41,9 |
| Крайне-тяжелой | 10 | 2,8 |

**2.2. Методы обследования больных.**

Всем больным были проведены общеклинические обследование, биохимические обследование, гемастозиограмма, метод молекулярной диагностики - ПЦР, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, электрокардиограмма, ультразвуковое обследование.

**2.2.1. Лабораторные методы диагностики включали:** общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (базофилы, эозинофилы, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты) и тромбоцитов; общий анализ мочи (протеинурия, гематурия, цилиндрурия); биохимические методы исследования: глюкоза в крови, общий и прямой билирубин, мочевина, креатинин, АЛТ, АСТ, СРБ, общий белок; гемостазиограмма: фибриноген А, Д-димер, АЧТВ, РФМК, МНО, этаноловая проба, ферритин, прокальцитонин.

Использовались только результаты анализа крови, взятой в день поступления в отделение. Данные были агрегированы после извлечения из электронной медицинской карты, чтобы их можно было использовать для статистического анализа. Базовые анализы крови и ПЦР на SARS-CoV-2 были выполнены в соответствии с протоколами Кыргызской Республики по COVID-19.

**2.2.2. Определение состояние легких.** Для диагностики патологии тканей легких применяли рентгенологические(рентгенография органов грудной клетки и компьютерная томография) методы исследования, определяли наличие утолщение междолькового интерстиция по типу «булыжной мостовой», диффузные уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» различной формы, и наличие лобарных инфильтратов. Количественная оценка распространенности поражений легких оценивалась по шкале от 0 до 5: 0-отсутствие поражения, 1- поражение <5%, 2-5-25%, 3-26-49%, 4-50-75%, 5->75%.

**2.3 Статистический анализ**

Для статистического анализа было использовано программное обеспечение R studio, конкретно версия 4.0.3 от R Foundation for Statistical Computing. В ходе анализа были проведены следующие шаги:

Расчет и визуализация показателей заболеваемости, динамические, клинические, лабораторные показатели, и результаты опроса для пациентов коронавирусной инфекции составлены Excell базы. Графики показывали динамику заболеваемости, степень тяжести, характеристику лабораторных данных в течение периода исследования.

Применение модели регрессии пропорциональных опасностей (Median (IQR); n (%), Wilcoxon rank sum test; Pearson’s Chi-squared test. Эта модель позволил оценить p-value каждого показателя в зависимости от степени тяжести, по возрастам, инструментальных показателей(КТ, пульсоксиметру) во время постановки диагноза COVID-19 а также результаты постковидных симптомов в зависимости от вида штамма, от степени тяжести и проявлений симптомов.

**Формула Фишера, или F-критерий Фишера** использовали для сравнения дисперсий нескольких выборок и оценки значимости различий между группами.

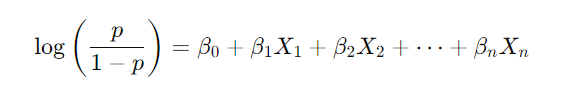
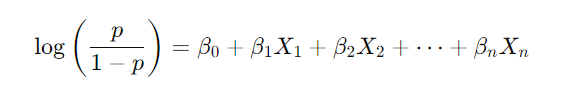
**Межгрупповая дисперсия** измеряла, насколько различаются средние значения между группами с различной степенью тяжести COVID-19.

**Внутригрупповая дисперсия** оценила вариативность внутри каждой группы симптомов, биомаркеров среди пациентов в одной и той же группе.

Чем выше значение F, тем более значимы различия между группами. После вычисления F-критерия его сравнивали с табличным значением для соответствующего уровня значимости (обычно α = 0,05). Если вычисленное значение F больше критического, различия между группами считали статистически значимыми, также использован для оценки, есть ли значимые различия в клинических симптомах или лабораторных показателях среди групп больных с COVID-19, разделённых по возрасту, полу, степени тяжести заболевания. Проведен анализ, найти отличия средние уровни воспалительных маркеров (таких как С-реактивный белок) между группами с лёгкой, средней и тяжёлой формой заболевания.

**Многофакторный регрессионный анализ** применЯЛИ Для анализа выживаемости пациентов с постковидным синдромом, проявляющимся одышкой, в сочетании с анализом по ROC-кривой (кривой рабочих характеристик приёмника) С использованием логистической регрессии. В логистической регрессии модель предсказывал вероятность бинарного исхода выживаемость или смерть на основе нескольких независимых переменных по следующей формуле:

# 

* *p*— вероятность события (выживаемости пациента с одышкой после COVID-19).
*  ​ — отношение шансов (odds ratio), которое представляет собой вероятность наступления события к вероятности его ненаступления.
* ****— свободный член, интерсепт.
* *β1,β2,…,βn*​ — коэффициенты регрессии для каждого независимого фактора.
* *X1​,X2​,…,Xn*​ — независимые переменные (например, возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, уровень сатурации, наличие одышки).

**ROC-кривая-** для оценки влияния различных факторов (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, длительность одышки) на вероятность выживаемости пациентов с постковидным синдромом. ROC-кривая строится по результатам логистической регрессии для оценки точности модели в предсказании исходов. Она отображает зависимость между:

* **Чувствительностью (Sensitivity)** — долей верно предсказанных положительных исходов (например, правильно предсказанная выживаемость).
* **Специфичностью (Specificity)** — долей верно предсказанных отрицательных исходов (например, правильно предсказанная смерть).

Площадь под ROC-кривой (AUC — Area Under Curve) служило показателем качества модели: чем ближе AUC к 1, тем лучше модель предсказывал исходы. Значение AUC, близкое к 0,5 - модель предсказывает случайным образом.

**ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)**

**3.1. Общая клинико-демографическая характеристика клинических проявлений COVID-19**

Клинические проявления нами изучены в процессе проспективного наблюдения 358 больных COVID-19 за период 2020-2022 годы. Общая характеристика демографической структуры больных и основных клинических показателей COVID-19 при поступлении (степень тяжести заболевания, наличие пневмонии, день болезни и длительность пребывания в стационаре) представлены в табл. 3.1.1.

Таблица 3.1.1. Общие демографические и клиничекие данные больных с COVID-19, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |
| --- | --- |
| Показатели (единицы измерения) | Значения |
| Возраст, (лет) | 55 (15-84) |
| Мужчины/женщины, (%) | 46.6/53.1 |
| Место проживания: город/сельская местность, (%) | 27.9/72.1 |
| Время от начала заболевания до поступления в стационар, (сут) | 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) |

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 больных подтвержденные случаи составили 50.2%. Средний возраст больных составил 55 лет (ДИ 15-84), из них 167 больных (46.6%) мужского пола и 191 (53.1%) – женского пола. В стационар в первые 5 дней от начала заболевания поступили 219 больных (61.2%), на момент госпитализации средняя степень тяжести была определена у 153 больных (42.7%) и тяжелая – у 150 (41.9%). Длительность пребывания в стационаре в среднем составила 13 (койко-день) с вариациями от 5 до 30 дней. Пневмония была подтверждена рентенологически у 331 (92,7%) больных, с помощью КТ – у 204 (56,9%) больных.

Распределение больных по возрастной категории, согласно классификации ВОЗ (2001), показало (рис. 3.1.1) превалирование лиц старше 45 лет (261 больных – 72.9%) по сравнению с молодой категорией больных до 44 лет (97 больных – 27.1%) (p<0.001).



Рис.3.1.1. Возрастное распределение больных с COVID-19, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская республика (n=358).

По месту проживания больных показано превалирование жителей сельской местности (p<0.001), детальный анализ обнаружил высокую интенсивность случаев из г.Ош и Карасуйского района из-за близости расстония к ОМОКБ, которое является лечебным учреждением третьичного уровня по Ошской области (рис.3.1.2). По мере увеличиения дисстанции от ОМОКБ частота госпитализированных больных снижалась, так, из Араванского и Кара-Кулжинского района были 8-9% больных, а из Чон-Алайского района – наименьшее количество (3.1%) госпитализированных случаев.

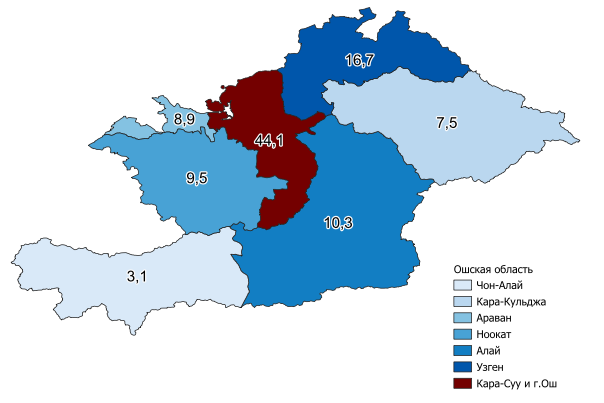


Рис.3.1.2. Распределение по месту проживания больных с COVID-19, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

Изучение COVID-19 выявило схожесть клинических симптомов с другими ОРВИ по их вариабельности и выраженности, в связи с чем проведено детальное изучение частоты и тяжести клинических проявлений. Частота симптомов у наблюдаемых больных при поступлении в стационар представлена в табл.3.1.2.

Таблица 3.1.2. Частота симптомов COVID-19 у больных, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |
| --- | --- |
| Клинические проявления | % |
| Лихорадка | 100 |
| Общая слабость | 90,5±1,0 |
| Миалгия | 63,1±0,6 |
| Кашель | 79,0±5,0 |
| Боль в горле при глотании | 71,22±3,2 |
| Потливость | 55,5±0,7 |
| Головная боль | 55,0±0,5 |
| Одышка при физической нагрузке | 53,07±1,7 |
| Боль в грудной клетке при дыхании | 48,1±2,2 |
| Озноб | 39,1±1,4 |
| Тошнота | 31,8±0,4 |
| Аносмия | 25,9±0,9 |
| Агевзия | 25,4±1,1 |
| Заложенность носа | 16,7±1,8 |
| Диарея | 14,5 |

Как видно из табл. 3.1.2. лихорадка (100%) явилась постоянным симптомом заболевания COVID-19, по уровню подъема температуры доминировал фебрильный тип (150 больных – 41.9%), а субфебрильный и пиретический типы встречались практически с одинаковой частотой (27.9% и 27.4%, соответственно). Лихорадка сопровождалась астеническим (314 больных – 87.7%) и интоксикационным синдромами (220 больных – 61.5%). В клинической картине ведущими были респираторный (275 больных – 76.8%) и катаральный синдромы (250 больных – 69.8%). Частота дыхания в среднем составила 24 дыхательных движений в минуту (колебания 20 – 26), со средним показателям SpO2 - 88% (84-90). Обращают на себя внимание тяжелые симптомы такие как: выраженный астенический синдром, одышка при физической нагрузке и боли в грудной клетке с самого начала заболевания.

Морозов М.В., Копылов В.Г. [143] в период пандемии COVID-19 для изучения его патогномоничных симптомов и степени их выраженности составили рабочую классификацию новой коронавирусной инфекции по частоте проявления: «очень частые» (встречаются в более 60% случаев), «частые» (встречаются от 40% до 60% случаев), «редкие» (встречаются от 20% до 40% случаев) и «очень редкие» симптомы (встречаются в менее 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 табл. 3.1.3.

Таблица 3.1.3. Распределение клинических симптомов по частоте их встречаемости у больных COVID-19, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Очень частые  >60% | Частые  40% до 60% | Редкие  20% до 40% | Очень редкие  <20% |
| Повышение температуры тела | Головная боль | Озноб | Заложенность носа |
| Общая слабость | Потливость | Тошнота | Диарея |
| Кашель | Одышка | Аносмия |  |
| Боль в горле | Боль в грудной клетке | Агевзия |  |
| Миалгия |  |  |  |

По данным табл. 3.1.3. при COVID-19 в категорию «очень частые» включены следующие симптомы: повышение температуры тела, общая слабость, сухой кашель, боль в горле при глотании и миалгии. Категорию «частые» симптомы составили: головная боль, потливость, одышка, боль в грудной клетке. К «редким» симптомам отнесены озноб, тошнота, аносмия, агевзия, «очень редкими» явились заложенность носа и диарея.

Нами изучена распространенность клинических симптомов COVID-19 в зависимости от возрастной категории, результаты представлены в табл. 3.1.4.

Таблица 3.1.4. Распространенность клинических симптомов COVID-19 в зависимости от возраста больных, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические симптомы | Возрастные группы (лет) | | | | | **p-value*2*** |
| 15-29,  n= 29*1* | 30-44,  n= 68*1* | 45-59,  n= 109*1* | 60-74,  n= 114*1* | 75 +,  n= 38*1* |
| 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 |
| Агевзия | 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, представленный в таблице в разных возрастных группах больных, показал:

- кашель встречался наиболее часто у пациентов возрастной группы старше 60 лет, статистически значимое различие говорит о том, что вероятность возникновения кашля увеличивалась с возрастом (p= 0.003);

- боль в горле с некоторой частотой отмечалась у лиц молодого возраста (15–29 лет), уменьшаясь с возрастом и самая низкая частота оказалась у возрастной группы 75+ (73%);

- боль в грудной клетке с наибольшей частотой встречалась в возрастной группе старше 60 лет, имеются значимые различия между возрастными группами (р<0.001);

- заложенность носа наблюдалась реже всего среди всех симптомов с небольшими вариациями в возрастных группам (p=0.8);

- одышка выявлялась наиболее часто у больных старше 60 лет, увеличиваясь по мере возрастания групп (p<0.001);

- озноб оказался относительно стабильным симптомом во всех возрастных группах, частота колеблась между 29% и 46%;

- аносмияотносительно с одинаковой частотой отмечена во всех возрастных группах, с наибольшим значением у больных старше 60 лет (28%).

- агевзияснаибольшей частотой обнаруживалась в группе 60–74 лет (30%) и наименьшая в группе 75+ (18%) без статистических различий;

- общая слабость отмечена у подавляющего большинства пациентов во всех возрастных группах, особенно в возрасте 15–29 лет (96%) с отсутствием статистически значимых различий;

- миалгияостается примерно одинаковой во всех возрастных группах, с небольшим снижением у пациентов старше 75 лет (61%) различия между возрастными группами не значимы.

Таким образом, **клинические** симптомы, такие как **кашель**, **одышка** и **боль в грудной клетке**, заметно чаще встречались у больных старше 60 лет. Это может свидетельствовать о более тяжелом течении заболеваний дыхательной системы у пожилых лиц. Обращает на себя внимание **одышка,** особенно выраженная в старшей возрастной группе, что может быть связано с возрастными изменениями легочной функции и общей слабостью организма.

**Отмечено отсутствие значимых различий для ряда** таких симптомов, как **боль в горле**, **заложенность носа**, **озноб**, **аносмия**, **агевзия**, статистически значимых различий между возрастными группами не обнаружено. Эти симптомы характерны для всех возрастов с примерно одинаковой частотой. **Общая слабость** и **миалгия** также не показывают значительных различий по возрастам, оставаясь довольно распространенными симптомами во всех группах.

Симптомы, связанные с тяжелым дыханием и болью (кашель, одышка, боль в грудной клетке), выражены сильнее у более пожилых пациентов, что подчеркивает важность возрастных факторов при оценке состояния здоровья.

Это может потребовать особого внимания к старшим возрастным группам в плане диагностики и лечения респираторных заболеваний, поскольку они более подвержены осложнениям.

Мы провели сравнительный анализ в зависимости от пола частоты степени тяжести и наиболее распространеных симптомов COVID-19 (озноб, заложенность носа, одышка и миалгия), результаты представлны в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5. Частота степени тяжести и клинических симптомов COVID-19 в зависимости от пола больных, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Клинические симптомы | Пол мужчины/женщины | | **p-value2** |
| Мужчины  n=1671 | Женщины  n=1911 |
| Тяжесть |  |  | 0.081 |
| легкое | 18 (11%) | 27 (14%) |  |
| средне тяж | 63 (38%) | 90 (47%) |  |
| тяжелое | 82 (49%) | 68 (36%) |  |
| крайне тяж. | 4 (2.4%) | 6 (3.1%) |  |
| озноб | 65 (39%) | 75 (39%) | >0.9 |
| заложенность носа | 34 (20%) | 26 (14%) | 0.088 |
| одышка | 96 (57%) | 94 (49%) | 0.12 |
| mialgia | 108 (65%) | 118 (62%) | 0.6 |
| 1 N (%); MEDIAN (IQR)  2 FISHER’S EXACT TEST; PEARSON’S CHI-SQUARED TEST; WILCOXON RANK SUM TEST | | | |

Как видно из данных таблицы 3.1.5, анализ частоты степени тяжести COVID-19 и его симптомов в зависимости от пола не выявил статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами (p>0.05). Незначительная частота тяжелой степени тяжести оказалась среди мужчин (49% против 36% у женщин), но с отсутствием статистически значимой разницы (p=0.081), что указывает на то, что пол не является значимым фактором, влияющим на тяжесть COVID-19.

Таким образом, результаты наших исследований показывает, что пол больных не оказывает значимого влияния на степень тяжести и выраженность клинических симптомов COVID-19.

Молекулярная диагностика, в частности, полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) и количественный вариант (qRT-ПЦР) стали золотым стандартом для диагностики COVID-19 [23].

Нами изучена частота встречаемости наиболее распространенных клинических симптомов COVID-19 в зависимости от результатов ПЦР наблюдаемых больных, данные представлены в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6. Распространенность клинических симптомов COVID-19 в зависимости от результатов ПЦР, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | ПЦР (отр) ,  n = 1781 | ПЦР (полож)  n = 1801 | **p-value2** |
| Возраст |  |  | <0.001 |
| 18-29 лет | 11 (6.2%) | 18 (10%) |  |
| 30-44 лет | 26 (15%) | 42 (23%) |  |
| 45-59 лет | 42 (24%) | 67 (37%) |  |
| 60-74 лет | 75 (42%) | 39 (22%) |  |
| 75 лет | 24 (13%) | 14 (7.8%) |  |
| боль в грудной клетке | 79 (44%) | 43 (24%) | <0.001 |
| одышка | 113 (63%) | 77 (43%) | <0.001 |
| кашель | 153 (86%) | 130 (72%) | 0.001 |

По нашим данным, представленным в таблице 3.1.6, у больных старше 60 лет частота ПЦР-отрицательных результатов оказалась выше и коррелировало с клиническими симптомами такими как: боль в грудной клетке, кашель и одышка. Коэффициент корреляции (r) равен 0.977, связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока - весьма высокая, *t-критерий Стьюдента равен 9.145,* зависимость признаков статистически значима (p=0.002764). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном поражении нижних отделов дыхательных путей вирусной этиологии у больных пожилого возраста, а среди молодых людей частым симптомом была боль в горле, что сопровождалось обнаружением SARS-COV-2.

Нами проведено сопоставление клинико-лабораторных показателей пневмонии с КТ-картиной изменений в легких у наблюдаемых больных с COVID-19 представлена в табл. 3.1.7.

Таблица 3.1.7. Основные клинико-лабораторные показатели в сопоставлении с КТ-картиной изменений в легких у наблюдаемых больных с COVID-19, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=331).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **КТ-01**  **n=26** | **КТ-11**  **n=68** | **КТ-21**  **n=76** | **КТ-31**  **n=115** | **КТ-41**  **n=73** | **P-value2** |
| Лихорадка | 27 (8.1) | 65 (19.7) | 71 (21.5) | 91 (27.5) | 69 (20.9) | 0.2 |
| Кашель | 16 (4.5) | 49 (13.7) | 60 (16.8) | 96 (26.9) | 62 (17.3) | **<0.001** |
| ЧД (дыхательные движения в 1 мин) | 19 (5.3) | 22 (6.1) | 23 (6.4) | 26 (7.2) | 26 (7.2) | **<0.001** |
| SpO2 (%) | 95 | 92 | 91 | 89 | 89 | **<0.001** |
| ПЦР (+) | 24 (92) | 38 (56) | 33 (43) | 42 (37) | 27 (37) | **<0.001** |
| **1 n (%); Median (IQR)**  **2 Pearson’s Chi-squared test; Kruskal-Wallis rank sum test** | | | | | | |

Ранжирование картины КТ-легких проводили с использованием «эмпирической» визуальной шкалы с определением степени изменений [30], согласно которой у 26 (7.3%) наблюдаемых больных отсутствовали изменения в легких и это соответствовало КТ-0. У 68 (19%) больных степень изменений в легких определена как КТ-1, характеризующаяся зоной уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» с вовлечением менее 25 объёма лёгких. У 76 (21.2%) больных выявлена степень изменений КТ-2, проявляющаяся зоной уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» с вовлечением от 25% до 50% объёма лёгких. Степень изменений КТ-3 обнаружена у 115 (32.1%) больных с зоной уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» и зоной консолидации с вовлечением от 50% до 75% объёма лёгких в последующем увеличением объёма поражения на 50% в течение 24-48 часов на фоне дыхательных нарушений. Критическую степень изменений КТ-4 наблюдали у 73 (20.4%) больных с диффузным поражением лёгочной ткани с ретикулярными изменениями и вовлечением более 75% объёма лёгких. При этом, у мужчин чаще встречалась тяжелая степень изменений легочной ткани (КТ-3 и КТ-4), в то время как у женщин, наоборот, преимущественно наблюдались изменения легочной ткани в легкой степени (КТ-0 и КТ-1). Лихорадка встречалась у всех больных, даже в случае отсутствия изменений в легочной ткани (КТ-0). При тяжелом поражении легких (КТ-3 и КТ-4) чаще наблюдалась субфебрильная и фебрильная температура, тогда как при КТ-0 и КТ-1 отмечалась высокая лихорадка. При КТ-0 (92%) была высокая частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и зева, которая уменьшалась по мере нарастания тяжести изменений легочной ткани, самая низкая частота (37%) отмечена при КТ-3 и КТ-4. Необходимо отметить соответствие клинических проявлений пневмонии таких как, лихорадка, кашель, ЧД и SpO2 и выраженности изменений КТ-картины легких.

Таким образом, по мере увеличения степени изменений КТ-картины легких наблюдалось значительное повышение частоты лихорадки, кашля, ЧД и снижение уровня насыщения кислородом, что отражает соответствие клинических проявлений и тяжести КТ-картины легких.

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

Нами частота распространенности симптомов изучена в зависимости от степени тяжести COVID-19, которая определена согласно общепринятым критериям (Клиническое руководство по диагностике и лечению COVID-19 версии 1-7, утвержденные МЗ КР 2020-2022гг).

Таблица 3.2.7. Распространенность симптомов в зависимости от степени тяжести COVID-19 у больных, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | Степень тяжести COVID-19 | | | | **p-value**2 |
| легкая,  n = 451 | средней, n= 1531 | тяжелая,  n = 1501 | крайне-тяжелая, n=101 |
|  |  |  |  |  |  |
| 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 |
| Агевзия | 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 |
| 1 n (%); Median (IQR)  2 Pearson’s Chi-squared test; Fisher’s exact test; Kruskal-Wallis rank sum test | | | | | |

При всех степенях тяжести постоянными симптомами COVID-19, примерно, с одинаковой частотой были: средняя продолжительность температуры (5-7 дней), боль в горле, миалгия, тошнота, аносмия и агевзия, . Следующие клинические проявления COVID-19 имели тенденцию к нарастанию частоты по мере усиления тяжести заболевания: общая слабость, боль в грудной клетке, одышка. При средней степени тяжести часто встречающимся симптомом была лихорадка с ознобом. При тяжелой степени тяжести заболевания распространенными симптомами оказались аносмия, кашель, головная боль, потливость, заложенность носа и диарея. Длительность пребывания в стационаре при легкой степени тяжести составила 12 койко-дней (5-17), средней степени тяжести – 12 койко-дней (5 – 22), тяжелой и крайне-тяжелой степени тяжести – 14 койко-дней (8 – 30).

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. Больной: 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 и кашля, общей слабости был взят анализ ПЦР SARS-CoV-2 (от 13.04.2020) и при получении положительного результата была госпитализирована в инфекционное отделение. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки от 16.04.2020г определялась картина правосторонней пневмонии 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°С, общее состояние больной удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Язык влажный, зев гиперемирован, миндалины не увеличены. В легких умеренно ослабленное везикулярное дыхание, ЧД- 22 в мин. Уровень насыщения крови кислородом (SpO2) 95% при дыхании атмосферным воздухом. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС-80 в мин, АД-130/80 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез регулярный. Лабораторные исследования:* ***ОАК от 19.04.2020****г. Hb: 142г/л, Эр-4,96x1012, Л-4,22x109/л, COЭ-17мм/ч, нейтр-54,0% лимф-38,0%, мон-4,2%. тромб -254х109/л.* ***БАК от 20.04.2020г:*** *мочевина-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%, MHO-1,3, Фибриноген A-5332мг/л, этаноловая проба - oтp. 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 больной 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 больных 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 подтверждается с примерам из истории болезни *МК//8 676/2020. Больной: А. А. Н. 20 лет (жен). Госпитализирована в инфекционное отделение ОМОКБ в 12.08.2020г с диагнозом: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID -19 (подтвержденная лабораторно), средней степени тяжести. D50.9 Железодефицитная анемия, легкой степени. Данные при поступлении: больная доставлена СМП в приемной покой ОМОКБ, на момент осмотра общее состояние средней тяжести, жаловалась на головные боли, кашель, боли в горле, тошноту, рвоту 1-2раза в день, снижение аппетита, изжогу, боли в эпигастрии не зависимо 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 обследовалась. Данное ухудшение состояние 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 рентгенографией органов грудной клетки выявлено: двухсторонняя н/долевая сегментарная пневмония, ПЦР SARS-CoV-2 от 12.08.20 - положительный. Эпид анамнез: Контакт с больными коронавирусной инфекции COVID-19 не исключался. Обьективный статус при поступлении: SрO2- 94%, температура тела 37,40С. общее состояние больного средней тяжести, сознание ясное, телосложение нормостеническое, положение - активное. Кожные покровы обычной окраски, чистые. В легких дыхание жесткое, выслушиваются влажные хрипы обеих легких, ЧД 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные ЧСС - 88 в мин. АД 110/70мм. рт.ст. Язык влажный, обложен налетом. Живот обычных размеров, мягкий, болезненность в эпигастрии. Печень и селезенка не увеличены, безболезненные. Стул и диурез со слов регулярные. Периферических отеков нет. Лабораторные исследования:* ***ОАК от 13.08.20г:*** *Hb- 94г/л, Эр- 4,08х109, Ht-28,3, нейт-62,9%, лимф-31,9%, мон-5.8%, СОЭ 24мм/час., тромб- 402х109/л. В повторном анализе от 24.08.20 улучшение показателей: нейт-55,2%, лимф-36,2%; СОЭ 20мм/час; тромб-310х109/л.* ***БАК от 13.08.20г:*** *общий билирубин 9,7 мкколь/л; прямой -3,5мкмоль/л; непрямой - 6,2 мкмоль/л; общий белок крови 73г/л; АЛТ – 40 Ед/л, АСТ 19Ед/л. СРБ-6,3.* ***Гемостазиограмма от 13.08.2020г:*** *МНО - 1,41, Фибриноген А-6000мг/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 - 3552мг/л, АЧТВ -31,4; РФМК-3,5. ОАМ от 13.08.20: цвет с/ж, белок 150мг/л, лейкоциты 7-6-7 в п/з. Инструментальные исследования:* ***R-гр органов грудной клетки от 12.08.20г****: Двухсторонняя н/долевая сегментарная пневмония. Повторная R-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 больной 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, рентегнологически подтвержденная двухсторонняя 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 тяжелоетечение. ОДН II ст. Данные при поступлении: больной доставлен в инфекционное отделение каретой СМП, с двумя кислородными концентратами, с сопровождением 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: больной 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 38.50С, болен в течение около 1 недели, отмечал постепенное нарастание симптомов в ТБ Чон-Алай, получил лечение цефтриаксон, стрепомицин, 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 больной доставлен в ОМОКБ. Обьективный статус при поступлении: общее состояние больного оценивалось тяжелым, обусловленное интоксикационным синдромам и дыхательной недостаточностью. Сознание ясное, телосложение нормостеническое, положение - пассивное, губы - синюшного оттенка, кожные покровы горячие на ощупь. Дыхание жесткое, выслушивались сухие хрипы при форсированном выдохе. Сердечные тоны ясные, правильного ритма. АД 120/80 мм.рт.ст., пульс ритмичный, ЧСС-89в мин. Язык сухой, обложен. Зев гипремирован. Миндалины увеличены. Живот мягкий, спокойный. Печень, селезенка не пальпируются. Диурез и стул в норме. Лабораторные исследования: ПЦР от 04.08.2020 положительный Nº46913.* ***ОАК от 05.07.20г*** *Нв-162г/л; Эр-5,38; Тр-138х109/л; Лей-13,98х109/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-4,43х1012/л; Тр-240х109/л; Лей-9,37х109/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; мочевина-4,33ммоль/л; ост азот-16,42ммоль/л; глюкоза крови-5,4: общий билирубин-16,9**мкмоль/л; билирубин прямой-10,0* *мкмоль/л; билирубин непрямой 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; мочевина-5,83ммольл; 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, лейтоциты-12-10-12 в п/з. Инструментальные исследования: МСКТ ОГК от 23.07.2020 заключение: внебольничную идиопатическую двустороннюю полисегментарнгую (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 рассосалось, уменьшалось в размере. Легочные ткани до конца расправлены, особенно правого легкого. Но имеются проявление легочных полей. Легочный рисунок и корни остаются усиленным, уплотненным и деформированным. Синусы свободные. Сердца и аорта без особенностей.*

*Проведено лечение: СЗП, О2-терапия, левофлокцасин, цефзид, р-р Рингера, фраксипарин, аспирин, АЦЦ, фуроскмид, меропенем, сальбутамол, Амикацин, реосорбилакт, урсахол, бифидум. Выписывается с выздоровлением.* В данном клиническим 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 составлял 6 дней. Нормализация показателей лаборатоных данных произошла через 30 дней госпитализации.

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

По данным ВОЗ [ВОЗ, 2022], изменение вирусов является нормальным явлением, но оно может иметь важные последствия, и поэтому ученые внимательно следят за этим процессом. Все вирусы, включая SARS-CoV-2, вирус, вызывающий COVID-19, со временем изменяются. За период пандемии во всем мире выявлено сотни вариантов этого вируса. Вместе с тем в зависимости от того, в каком генетическом материале вируса произошли изменения, они могут повлиять на степень тяжести 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 больных на 2 группы, в начале и конце пандемии (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1.Общие демографические и клиничекие данные больных с COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **2020 год штамм В линии** (n = 176)1 | **2022 год штамм Омикрон** (n = 182)1 | **p-value2** |
| **Пол** |  |  | >0.9 |
| Мужчины | 82 (47%) | 85 (47%) |  |
| Женщины | 94 (53%) | 97 (53%) |  |
| **Возраст средний** | 53 (40 - 60) | 60 (51 - 70) | <0.001 |
| 15-29 лет | 1 (0.6%) | 0 (0%) | 0.090 |
| 30-44 лет | 18 (11%) | 10 (6.7%) |  |
| 45-59 лет | 38 (23%) | 30 (20%) |  |
| 60-74 лет | 62 (37%) | 47 (31%) |  |
| 75+ лет | 49 (29%) | 65 (43%) |  |
| **День госпитализации** |  |  | 0.030 |
| до 5 дней | 110 (64%) | 109 (62%) |  |
| 5-10 дней | 55 (32%) | 49 (28%) |  |
| 10 дней и выше | 6 (3.5%) | 19 (11%) |  |
| **Степень тяжести** |  |  | <0.001 |
| Легкая | 43 (25%) | 2 (1.1%) |  |
| Средняя | 62 (36%) | 91 (51%) |  |
| Тяжелая | 66 (39%) | 84 (47%) |  |
| 1n (%); Median (IQR)  2Pearson’s Chi-squared test; Fisher’s exact test; Wilcoxon rank sum test | | | |

По нашим данным, циркулировавшие B и B.1. (В линии) варианты в 2020 году вызывали более 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 больных, инфицированных штаммами В линии (2020 год) и Омикрон (2022 год) COVID-19, показала отсутствие статистически значимых различий по полу – 47% мужчин и 53% женщин (р>0.9). При штамме Омикрон средний возраст больных значительно увеличился до 60 лет (IQR 51-70) против 53 года (IQR 40-60) при штамме В линии (p<0.001), включая число больных в возрасте 75+ (43% против 29%). 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 больных и 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 Дельты, 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 табл. 3.3.2.

Таблица 3.3.2. Клинические синдромы больных острой фазы COVID-19, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **2020 год штамм В линии** (n = 176)1 | **2022 год штамм Омикрон** (n = 182)1 | **p-value2** |
| Лихорадка | 176 (100%) | 182 (100%) | 0.3 |
| Астенический синдром | 149 (87%) | 165 (93%) | 0.056 |
| Катаральный синдром (боли в горле, гиперемия зева, ринорея, заложенность носа) | 146 (85%) | 104 (59%) | <0.001 |
| Интоксикационный синдром (миалгия, озноб, потливость, ломота в сутавах, теле) | 129 (75%) | 91 (51%) | <0.001 |
| Респираторный синдром (кашель, одышка, боли в грудной клетке) | 122 (71%) | 153 (86%) | <0.001 |
| Неврологический синдром (аносмия, агевзия, 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 неврологическими синдромами. Далее мы провели сравнительный анализ отдельных симптомов COVID-19 на момент госпитализации больных в зависимости от штамма, результате в табл. 3.3.3.

Таблица 3.3.3. Сравнительная характеристика симптомов COVID-19 на момент госпитализации больных в зависимости от штамма, находившихся под наблюдением за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Симптомы | **2020 год штамм В линии** (n = 176)1 | **2022 год штамм Омикрон** (n = 182)1 | **p-value2** |
| общая слабость | 149 (87%) | 165 (93%) | 0.056 |
| 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%) | 0.070 |
| 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 |
| 1 Median (IQR); n (%)  2 Wilcoxon rank sum test; Pearson’s Chi-squared test | | | |

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 (р<0.001), головная боль имела небольшое превышение (р=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 больных 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]. Проведенные исследования ряда авторов выявили факторы высокого риска для COVID-19 такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), инсульт, рак, заболевания почек, а также высокий уровень холестерина [150,151]. А также, для расчета риска развития летального исхода осуществляли математическую обработку числовых значений, и определили прогноз течения острого COVID-19. Сопутствующие заболевания у наблюдаемых больных ранжированы по системам (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1. Частота сопутствующий патологии по системам у больных с COVID-19 за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358). 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 наши данным (табл. 3.4.1), многие больные страдали сердечно-сосудистой патологией (17.8%). Болезни данной группы были представлены артериальной гипертензией, коронарной болезнью сердца и сосудов, атеросклерозом аорты и коронарных сосудов. На втором месте были болезни эндокринной системы (сахарный диабет 2 типа и ожирение) (8.9%). Болезни респираторной системы (10.9%), были представлены бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, бронхитами. Реже встречались патология ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь желудка и 12ти перстной кишки) и других систем (мочевыделительная, кроветворная, ЦНС) в виде единичных заболеваний.

Сопутствующая патология по разным системам выявлена у 162 (45,3%) госпитализированных больных с COVID-19, представлены в порадке 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 больных COVID-19 в зависимости от возрастной категории представлены в таблице 3.4.2.

Таблица 3.4.2. Частота сопутствующих заболеваний у больных COVID-19 в зависимости от возрастной категории за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (%) (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 аппарапта) | 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 |

По данным таблицы 3.4.2, КБС (коронарная болезнь сердца) встречалась в 9,4% случаев от всех обследованных больных, постепенно увеличиваясь с возрастом. АГ (артериальная гипертензия) встречалась у 8,9% пациентов с самым высоким показателем в возрастной группе 41-50 лет (16,7%). Частота заболевания СД (сахарный диабет) составила 7,8% с максимальным показателем в группе 41-60 лет, с минимальным – среди молодых возрастных групп. Ожирение постепенно увеличивалось в 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%). ХБПеч (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 аппарапта) в совокупности составили 3,6%. Обращает на себя внимание сочетанные заболевания, которые составили наибольшую долю – 33,7% с резким увеличением показателя начиная у больных старше 40 лет.

Кроме того, у больных, инфицированных о 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 клинических данных больных с COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующей патологии, результаты представлены в таблице 3.4.3.

Таблица 3.4.3. Сравнительный анализ клинических данных больных с COVID-19 в зависимости от наличии сопутствующей патологии за период 2020-2022гг, Ошская область, Кыргызская Республика (n=358).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Сопутствующая патология | | **P value** |
| Да  n=162 | Нет  n=199 |
| Возрастные группы |  |  | <0.001 |
| 18-29 лет | 3 (1.9%) | 26 (13%) |  |
| 30-44 лет | 13 (8.0%) | 55 (28%) |  |
| 45-59 лет | 53 (33%) | 56 (29%) |  |
| 60-74 лет | 71 (44%) | 43 (22%) |  |
| 75 лет | 22 (14%) | 16 (8.2%) |  |
| Степень тяжести |  |  | <0.001 |
| Легкое | 5 (3.1%) | 40 (20%) |  |
| средне тяж | 56 (35%) | 97 (49%) |  |
| Тяжелое | 93 (57%) | 57 (29%) |  |
| крайне тяж. | 8 (4.9%) | 2 (1.0%) |  |
| 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%) | 0.026 |
| Озноб | 71 (44%) | 69 (35%) | 0.10 |
| 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 |

По нашим данным (табл. 3.4.3) в группе с сопутствующей патологией большой процент больных старшего возраста начиная с 45 лет (р<0.001). В группе без сопутствующей патологии больше молодых пациентов: 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.

У больных без сопутствующей патологии чащенаблюдалась **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 о**дышка** (64% против 44%) (p<0.001), з**аложенность носа**  (22% против 13%, p = 0.026). Другие клинические симптомы такие как **озноб, потеря обоняния и вкуса**, **головные боли**, **тошнота**, **диарея** не имеют статистически значимых различий между группами (p>0.05).

Таким образом, больные 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 средне тяжелую степень тяжести заболевания, и у них чаще наблюдается боль в горле.

**Заключение:**

У наблюдаемых нами больных, 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 больных 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 рентенологически (92,7%) по сравнению с КТ (56,9%). По месту проживания больных преобладали жители из близлежащих районов к лечебному учреждению третьичного уровня (ОМОКБ), по мере увеличиения дисстанции от стационара, частота госпитализированных больных снижалась.

Используя, классификацию частоты симптомов при COVID-19 у больных Ошской области, мы определили категории «очень частые» (повышение температуры тела, общая слабость, сухой кашель, боль в горле при глотании и миалгии); «частые» (головная боль, потливость, одышка, боль в грудной клетке); «редкие» (озноб, тошнота, аносмия, агевзия) и «очень редкие» (заложенность носа и диарея). При сравнении с данными других авторов устанвлен 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 аносмия и агевзия.

В возрастном аспекте у больных старше 60 летзаметно чаще встречались **кашель**, **одышка** и **боль в грудной клетке**, свидетельствующие о более тяжелом течении поражении 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 больных пожилого возраста, а среди молодых людей частым симптомом была боль в горле, что сопровождалось обнаружением SARS-COV-2.

По результатам ранжирования изменений картины КТ-легких выявили у 26 (7.3%) больных – степень КТ-0, у 68 (19%) – КТ-1, у 76 (21.2%) – КТ-2, у 115 (32.1%) – КТ-3, у 73 (20.4%) больных – степень КТ-4. При этом, у мужчин чаще встречалась тяжелая степень изменений легочной ткани (КТ-3 и КТ-4), в то время как у женщин, наоборот, преимущественно наблюдались изменения легочной ткани в легкой степени (КТ-0 и КТ-1). Лихорадка встречалась у всех больных, даже в случае отсутствия изменений в легочной ткани. При КТ-0 (92%) была высокая частота обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и зева, которая уменьшалась по мере нарастания тяжести изменений легочной ткани, самая низкая частота (37%) отмечена при КТ-3 и КТ-4. Необходимо отметить соответствие клинических проявлений пневмонии таких как, лихорадка, кашель, ЧД и SpO2 и выраженности изменений КТ-картины легких.

Частота клинических симптомов у наблюдаемых больных по степени тяжести соответствовала общепринятой классификации. При всех степенях тяжести постоянными симптомами COVID-19, примерно, с одинаковой частотой были: средняя продолжительность температуры (5-7 дней), боль в горле, миалгия, тошнота, аносмия и агевзия. Тенденция к нарастанию частоты по мере усиления тяжести заболевания имели: общая слабость, боль в грудной клетке, кашель и одышка.

По нашим данным, циркулировавшие B и B.1. (В линии) варианты в 2020 году вызывали более 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 [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 больных, включая число больных 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 на фоне лихорадки оказались выраженными респираторный и неврологический синдромы, определяющие тяжесть заболевания, что было подтверждено преобладанием средней и тяжелой степени тяжести заболевания.

У больных COVID-19 с тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести COVID-19, зарегистрировано больше сочетаний сопутствующих заболеваний, что оказало влияние на тяжесть течения заболевания [151]. Наличие сопутствующих заболеваний (КБС, СД, ГБ), показатели частоты дыхания >24/мин и частоты пульса >125/мин при поступлении ассоциировалось с повышенным риском тяжелого течения инфекции и смертности. Тяжесть течения, в первую очередь, определяет преморбидное состояние, которое существенно снижает адаптационные возможности организма, его иммунный статус и неспецифические факторы защиты [152,153]. Согласно зарубежным и отечественным данным, сахарный диабет как сопутствующее заболевание при COVID-19 колеблется от 16,2% до 25% [154,155]. По данным Андреевой А.А. и соавторами [156] известно, что сочетание сахарного диабета, ожирения и артериальной гипертензии увеличивает риск смертности. Предполагается, что вирус SARS-CoV-2 повреждает островковые клетки поджелудочной железы и способствует развитию сахарного диабета или ухудшению его течения. В случае повышения глюкозы крови выше 13–15 ммоль/л показана коррекция сахароснижающей терапии и рекомендуется постоянный контроль сахара в крови и содержания кетоновых тел в моче. Проведенные исследовании подтверждают неконтролируемое повышение уровня глюкозы крови каждые 2 ммоль/л, увеличивая риск тяжелого течения COVID-19 на 15% [154,155,156].

Сопутствующая патология по разным системам, нами выявлена у 162 (45,3%) госпитализированных больных с COVID-19 и представлены в порадке 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 больных, инфицированных о 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. Больные 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 патологией чаще молодые, имеют легкую или средне тяжелую 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 больных 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: эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, СОЭ, С-реактивного белка (CРБ), фибриногена, прокальцитонина, Д-димера, РФМК, МНО, печеночного и почечного теста. Полученные показатели общего анализа крови больных 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).

**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 ± стандартное отклонение** | | --- | --- | --- | | Лейкоциты (×10 9 /л) | 3,5–9,5 | 5,76 ± 2,656 | | Эритроциты (×10 12 /л) | 4.3–5.8 | 4,24 ± 0,619 | | Гемоглобин (г/л) | 130–175 | 131 ± 18,255 | | Тромбоциты (%) | 125–350 | 190,52 ± 79,492 | | Нейтрофилы (×10 9 /л) | 1,8–6,3 | 3,76 ± 2,450 | | Лимфоциты (×10 9 /л) | 1.1–3.2 | 1,47 ± 0,622 | | Моноциты (×10 9 /л) | 0,1–0,6 | 0,4 ± 1,99 | | Эозинофилы (×10 9 /л) | 0,02–0,52 | 0,09 ± 0,118 | | СОЭ (мм/ч) | 0-15 | 17,6 ± 6,9 | |

Полученные средние значения со стандартным отклонением показывают значительную и умеренную вариабельность. Значительная вариабельность выявлена в показателе гемоглобина с разбросом ±18,255, в количестве лейкоцитов с разбросом ±2,656, тромбоцитов с разбросом ±79,492, нейтрофилов с разбросом ±2,450, моноцитов разбросом ±1,99. Умеренная вариабельность наблюдалась в показателях эритроцитов с разбросом ±0,619, лимфоцитов с разбросом ±0,622, эозинофилов с разбросом ±0,118. Эти данные помогают понять, насколько сильно значения могут отклоняться от среднего, что важно для оценки состояния пациентов и принятия решений о лечении.

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, предназначенные для лечения COVID-19, вызывают гепатотоксичность даже при отсутствии передозировки. Несколько противовирусных препаратов были использованы при лечении инфекции SARS-CoV-2 (например, осельтамивир, абидол, лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин), и все они могут демонстрировать некоторую степень гепатотоксичности [159]. C другой стороны цитокиновый шторм рассматривается как прогрессирование заболевания, которое потенциально может повредить легкие, кишечник и печень, свидетельствующее повышение уровня печеночных ферментов [160].

Биохимические показатели больных 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 ± стандартное отклонение** |
| Общ белок г/л | 66-88 | 66,5 **± 4,33** |
| АЛТ ед/л | 0,0-0,41 | 0,2 **± 0,48** |
| АСТ ед/л | 0,0-0,35 | 01 **± 0,32** |
| Креатининин ммоль/л | 80-115 | 86,7 ± 21,9 |
| Мочевина ммоль/л | 2,5 -8,3 | 7,7 **± 5,5** |
| Сахар в крови ммоль/л | 3,9-6,1 | 5,5 **± 2,2** |

Данные таблицы представляют биохимические показатели крови больных с COVID-19 в сравнении с нормальным диапазоном, показывающие вариабельность стандартного отклонения указывающие на степень нарушения функции органа. Средние значения общего белка и активности АСТ находится на уровне нижней границы нормы, что может указывать на незначительное снижение белкового обмена или воспалительный процесс. Средние значения АЛТ, креатинина, мочевины и глюкозы находится 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 нг·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 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 ± стандартное отклонение** |
| АЧТВ, сек | 25,1–36,5 | 32,4±13,6 |
| ПТИ,% | 80-100 | 86,6±12,2 |
| РФМК мг/100мл | 3,38+0,02 | 6,8± 4,2 |
| Фибриноген г/л | 2-4 | 8,3 ± 2,7 |
| ПВ, сек | 11—16 | 16,9± 2,1 |
| МНО | 0,85—1,35 | 1,1± 0,2 |
| Д-димер нг/л | 2,5 | 2,2 ± 1,9 |

Показатели АЧТВ и ПТИ имеют аналогичные изменения (табл. 4.1.3), средние значения в пределах референсных значений, в то время как стандартные отклонения имеют значительную вариабельность (±13,6 и ±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 больных COVID-19 находится на верхней границе нормы, что может указывать на замедление свертывания крови.

Уровень Д-димера у больных COVID-19 находится в пределах нормы, но стандартное отклонение указывает на возможные случаи повышенного тромбообразования.

В целом, у больных 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 работ установлена роль С-реактивного белка (СРБ) для оценки выраженности воспалительного ответа при COVID-19 и степени тяжести заболевания [158,162]. Уровень СРБ при поступлении в стационар, в отличие от Д-димера, ферритина и СОЭ, может являться предиктором развития тяжелого течения у пациентов и статистически значимо связан с уровнем смертности. Однако по данным других исследований, только нарастание СРБ в первые 48 часов относительно референсных значений, зарегистрированных на момент госпитализации, может иметь диагностическую ценность [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 Результаты маркеров воспаления в сравнении с референсными значениями у пациентов n=358**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лабораторные показатели** | **Референсные значения** | **Среднее значение ± стандартное отклонение** |
| СРБ,мг/л | 0 – 6 | 12,5 ± 5,1 |
| ПКТ, нг/л | 0 – 0,046 | 0,96 ± 2,61 |

Значения СРБ и ПКТ превышают норму в 2 раза со значительной вариабельностью стандартного отклонения (±5,1мг/л и ±2,61нг/л, соответственно), свидетельствующее о выраженном воспалительном процессе у больных с COVID-19. Высокая вариабельность стандартного отклонения маркеров воспаления требует индивидуального подхода в отношении антибактериальной терапии.

Результаты лабораторных показателей у наблюдаемых больных 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. Для этого мы сравнивали показатели периферической крови больных разной степени тяжести заболевания, находившихся на стационарном лечении: легкой степенью инфекции было 45 больных, средней степени тяжести – 153 больных, тяжелой степенью тяжести – 106 больных и крайне-тяжелой степенью тяжести – 10 больных.

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Легкая**  **n=451** | **Средне-тяжелая**  **n=1531** | **Тяжелая**  **n=1501** | **Крайне тяж**  **n=10** | **P value2** |
| **Гемоглобин** | 129 (123 - 136) | 128 (118 - 134) | 129 (12 - 139) | **116 (114 - 126)** | 0.022 |
| **Эритроциты** | 4.60  (4.27 - 4.87) | 4.10  (3.70 - 4.60) | 4.20  (3.80 - 4.50) | 4.02  (3.83 - 4.56) | **<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  (0.28 - 2.00) | 1.00  (0.30 - 2.00) | 1.00  (0.43 - 2.00) | 2.00  (1.00 - 2.00) | 0.5 |
| **Лимфоциты** | 35 (29 - 38) | 32 (29 - 35) | 24 (20 - 32) | 25 (24 - 31) | **<0.001** |
| **Моноциты** | 6.70  (4.95 - 8.15) | 4.85  (3.90 - 6.00) | 4.40  (4.00 - 6.00) | 4.00  (2.45 - 4.05) | **<0.001** |
| **СОЭ** | 18 (14 - 27) | 20 (15 - 26) | 24 (19 - 30) | 17 (12 - 30) | 0.003 |
| **1 N (%); MEDIAN (IQR)**  **2 FISHER’S EXACT TEST; KRUSKAL-WALLIS RANK SUM TEST** | | | | | |

Сравнительная характеристика общего анализа крови у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания показывают, что с увеличением тяжести COVID-19 наблюдаются значительные изменения в показателях общего анализа крови. Как видно из представленных данных (табл. 4.2.1), показатели лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов имеют статистически значимые изменения по мере нарастания тяжести заболевания (p<0.001). Основными лабораторными отклонениями, отмеченными у пациентов с COVID-19 являются лейкоцитоз с нейтрофиллезом и лимфопенией, которые объясняются цитопатическими дейтвиями 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 было связано со значительной нейтрофилией и лимфопенией, которая усиливалась у пациентов с тяжелой степенью тяжести.

Известно, что COVID-19 обычно начинается с легочных признаков и симптомов, однако в некоторых случаях может вызывать нарушения других органов, вовлекая печень и почки [47].

Результаты биохимических показателей крови в зависимости от тяжести COVID-19 представлены в таблице 4.2.2. Расчет с помощью теста Фишера выявил нарастание АЛТ и мочевины в зависимости от степени тяжести (p <0.001).

Таб 4.2.2. Сравнительная характеристика биохимической анализ крови в зависимости от степени тяжести острой фазы COVID-19 (n=358)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Легкая**  **n=451** | **Средне-тяж**  **n=1531** | **Тяжелая**  **n=1501** | **Крайне тяж**  **n=10** | **P value2** |
| **Общ 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** | 4.30  (4.10 - 4.60) | 4.85  (4.00 -5.10) | 4.90  (4.00 -5.40) | 4.55  (3.67 -5.32) | 0.8 |
| **Глюкоза в крови** | 5.10  (4.40 - 5.40) | 5.00  (4.50 - 6.20) | 5.20  (4.48 - 6.20) | 5.50  (4.98 - 5.73) | 0.4 |
| **Креатинин** | 82 (73- 90) | 79 (68 - 89) | 86 (69 - 103) | 84 (68 - 109) | 0.076 |
| **Мочевина** | 5.44  (4.60 - 6.30) | 6.50  (5.00 - 8.00) | 7.00  (5.50 - 9.70) | 7.55  (5.60 -11.07) | **<0.001** |
| **1 N (%); MEDIAN (IQR)**  **2 FISHER’S EXACT TEST; KRUSKAL-WALLIS RANK SUM TEST** | | | | | |

Результаты, представленные в таблице 4.2.2., показали средние значения общего белка на нижней границе нормы, что может указывать на снижение белкового обмена или воспалительный процесс.

Показатели АЛТ и АСТ находится в пределах нормы, но стандартные отклонения со выраженный 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 находится 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 находится 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 лекарств средств [159].

Нами изучены показатели коагулограммы и маркеров воспаления в зависимости от тяжести течения COVID-19, данные представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.2.3. Сравнительная характеристика маркеров воспаления и коагулограммы в зависимости от степени тяжести острой фазы (n=358)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Легкая**  **n=451** | **Средне-тяж**  **n=1531** | **Тяжелая**  **n=1501** | **Крайне тяж**  **n=10** | **P value2** |
| **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** | 16.60  (15.00 - 17.10) | 17.00  (16.00 - 18.00) | 17.00  (16.00 - 18.00) | 16.65  (16.12 -17.00) | 0.2 |
| **Д-димер** | 0.69  (0.50 -0.98) | 1.20  (0.79 - 2.35) | 1.23  (1.00 - 1.69) | 2.49  (1.30 - 8.29) | **<0.001** |
| **Фибриноген** | 5,328  (4,100 - 6,666) | 7,996  (6,660 - 9,772) | 9,332  (7,104 - 10,660) | 7,996  (7,327 - 9,440) | **<0.001** |
| **МНО** | 1.20  (1.15 - 1.25) | 1.12  (1.06 - 1.20) | 1.12  (1.00 - 1.20) | 1.06  (1.05 - 1.20) | **<0.001** |
| **СРБ** | 56 (45 - 72) | 96 (76 - 132) | 168 (136 - 196) | 200 (200 - 200) | **<0.001** |
| **Прокальцитонин** | 0.20  (0.10 - 0.32) | 0.42  (0.25 - 0.65) | 0.92  (0.64 - 1.12) | 0.96  (0.42 - 1.23) | **<0.001** |
| **1 N (%); MEDIAN (IQR)**  **2 FISHER’S EXACT TEST; KRUSKAL-WALLIS RANK SUM TEST** | | | | | |

Сравнительная характеристика маркеров воспаления и коагулограммы у больных 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 (р= 0.2).

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 соответсвовала 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 результатом наших исследований, КТ-0 выявлено у 26 больных, КТ-1 – 68, КТ-2 – 76, КТ-3 – 115, КТ-4 – 73 больных.

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 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3.

Таблица 4.4.1. Показатели общего анализа крови в зависимости от КТ-картины легких у больных COVID-19 (n=358)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **КТ-01** | **КТ-11** | **КТ-21** | **КТ-31** | **КТ-41** | **P value2** |
| 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) | 0.069 |

В таблице 4.4.1 представлен анализ показателей общего анализа крови в зависимости от КТ-картины легких у больных COVID-19 (КТ-0 до КТ-4), и включает данные о лейкоцитах, нейтрофилах, лимфоцитах и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Количество лейкоцитов и нейтрофилов имели однонаправленный характер изменений, увеличиваясь от КТ-0 к КТ-4 и показывая значимое изменение (р< 0.001). Изменения лимфоцитов носили обратный статистически значимый характер (р< 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 (р=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 усления 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.

4.4.2. Показатели коагулограммы и маркеров воспаления в зависимости от КТ-картины легких у больных COVID-19 (n=358)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **КТ-01**  **n=26** | **КТ-11**  **n=68** | **КТ-21**  **n=76** | **КТ-31**  **n=115** | **КТ-41**  **n=73** | **P value2** |
| СРБ | 50  (41 - 56) | 69  (56 - 85) | 96  (84- 128) | 149  (119-176) | 196  (174 -200) | **<0.001** |
| ПКТ | 0.14  (0.08-0.23) | 0.25  (0.20- 0.36) | 0.53  (0.34- 0.65) | 0.71  (0.53- 0.96) | 1.02  (0.79 - 1.23) | **<0.001** |
| Д-димер | 0.75  (0.64 - 1.07) | 1.11  (0.67 -1.82) | 1.05 (0.72 - 1.60) | 1.26  (0.99 - 1.90) | 1.36  (1.20 - 2.19) | **<0.001** |
| Фибриноген | 4,666  (4,000-5,772) | 7,996  (5,662- 9,772) | 8,772 (6,279 - 10,660) | 8,882 (6,666 - 10,216) | 8,888  (7,104 -10,216) | **<0.001** |

По данным табл. 4.2.2. изучаемые показатели маркеров воспаления и коагулограммы у больных COVID-19 повышались с увеличением тяжести поражения легочной ткани (р < 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-картиной объема поражения легких и значимых лабораторных показателей при COVID-19, представлены в таблице 4.2.3.

Таблица 4.4.3. Коэффициент корреляции (r) между КТ-картиной объема поражения легких и значимых лабораторных показателей при COVID-19 (n=358)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | r | Теснота связи по шкале Чеддока | t-критерий Стьюдента | p-value2 | Коэффициент детерминации  r2 |
| СРБ | 0.78 | высокая | 23.56 | <0.001 | 0.609 |
| Прокальцитонин | 0.58 | заметная | 13.37 | <0.001 | 0.334 |
| Нейтрофилы | 0.45 | умеренная | 9.52 | <0.001 | 0.203 |
| Лимфоциты | 0.36 | умеренная | 7.14 | <0.001 | 0.125 |
| Фибриноген | 0.23 | Слабая | 4.42 | <0.001 | 0.052 |
| D-димер | 0.16 | Слабая | 3.12 | <0.001 | 0.027 |

Статистический анализ зависимости между КТ-картиной объема поражения легких и значимых лабораторных показателей при COVID-19 показал высокую и заметную связь с СРБ и прокальцитонином, слабую с показателями коагулограммы. У больных с тяжелой пневмонией и обширным объемом поражения легких (КТ-3 и КТ-4), установлена прямая корреляционная связь с СРБ и ПКТ, отражающие преимущественно тяжесть системной воспалительной реакции бактериального генеза

**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 линии, 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 (таб. 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3).

4.3.1. Сравнительная характеристика показателей общего анализа крови в зависимости от штамма

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Штамм В -линии**  **n=176** | **Штамм Омикрон**  **n=182** | **P value** |
| Эритроциты х1012/л | 4.60 (4.30 - 5.07) | 3.80 (3.53 - 4.10) | **<0.001** |
| Лейкоциты х 109/л | 8.8 (6.4 - 12.6) | 8.8 (7.0 - 9.9) | 0.2 |
| Нейтрофилы, % | 63 (56 - 73) | 64 (60 - 69) | 0.8 |
| Тромбоциты х1012/л | 218 (186- 268) | 200 (190 - 226) | 0.3 |
| Эозинофилы, % | 1.00 (0.30- 2.00) | 1.00 (1.00 - 2.00) | 0.3 |
| Лимфоциты, % | 31 (23- 36) | 30 (24 - 34) | 0.3 |
| Моноциты, % | 5.90 (4.20- 7.40) | 4.00 (3.10 - 5.00) | **<0.001** |
| СОЭ, мм/ч | 20 (14 - 30) | 21 (18 - 28) | 0.6 |
| **1 N (%); MEDIAN (IQR)**  **2 PEARSON’S CHI-SQUARED TEST; FISHER’S EXACT TEST; WILCOXON RANK SUM TEST** | | | |

По данным таблицы 4.3.1. сравнительная характеристика показателей общего анализа крови у больных COVID-19 в зависимости от штамма показала значительное снижение уровня эритроцитов у пациентов со штаммом Омикрон (3.80х1012/л) по сравнению с В линии штаммом (4.60 х1012/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 отличались 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.

4.3.2. Сравнительная характеристика биохимический показателей крови в зависимости от штамма.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Штамма В линии**  **n=176** | **Штамм Омикрон**  **n=182** | **P value** |
| 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 | 8.21 (5.60 - 9.82) | 6.00 (5.00 - 6.50) | **<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 (4.30 - 5.30) | 4.8 (4.00 - 5.20) | 0.2 |
| Глюкоза крови  3,3-5,5 ммоль/л | 5.1 (4.30 - 5.60) | 5.2 (4.50 - 6.50) | 0.014 |
| **1 N (%); MEDIAN (IQR)**  **2 PEARSON’S CHI-SQUARED TEST; FISHER’S EXACT TEST; WILCOXON RANK SUM TEST** | | | |

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.

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 связано с большим числом больных с СД.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **Штамм В линии**  **n=176** | **Штамм Омикрон**  **n=182** | **P value** |
| 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. | 1.10 (0.69 - 1.26) | 1.50 (1.00-3.20) | **<0.001** |
| Фибриноген,  2000-4000 мг/л | 7996 (5332-10312) | 8446 (6976-9772) | 0.082 |
| МНО, 0,85-1,35 сек | 1.20 (1.12 - 1.26) | 1.06 (1.00 -1.12) | **<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 | 0.63 (0.36 - 0.96) | 0.56 (0.29 -0.96) | 0.9 |
| **1 N (%); MEDIAN (IQR)**  **2 PEARSON’S CHI-SQUARED TEST; FISHER’S EXACT TEST; WILCOXON RANK SUM TEST** | | | |

Результаты (табл 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.

Таким образом, значительное повышение уровня фибриногена и D-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 говорят об отсутствии риска кровотечений.

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

COVID-19 представлял собой глобальную проблему, которая отягощается отсутствием этиотропного лечения [120]. В начале пандемии COVID-19 во всех странах большинство лекарственных препаратов (ЛП) назначались вне показаний, установленных инструкцией 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 проводились клинические исследования по использованию разных групп лекарственных средств для получения данных об эффективности их применения в лечении COVID-19 [166].

Анализ лечебных мероприятий показал полипрагмазию (одновременное использование 5 или более лекарственных средств) у наблюдаемых больных (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, в качестве стартовой терапии наиболее часто назначались цефтриаксон в виде монотерапии и в комбинации с азитромицином или левофлоксацином. При легкой степени тяжести в 42% случаев получили антибиотики, причем в 9,4% случаев была комбинация из 2х и 3х антибиотиков, при средней и тяжелой степени тяжести антибиотики назначались всем больным, комбинированная терапия была в 59,5% и 69,3% случаев, соответственно.

Было отмечено, что при анализе 358 больных 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 (рис. 4.3.1). Стартовыми антибиотиками были: ципрофлоксацин, левофлоксацин, азитромицин и цефтриаксон, даже у пациентов с пложительным ПЦР тестом (77,7%).

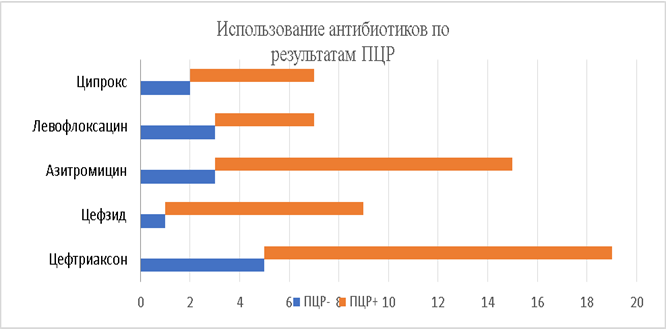


Рисунок 4.5.1. Использование антибиотиков у больных с COVID-19 при легкой степени тяжести (n=45).

Как видно из рисунка 4.3.1, из 358 больных мы проанализировали лечение 45 больных 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% больных. Кроме того, у стафилоккока определена чувствительность к антибиотикам.

В тест антибиотикочувствительности включены широко используемые антибиотики населением города Ош: Ампициллин, Пенициллин, Азитромицин, Амоксациллин, Цефтриаксон, Цефзим, Левофлаксицин и Ципрофлоксацин.

Таблица. 4.5.2 – 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 | |
| ПЦР + | ПЦР- | ПЦР + | ПЦР- | ПЦР + | ПЦР- |
| абс | % | абс | % |  |  |  |  |  |  |
| 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 цефемед | 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** |
| Левофлоксациллин | 18 | 62 | 11 | 37,9 | 7 | 3 | 6 | 6 | 5 | **2** |

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

Результаты исследования (табл. 4.3.2) 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 больных COVID-19 лабораторные показатели имели значительные изменения в общем анализе крови, биохимических показателях крови, гемостазиограмме и маркеров воспаления в зависимости от степени тяжести больных, штамма SARS-COV-2 и выраженности поражения 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 связано с большим числом больных 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 процессе у больных с COVID-19.

В группе тяжелой степени тяжести острой фазы COVID-19 выявлено значительное увеличение АЧТВ, Д-димера и фибриногена, отражающие 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), отражающие тяжесть системной воспалительной реакции бактериального генеза

Анализ лечебных мероприятий показал частую полипрагмазию (одновременное использование 5 или более лекарственных средств) у наблюдаемых больных (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.

**Глава 5. Последствия коронавирусной инфекции (COVID-19)**

**5.1. Клинико-синдромальная характеристика постковидного синдрома при (COVID-19)**

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

Таб. 5.1.1. Синдромальная характеристика клинических прявлений в постковидном периоде у больных перенесших COVID-19 (n=252)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Характеристика** | **абс** | **%** |
| Астенический синдром (слабость, усталость, нарушение сна) | 174 | 69,04 |
| Неврологические расстройства (головные боли, агевзия гипомнезия нарушения концентрация) | 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 ≥5кг, диарея) | 91 | 36,1 |
| Психические расстройства (депрессия, изменения 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 |

По данным таблицы 5.1.1. у наблюдаемых больных выявлялась мультисистемность клинических проявлений в постковидном периоде с сохранением симптомов острого периода и появлением новых симптомов. Данная группа больных после острого COVID-19 однократно или многократно обращались 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]:

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 гстроинтестинальным синдромом (36,1%), психические расстройства (28,1%) и кардиоваскулярный синдром (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 демонстрируют разнообразие последствий инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

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

Нами проведено длительное наблюдение больных с мониторингом состояния на 4й,12й, 24й, 48й, 96й неделе после острого COVID-19. Результаты представлены на рис. 5.1.1. По нашим данным при длительном наблюдении (48-96 нед) больных, перенесших острый COVID-19 установлено сохранение, практически, всех синдромов острой фазы.

На 4й неделе наблюдения из 252 больных у 174 (69%) отмечали предъявляли различные жалобы, при этом наиболее выраженными оказались респираторный, неврологический и гастроинтестинальный синдромы, астенический выявлялся только в половине случаев у наблюдаемых больных.

Рис.5.1.1. Частота (%) выявляемости постковидных проявлений в разные периоды наблюдения (%), n=252.

На 12й неделе мониторинга из 174 больных жалобы сохранялись у 25 (14,4%), частота респираторного, неврологического и гастроинтестинального синдромов уменьшилась в 2 раза, но астенический сохранялся на прежнем уровне. На 24й неделе наблюдения частота симптомов прогрессивно уменьшилась еще в 2 раза, которые были выявлены только у 6 (3,4%) больных но на 48й неделе произошло обратное изменение с увеличением числа больных с жалобами 23 (13,2%) и частота синдрмов возрасла в 2 раза, которые были связаны с обострением сопуствующих болезней. На 96й неделе под наблюдением остались 23 больных с сохраняющимися жалобами, при этом ведущим оставался астенический, но с уменьшением респираторного и гастроинтестинального синдромов, а неврологические симптомы резко уменьшились и наблюдались у незначительного числа больных.

Таким образом, все симптомы постковидного синдрома имеют тенденцию к постепенному снижению к 24й неделе наблюдения, но обострение сопуствующих заболеваний оказывают влияние на возврат симптомов. После их купирования отмечалось снижение частоты симптомов постковидного синдрома к 96й неделе наблюдения с сохранением, по крайней мере, одного постоянного симптома, из которых на 96-й неделе сохранились общая слабость, одышка, боль в грудной клетке, миалгия.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 демонстрируют разнообразие последствий инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

В постковидном периоде у 62 больных (35,6%) выявлены новые, появившиеся клинические симптомы, которые не встречались в остром периоде, что указывают на вовлечение других органов и систем, данные отражены на рисунке 5.1.2.

Рис. 5.1.2. Частота (%) новых, появившихся симптомов, зарегистрированных после перенесенного острого COVID-19 (n=62)

Результаты наблюдения (рис. 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 бессоница, 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% наблюдамых пациентов.

Таким образом, проявления новых регистрируемых симптомов после острого COVID-19 охватывают широкий спектр симптомов, включающие поражения многих органов и систем, которые оказывают значительное влияние на качество жизни больных.

Нами проведено изучение связи клинических симптомов постковидного синдрома и штаммов SARS-CoV-2. Распространенность постковидного синдрома была одинаковой при обоих штаммах вируса. Исследование показало, что пациенты, после острого COVID-19, продолжали отмечать усталость, одышку, боли в суставах, несмотря на то, что у них были разные штаммы острого заболевания. Сравнительная характеристика симптомов постковидного синдрома в зависимости от штаммов SARS-CoV-2, которые имели статистическую значимость приведены в таблице 5.1.2.

Таблица 5. 1. 2. Сравнительная характеристика симптомов постковидного синдрома в зависимости от штаммов SARS-CoV-2 (n=174)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **В линии штамм**  **n = 86** | **Омикрон штамм**  **n = 88** | **p-value2** |
| Гипомнезия | 66 (77%) | 52 (59%) | 0,013 |
| Головная боль | 53 (62%) | 67 (76%) | **0,039** |
| Бессоница | 46 (53%) | 54 (61%) | 0.3 |
| Изжога | 41 (48%) | 19 (21,5%) | **<0,001** |
| Агевзия | 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** |
| 1 N (%); MEDIAN (IQR)  2 FISHER’S EXACT TEST; PEARSON’S CHI-SQUARED TEST; WILCOXON RANK SUM TEST | | | |

По нашим данным (табл. 5.1.2), сравнительный анализ данных показывает, что постковидный синдром проявлялся различными симптомами в зависимости от штамма SARS-CoV-2. У больных, перенесших инфекцию, вызванную штаммом В линии, чаще развивались изжога, гипомнезия, агевзия и аллергические реакции. В то время как у больных, заболевание связанное со штаммом Омикрон, чаще наблюдали артралгии, престезии рук и ног, головную боль, храп во сне, быструю утомляемость, гипертензию и гипергликемию. Эти различия были связаны с предшествующими симптомами острого COVID-19 и его лечением (r=0.59, связь прямая, по шкале Чеддока - умеренная). Наличие сопутствующих болезней не оказывали влияния на симптомы постковидного периода (r=0.034).

**5.2. Факторы риска последствии COVID-19**

Для определения вероятности развития постковидного синдрома мы наблюдали пациентов, перенесших острый COVID-19 в начале и конце пандемии. Длительность наблюдения продолжалась с 2020 года по 2024 года, мы фиксировали посещение в медицинские учреждения с любыми жалобами, даже если было одно посещение. Возраст больных с постковидным синдромом варьировал между 34 и 64 годами. Известно, что пожилые люди подвергались наибольшему риску развития постковидного синдрома и большему риску смертности от COVID-19 [19,20], но в ходе нашего исследования лица старше 70 лет отказались от посещения медицинские учреждения (81 человек и умерли 25 человек), поэтому в наше исследование мы не включали анализ конкурирующий риск смерти.

Долгосрочное наблюдение за 252 больными, перенесших COVID-19 в начале и конце пандемии, показало развите постковидного синдрома у 174 (69%) больных. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных проведен между больными с развитием постковидного синдрома и группой лиц без постковидного синдрома (таб. 5.2.1.).

Таб. 5.2.1 Сравнительная характеристика роли клинических и лабораторных индикаторов острого COVID-19, влияющие на развитие постковидного синдрома.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показатели** | **да, N = 1741** | **нет, N = 781** | **p-value2** |
| Возраст | 46 (34, 64) | 44 (35, 57) | 0.14 |
| Пол |  |  | 0.2 |
| Ж | 98 (56%) | 51 (65%) |  |
| М | 76 (44%) | 27 (35%) |  |
| Год |  |  | **<0.001** |
| 2020 | 86 (49%) | 60 (77%) |  |
| 2022 | 88 (51%) | 18 (23%) |  |
| Степень тяжести |  |  | **<0.001** |
| Легкая | 53 (30%) | 59 (76%) |  |
| Средне-тяжелая | 82 (47%) | 16 (21%) |  |
| Тяжелая | 39 (22%) | 3 (3.8%) |  |
| Пневмония | 96 (55%) | 14 (18%) | **<0.001** |
| Домашное лечение | 135 (78%) | 59 (76%) | 0.7 |
| Количество антибиотиков |  |  | **<0.001** |
| 1 | 35 (20%) | 17 (24%) |  |
| 2 | 59 (34%) | 11 (16%) |  |
| 3 | 63 (36%) | 17 (24%) |  |
| КТ |  |  |  |
| КТ--3 | 4 (2.3%) | 0 (0%) |  |
| КТ-0 | 0 (0%) | 1 (1.3%) |  |
| КТ-1 | 17 (9.8%) | 22 (29%) |  |
| КТ-2 | 42 (24,1%) | 26 (33,3%) |  |
| КТ-3 | 81 (46,5%) | 21 (28%) | **<0.001** |
| КТ-4 | 33 (19%) | 6 (7.6%) | **<0.001** |
| Осложнения |  |  | 0,15 |
| ОДН | 0 (0%) | 1 (3.1%) |  |
| ОДН 2 ст | 13 (7,4%) | 1 (5,7%) |  |
| ОДН 3ст | 41(23,5%) | 11 (26,9%) |  |
| ОДН 3ст. | 27 (50%) | 9 (28%) |  |
| Фибриноген | 7,996 (6,968 - 10,216) | 7,329 (6,660 - 9,772) | 0.034 |
| СРБ | 143 (95 - 168) | 96 (83 - 134) | **<0.001** |
| Кортикостероиды | 137 (78,7%) | 16(20,5%) | **<0.001** |
| После вакцинации | 42 (24%) | 6 (7.7%) | 0.002 |

Средний возраст больных с постковидным синдромом и без него статистически не отличался и варьировал от 34 года до 64 года, 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 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).

Таким образом, в нашем исследовании важными факторами риска, влияющие на высокую вероятность развития постковидного синдрома явились женский пол, степень тяжести и наличие клинических симптомов острого COVID-19, что согласуются с литературными данными [53,60,63,68,138].

Острая фаза COVID-19 у людей сопровождалась различной степенью яжести и выраженностью клинических симптомов, связанных с поражением различных органов и систем. В большинстве случаев пациенты полностью выздоравливали от острого COVID-19, но у некоторых из них оставались долгосрочные последствия, влиявшие на качество жизни. Из зарегистрированных симптомов, одышка, явилось частой причиной для повторной госпитализации, поэтому мы сфокусировали свое внимание на этом симптоме (табл. 5.2.3.). Анализ различных показателей больных с пост-ковидным синдромом с одышкой и без нее представлено в таблице 5.2.3.

Таблица 5.2.3. Сравнительный анализ показателей постковидного синдрома при наличии одышкой и без нее у больных, получивших стационарное лечение в ОМОКБ в период 2020-2022 годы (n=90).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показатели | Больные с одышкой,  n = 56*1* | Больные без одышки, n = 34*1* | p-value*2* |
| пол |  |  | 0.030 |
| м | 33 (59%) | 12 (35%) |  |
| ж | 23 (41%) | 22 (65%) |  |
| Возраст |  |  | 0.11 |
| 15-29 лет | 1 (1.8%) | 5 (15%) |  |
| 30-44 лет | 6 (11%) | 6 (18%) |  |
| 45-59 лет | 19 (34%) | 7 (21%) |  |
| 60-74 лет | 24 (43%) | 14 (41%) |  |
| 75 + лет | 6 (11%) | 2 (5.9%) |  |
| Степень тяжести |  |  | 0.002 |
| легкая | 0 (0%) | 4 (12%) |  |
| средней тяжести | 15 (27%) | 15 (44%) |  |
| тяжелая | 41 (73%) | 15 (44%) |  |
| соэ (мм/ч) | 20 (16 - 26) | 24 (16 - 30) | 0.4 |
| нейтрофилы (%) | 65 (60 - 74) | 60 (55 - 71) | 0.022 |
| D-димер (мг/л) | 1.24  (1.06 - 1.41) | 1.25  (0.92 - 1.61) | >0.9 |
| Фибриноген (г/л) | 8,609  (7,104 -10,660) | 7,354  (5,800 -8,888) | 0.033 |
| СРБ (мг/л) | 151 (120, 187) | 127 (74, 179) | 0.032 |
| Прокальцитонин (нг/мл) | 0.78 (0.56, 1.12) | 0.65 (0.36, 0.96) | 0.2 |
| КТ-легких |  |  | 0.009 |
| КТ-0 | 0 (0%) | 3 (8.8%) |  |
| КТ -1 | 4 (7.1%) | 7 (21%) |  |
| КТ-2 | 10 (18%) | 7 (21%) |  |
| КТ-3 | 28 (50%) | 7 (21%) |  |
| КТ-4 | 14 (39%) | 10 (25%) |  |
| *1* n (%); Median (iqr) | | | |
| *2* Pearson’s Chi-squared test; Fisher’s exact test; Wilcoxon rank sum test | | | |

Для определения предикторов одышки была изучена связь с полом, лабораторными показателями, изменениями картины КТ-легких. Детальный анализ базовых маркерев воспаления во время острого COVID-19 (СОЭ, нейтрофилы, Д-димер, фибриноген, СРБ, прокальцитонин ) у больных с одышкой (56 пациентов из 90 больных) (таб.5.2.3), показал статистически значимую роль исходного уровня воспалительных маркеров по результатам периферических нейтрофилов (р=0.022), фибриногена (р=0.033), СРБ (р=0.032) и КТ-легких (р= 0.009). Статистические данные демонстрируют связь постинфекционной одышки с показателями СРБ, фибриногена, лейкоцитов, что имело прямую корреляцию с результатами КТ-легких.

Изучены влияние различных факторов таких как пол, возраст, степень тяжести острого COVID-19, изменения картины КТ-легких на развитие одышки в в постковидный период с помощью метода логистической регрессии (таблица 5.2.4).

Таблица 5.2.4. Регрессионный анализ влияния различных факторов в течение длительного периода (48-96 нед) на присутствие одышки у больных, получивших стационарное лечение в ОМОКБ в период 2020-2022 годы (n=90)

| Показатели | Standard Error (SD) | t - value | *p* – value |
| --- | --- | --- | --- |
| Мужской пол | 0,3 | 0,002 | 0,03 |
| Возраст | >0,9 | 0,0013 | 0,11 |
| Степень тяжести | 0,6 | 0,03 | 0,002 |
| КТЛ | 0,7 | 0,7 | 0,009 |

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).

Многофакторный регрессионный анализ выжимаемости больных с пост-ковидным синдромом с одышкой по кривой ROC (рис. 5.2.1) показал, чем старше возраст тем выше риск смертности. У больных с одышкой легкой степени тяжести острого COVID-19 риск смерти нулевой, а у больных в возрасте 65 лет средней и тяжелой степени тяжести острой фазы инфекции риск смертности повышается в 3-4 раза.



Рис.5.2.1. Многофакторный регрессионный анализ выжимаемости больных с пост-ковидным синдромом с одышкой, получивших стационарное лечение в ОМОКБ в период 2020-2022 годы (n=90)

Наши предварительные данные и регрессионный анализ влияния различных факторов в течение длительного периода (48-96 нед) на сохранение одышки у больных в постковидном периоде выявили факторы риска: мужской пол (р=0,003), возраст старше 65 лет (р=0,11), тяжелая степень течения острого COVID-19 (р=0,002) и поражения легких КТ-3 и 4 (р=0,009).

**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: гстроинтестинальный синдромом (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 года до 64 года, 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 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, влиявшие 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 (р=0.022), фибриногена (р=0.033), СРБ (р=0.032) и КТ-легких (р= 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).

Многофакторный регрессионный анализ выжимаемости больных с пост-ковидным синдромом с одышкой показал, чем старше возраст тем выше риск смертности. У больных с одышкой легкой степени тяжести острого COVID-19 риск смерти нулевой, а у больных в возрасте 65 лет средней и тяжелой степени тяжести острой фазы инфекции риск смертности повышается в 3-4 раза.

**Практическая значимость полученных результатов.**

Показано влияние степени тяжести, штамма SARS-CoV-2 и сопутствующих болезней на частоту и спектр симптомов новой коронавирусной инфекции в остром периоде у жителей Ошской области.

Дана характеристика лабораторных изменений коронавирусной инфекции в корреляции с КТ-картиной легких в зависимости от степени тяжести заболевания и штамма SARS-CoV-2.

Представлены частота и спектрдолгосрочных проявлений коронавирусной инфекции (COVID-19) с определением риск-факторов.

Теоретические и практические данные по клинико-лабораторной диагностике коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее долгосрочных проявлений внедрены в учебный процесс кафедры эпидемиологии, микробиологии с курсом инфекционных болезней медицинского факультета ОшГУ и использованы обучения студентов, клинических ординаторов, врачей инфектологов и инфекционные отделения южных регионов Кыргызской Республики.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Ранжирование клинических проявлений острого COVID-19 выявило доминирование интоксикационного и респираторного синдромов, усиливавшиеся по мере нарастания степени тяжести инфекции. При штамме Линии В превалирование легкой степени заболевания определяла схожесть с другими ОРВИ. При штамме Омикрон выраженность респираторного и неврологического синдромов, обуславливала тяжесть заболевания. Сопутствующая патология присутствовала чаще в пожилом возрасте, повлиявшая на тяжесть течение заболевания.

2. Тяжесть системного воспаления и угнетения иммунного ответа при коронавирусной инфекции зависела от степени повышения маркеров воспаления, состояния гемостазиограммы в корреляции с интенсивностью поражения легочной ткани, независимо от штамма SARS-CoV-2.

3. Выраженность клинико-лабораторных показателей и интенсивность поражений легочной ткани острой фазы коронавирусной инфекции оказали прямое влияние на возникновение длительных последствий. Многофакторный регрессионный анализ показал предикторы длительной постинфекционной одышки и выживаемости больных: штамм Омикрон, мужской пол, возраст старше 65 лет, тяжелая степень острого COVID-19 и интенсивность поражения легочной ткани.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Зотов С.О. Антонов В.Н.1,2, Осиков М.В., Игнатова Г.Л. Роль факторов иммунной системы в патогенезе изменений гемостаза при новой коронавирусной инфекции covid-19 //Южно-Уральский медицинский журнал. 2021. №1. С. 19-31.
2. Костюк С.А., Симирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. Цитокиновый шторм при COVID-19. Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.2021. №1. С. 41-52
3. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020;11(1):7–20. doi: 10.17816/clinpract26339
4. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. AAPS J. 2021 Jan 5;23(1):14. doi: 10.1208/s12248-020-00532-2. PMID: 33400058; PMCID: PMC7784226.
5. Биличенко Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор данных. // Академия медицины и спорта. 2020;1(2):14-20. doi:10.15829/2712-7567-2020-2-15
6. Щелканов, М.Ю. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) [Текст] / А.Ю. Попова, В.Г. Дедков, В.Г. Акимкин, В.В. Малеев // Журнал «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] // Иммунология. 2020. - Т.41, №3. - С. 197-205.
8. Рассохин, В.В. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии [Текст] / Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н и соавт. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. - Т.12. №2. - С.7-30
9. Беляков Н.А.,Рассохин В.В.,.Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления //ВИЧинфекция и иммуносупрессии. 2020. Том 12. № 1. С. 7-15.
10. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, et. all Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138234. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999; PMCID: PMC10016932.
11. Zhang XY, Huang HJ, Zhuang DL, Nasser MI, Yang MH, Zhu P, Zhao MY. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. Infect Dis Poverty. 2020 Jul 20;9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6. PMID: 32690096; PMCID: PMC7369569.
12. Синицын, Б. Ф. К механизму и путям передачи COVID-19 [Текст] / Н.Н. Каладзе, Н. А. Игнатенко // Вестник физиотерапии и курортологии. 2021. - № 2. - С.66-69.
13. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses. 2021 Jan 29;13(2):202. doi: 10.3390/v13020202. PMID: 33572857; PMCID: PMC7911532.
14. Абдимомунова Б.Т. Таажы илдетинин ковид-19 пайда болуу мүмкүнчүлүк себептери (адабияттардын негизиндеги анализдер) // Вестник Ошского государственного университета. 2020. № 2-5. С. 22-37.
15. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, Khan ST. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. Molecules. 2020 Dec 23;26(1):39. doi: 10.3390/molecules26010039. PMID: 33374759; PMCID: PMC7795815.
16. Contini C, Di Nuzzo M, Barp N, Bonazza A, De Giorgio R, Tognon M, Rubino S. The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. J Infect Dev Ctries. 2020
17. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 48. World Health Organization. Available at https://www.who.int/docs/default-source/ coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef\_4. March 8, 2020; Accessed: March 9, 2020.
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. Surveying the Covid-19 Pandemic and its Implications. 2020:9–39. doi: 10.1016/B978-0-12-824313-8.00002-4. Epub 2020 Jul 24. PMCID: PMC7378498.
19. ВОЗ. (2020r) Отчет о ситуации с новым коронавирусом (2019-nCoV)-3. Доступно по адресу: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf> . [ [Список ссылок](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7378498/#bib263) ]
20. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name: COVID-19. The New York Times. Available at https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html. February 11, 2020; Accessed: February 11, 2020
21. Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, et.all. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 30;17(7):2323. doi: 10.3390/ijerph17072323. PMID: 32235575; PMCID: PMC7177691.
22. Лукашев А.Н. COVID-19: год вместе. Журнал инфектологии. 2021;13(1):5-12. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-5-12>
23. Aalto UL, Pitkälä KH, Andersen-Ranberg K, et. all. COVID-19 pandemic and mortality in nursing homes across USA and Europe up to October 2021. Eur Geriatr Med. 2022 Jun;13(3):705-709. doi: 10.1007/s41999-022-00637-1. Epub 2022 Mar 17. PMID: 35299261; PMCID: PMC8929245.
24. Тутельян, В.А. COVID-19: Новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения [Текст] / Д.Б.Никитюк, Е.А. Бурляева, С.А. Хотимченко и соавт. // Вопросы питания. 2020. - Т. 89, № 3.- С. 6–13. DOI: https://doi. org/10.24411/0042-8833-2020-10024
25. Бояринцев В.В., Пальмин Р.С., Пальмин С.А., Перцев С.Ф. Метод прогнозирования параметров эпидемического процесса, вызванного COVID-19. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 14-21.
26. Post LA, Benishay ET, Moss CB, Murphy RL, et. All. Surveillance Metrics of SARS-CoV-2 Transmission in Central Asia: Longitudinal Trend Analysis. J Med Internet Res. 2021 Feb 3;23(2):e25799. doi: 10.2196/25799. PMID: 33475513; PMCID: PMC7861038.
27. Gladkikh A, Dedkov V, Sharova A, et.all. Epidemiological Features of COVID-19 in Northwest Russia in 2021. Viruses. 2022 Apr 29;14(5):931. doi: 10.3390/v14050931. Erratum in: Viruses. 2023 May 18;15(5):1190. doi: 10.3390/v15051190. PMID: 35632673; PMCID: PMC9147892.
28. Islamoglu MS, Cengiz M, Borku Uysal B, et. All. COVID-19 seroconversion in the aircrew from Turkey. Travel Med Infect Dis. 2021 Nov-Dec;44:102190. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102190. Epub 2021 Oct 30. PMID: 34743957; PMCID: PMC8556073.
29. Maukayeva S, Karimova Saya. Epidemiologic character of COVID-19 in Kazakhstan: A preliminary report. North Clin Istanb. 2020;7(3):210–213. doi: 10.14744/nci.2020.62443.
30. Ahmad T, Abdullah M, Mueed A, Sultan F, Khan A, Khan AA. COVID-19 in Pakistan: A national analysis of five pandemic waves. PLoS One. 2023 Dec 29;18(12):e0281326. doi: 10.1371/journal.pone.0281326.
31. Абдиразаков Н.А., Байызбекова Д.А., Аманбеков Э.Б. Ретроспективные данные по заболеваемости COVID-19 общего населения и медицинских работников. // Здравоохранение Кыргызстана 2023.№1. С. 104-109
32. Н.М. Темиров, В. Н. Темирова, Б.Т. Абдимомунова и др. Эпидемиологические особенности заболеваемости covid-19 в Жалал-Абадской области Киргизской Республики // Санитарный врач. – Москва, 2021. – №12. – С.38-46.
33. Нуридинова Ж.Н., Нурматов З.Ш., Кучук Т.Э. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-COV-2 среди населения Кыргызской Республики. // Здравоохранение Кыргызстана 2023. №1. С.21-28
34. Бримкулов Н.Н., Астанова Э.Т., Бекиева Г.Ж., Токторбаева А.Н. Диагностика и лечение COVID-19 на первичном уровне здравоохранения // Медицина Кыргызстана. 2020. № 3. С. 26-34.
35. Асыранова У.С., Байызбекова Д.А., Соромбаева Н.О., Кравцов А.А., Джумалиева Ч.К., Дооронбекова А. Анализ причинно-следственных связей инфицирования медицинских работников COVID-19 в Кыргызстане до мая 2020г. Вопросы устойчивого развития общества. 2021. № 11. С. 712-719.
36. Боева, Е.В. Эпидемиология и течение инфекционных заболеваний на фоне пандемии COVID-19. [Текст] / Н.А. Беляков, О.Е. Симакина, Д.М. Данилен Д.А. Лиознов // Инфекция и иммунитет. 2022. - Т. 12, № 6. - C. 1029–1039.
37. Болдырева, М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций [Текст] // Иммунология. 2020. - Т.41, №3. - С. 197-205.
38. Соминина, А.А. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии [Текст] / Д.М. Даниленко, К.А. Столяров, Л.С. Карпова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. - Т. 20, № 4. – С.28-39
39. Singh, R. COVID-19: Current knowledge in clinical features, immunological responses, and vaccine development [Text] / Kang A, Luo X, Jeyanathan M. // The FASEB Journal. 2021. Vol.35(3). P.1-23.
40. Struyf, T. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 [Text] / Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y. // Cochrane Database Syst Rev. 2021. - 2(2). – CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub2
41. Щикота А.М. Диарея, ассоциированная с COVID-19 [Текст] / Погонченкова И.В., Турова Е.А., Стародубова А.В., Носова Н.В. // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 18–30.
42. Карпович, Г.С. Поражения желудочно-кишечного тракта при различных вариантах течения COVID-19 у детей [Текст] / И.В. Куимова, А.Е. Шестаков И.Я. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. - № 6 (190). – С. 18-28.
43. Эсеналиева Ж.А., Бримкулов Н.Н., Сулайманов Ш.А. Клинико-лабораторная характеристика больных COVID-19 в Ошской области Кыргызстана // Здравоохранение Кыргызстана. 2022. № 1. С. 39-45.
44. Giri M, Puri A, Wang T, Guo S. Clinical features, comorbidities, complications and treatment options in severe and non-severe COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. 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] // Здравоохранение Кыргызстана. 2021. - № 3. - С. 8-15.7.
46. Закиров, Д. Р. Поражения нервной системы на разных стадиях течения COVID-19 у коморбидных больных. [Текст] / О. Л. Арямкина // 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. // 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. Genet Test Mol Biomarkers. 2021 Feb;25(2):85-101. doi: 10.1089/gtmb.2020.0227. PMID: 33596144.
50. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет 2020. Т. 10. № 3. С. 421–445
51. Буйневич И.В., Рузанов Д.Ю., Давидовская Е.И., Майсеенко В.И., Сверж Ж.Е., Кучун Е.А., Шкурко И.Г., Бочарова О.П., Богуш Л.С. Клиническая характеристика пациентов со среднетяжелым течением инфекции COVID-19// Рецепт. 2020.Т.23. №5. С. 643-647
52. Лутфарахманов И.И., Сырчин Е.Ю., Миронов П.И., и др.Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19//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., Maniscalco M // Biomedicines. 2022. - Vol. 10. No 47.P.1-4
54. Щербак С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 [Text] / Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. // 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, Кузнецова Е.Г., Потапова А.А., 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 [Текст] / 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 [Текст] / 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. Madhavan M.V. et al. // Nat. Med. 2021. – Vol.27. P.601–615
65. Шикина И.Б. , Шляфер С.ИСопрун. Л.А., Гаврилова Н.Ю. , Акулин И.М. Организационная модель оказания медицинской помощи при постковидном синдроме// "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" 2022 г., № 4. С.787-803
66. Lupi L, Vitiello A, Parolin C, Calistri A, Garzino-Demo A. The Potential Role of Viral Persistence in the Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC). 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. Trends Immunol (2022) 43(4):268–70. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008
68. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Rozaik SE. Long-term clinical and biochemical residue after COVID-19 recovery. Egypt Liver J. 2021;11(1):1–8. doi: 10.1186/s43066-021-00144-1.
69. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация.// 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 // Медицина Кыргызстана. 2020. № 3. С. 8-14.
71. Гусакова, Е.В. Комплексная реабилитация больных после перенесенного COVID-19. [Текст] / Г.А. Ткаченко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021. - № 2. - С. 57-60.
72. Aguila, E.J.T. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: impacton nutrition practices [Текст] / Cua I.H.Y., Fontanilla J.A.C., Yabut V.L.M., Causing M.F.P. // 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 соавт. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. – Т. 190, № 6. - С. 12–17.
75. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Калашникова М.А., Нугаева Н.Р., Овчинников Ю.В., Ойноткинова О.Ш., Павлов А.И., Плавник Р.Г., Саютина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова О.Н. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. 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. Epub 2023 Jan 31. PMID: 36731582; PMCID: PMC9886387.
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. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2020.04.001. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32376072; PMCID: PMC7158807.
78. Dolatshahi Z, Nargesi S, Sadeghifar J, et. All. Economic evaluation of laboratory diagnostic test types in Covid-19 epidemic: A systematic review. Int J Surg. 2022 Sep;105:106820. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106820. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35987335; PMCID: PMC9384461.
79. Souza LR, Silva IEPD, Celis-Silva G, Raddatz BW, Imamura LM et. all.Improved protocol for *Bst* polymerase and reverse transcriptase production and application to a point-of-care diagnostics system. Exp Biol Med (Maywood). 2023 Oct;248(19):1671-1683. doi: 10.1177/15353702231215815. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38088106; PMCID: PMC10723028.
80. Chung HY, Jian MJ, Chang CK, Lin JC et. all.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. Aging (Albany NY). 2021 Dec 12;13(23):24931-24942. doi: 10.18632/aging.203761. Epub 2021 Dec 12. PMID: 34897035; PMCID: PMC8714143.
81. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol. 2020 Jun;7(6):e438-e440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9. Epub 2020 May 11. PMID: 32407672; PMCID: PMC7213964.
82. Duarte FB, Machado RPG, Lemes RPG, et. all. Hemostasis profile in COVID-19 infection. Rev Assoc Med Bras (1992). 2020 May;66(5):571-572. doi: 10.1590/1806-9282.66.5.571. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32638971.
83. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). Platelets. 2020 Jul 3;31(5):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. J Med Virol. 2012 Oct;84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354. PMID: 22930518; PMCID: PMC7166625.
85. Obi AT, Tignanelli CJ, Jacobs BN, Arya S. et. all. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019 May;7(3):317-324. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010. Epub 2018 Nov 23. Erratum in: J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019 Jul;7(4):621. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.05.001. PMID: 30477976.
86. Huang J, Martinez J, Diaz D, Wolowich WR. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients Receiving Thromboprophylaxis. J Hematol. 2022 Oct;11(5):167-175. doi: 10.14740/jh1036. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36406832; PMCID: PMC9635799.
87. Mohseni Afshar Z, Tavakoli Pirzaman A, et. all. Anticoagulant therapy in COVID-19: A narrative review. Clin Transl Sci. 2023 Sep;16(9):1510-1525. doi: 10.1111/cts.13569. Epub 2023 Jun 30. PMID: 37326220; PMCID: PMC10499427.
88. Давтян П.А., Гумеров Р.М., Загидуллин Ш.З., Самородов А.В., Цай Б., Загидуллин Н.Ш. Необходима ли антикоагулянтная терапия после выписки из стационара с COVID-19-ассоциированной пневмонией? Российский кардиологический журнал. 2021;26(4S):4652. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4652
89. Эрлих А.Д. Антикоагулянты и антиагреганты в эпоху COVID-19. Атеротромбоз. 2021;(1):58-66. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-1-58-66>
90. Kangro K, Wolberg AS, Flick MJ. Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. Curr Drug Targets. 2022;23(17):1593-1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900. PMID: 36029073; PMCID: PMC10316333.
91. Буланов Андрей Юльевич, Симарова И. Б., Буланова Е. Л., Синявкин Д. О., Феклистов А. Ю., Работинский С. Е., Катрыш С. А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: клиническая и прогностическая значимость оценки фибриногена плазмы // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. 2020. №4.
92. Ruscica M, Macchi C, Iodice S, Tersalvi G, et.all. Prognostic parameters of in-hospital mortality in COVID-19 patients-An Italian experience. Eur J Clin Invest. 2021 Sep;51(9):e13629. doi: 10.1111/eci.13629. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34184268; PMCID: PMC8420178.
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 больных 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. Zheng Y, Liu X, Le W, Xie L.et.all. A human circulating immune cell landscape in aging and COVID-19. Protein Cell. 2020 Oct;11(10):740-770. doi: 10.1007/s13238-020-00762-2. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780218; PMCID: PMC7417788.
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. Singh SJ, Baldwin MM, Daynes E. et.all.Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. Lancet Respir Med. 2023 Aug;11(8):709-725. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00159-5. Epub 2023 May 19. PMID: 37216955; PMCID: PMC10198676.
101. Becker, R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy [Text] // 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: клинико-лабораторная характеристика пациентов и спектр бактериальных возбудителей [Text] / Бондаренко В.Н., Мицура В.М., Тапальский Д.В.// 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 [Text] / Муркамилов И.Т., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В. и соавт. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2021. - №24(8). - С.3−12
105. Чучалин А.Г. Фиброз легких у больных, перенесших COVID-19. Терапевтический архив. 2022. - № 94(11). - С. 1333–1339.
106. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir Med. 2020 Aug;8(8):807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3. Epub 2020 May 15. PMID: 32422178; PMCID: PMC7228727.
107. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol. 2021 Jan;93(1):250-256. doi: 10.1002/jmv.26232. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32592501; PMCID: PMC7361342.
108. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, Maiese A, Savioli G, Volonnino G, Longhitano Y. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. Medicina (Kaunas). 2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144. PMID: 35208467; PMCID: PMC8876409.
109. В.И. Петров, А.Ю. Рязанова, Н.С. Привальцева, Д.А. Некрасов. Полипрагмазия при лечении стационарных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Фармация и фармакология. 2022;10(3): 267-277. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-3-267-277].
110. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. Cells. 2021 Jan 21;10(2):206. doi: 10.3390/cells10020206. PMID: 33494237; PMCID: PMC7909801.
111. Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L. et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC Geriatr 17, 230 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
112. Wang Z, Yang M, Chen X, Xiao R, Dong Y, Chu M, Song G, Wang Y. Polypharmacology of ambroxol in the treatment of COVID-19. Biosci Rep. 2023 Feb 27;43(2):BSR20221927. doi: 10.1042/BSR20221927. PMID: 36651548; PMCID: PMC9970826.
113. Focosi D, Franchini M, Maggi F, Shoham S. COVID-19 therapeutics. Clin Microbiol Rev. 2024 Jun 13;37(2):e0011923. doi: 10.1128/cmr.00119-23. Epub 2024 May 21. PMID: 38771027; PMCID: PMC11237566.
114. <https://www.who.int/ru/news/item/26-04-2024-who-reports-widespread-overuse-of-antibiotics-in-patients--hospitalized-with-covid-19>].
115. Yuan Y, Jiao B, Qu L, Yang D, Liu R. The development of COVID-19 treatment. Front Immunol. 2023 Jan 26;14:1125246. doi: 10.3389/fimmu.2023.1125246. PMID: 36776881; PMCID: PMC9909293.
116. Б Ю. Идрисова Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-patsientov-s-covid-19 (дата обращения: 06.11.2024).
117. Iloanusi S, Mgbere O, Essien EJ. Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. J Am Pharm Assoc (2003). 2021 Sep-Oct;61(5):e14-e25. doi: 10.1016/j.japh.2021.05.006. Epub 2021 May 26. PMID: 34120855; PMCID: PMC8149164.
118. 1. Fried T.R., O’Leary J., Towle V., Goldstein M.K., Trentalange M., Martin D.K. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2014;62(12):2261–2272.
119. Hakozaki T., Hosomi Y., Shimizu A., Kitadai R., Mirokuji K., Okuma Y. 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. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(10):2659–2668.
120. Greene M., Steinman M.A., McNicholl I.R., Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. J Am Geriatr Soc. 2014;62(3):447–453.].
121. Ross S.B., Wilson M.G., Papillon-Ferland L., et al. COVID-SAFER: deprescribing guidance for hydroxychloroquine drug interactions in older adults. J Am Geriatr Soc. 2020;68(8):1636–1646.
122. Scott I.A., Hilmer S.N., Reeve E., et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med. 2015;175(5):827–834].
123. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multiorgan response. Curr Probl Cardiol. 2020;45(8):100618.
124. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. Condition WHOCCDWGoP-c-. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis (2022) 22(4):e102–e7. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9(AAPM&R) TAAoPMaR
125. Chen C, Haupert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review. J Infect Dis (2022) 226. doi: 10.1093/infdis/jiac136
126. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., El Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. Open Forum Infect. Dis. 2020;7:ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509.
127. Hallek M, Adorjan K, Behrends U, Ertl G, Suttorp N, Lehmann C. Post-COVID Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2023 Jan 27;120(4):48-55. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0409. PMID: 36633452; PMCID: PMC10060997
128. **Канорский С.Г.** Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник. 2021; 28(6): 90–116. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-11>
129. Трисветова Е.Л. Постковидный синдром: клинические признаки, реабилитация. «Кардиология в Беларуси», 2021, том 13, № 2. C.268-279
130. Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А., Титова О.Н., Амосова О.В. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):360-366. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366.
131. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22:e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
132. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. Jama. 2020;324:603–5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
133. Mahase E. Covid-19: what do we know about “long covid”? BMJ (Clin Res ed) 2020;370:m2815.
134. O’Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. Clin Med (Lond, Engl) 2021;21:e68–70. doi: 10.7861/clinmed.2020-0204.
135. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. Jama. 2021;325:2015–6. doi: 10.1001/jama.2021.5612.
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. Lancet (Lond, Engl) 2021;397:220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
137. Jiao T, Huang Y, Sun H, Yang L. Research progress of post-acute sequelae after SARS-CoV-2 infection. Cell Death Dis. 2024 Apr 11;15(4):257. doi: 10.1038/s41419-024-06642-5. PMID: 38605011; PMCID: PMC11009241.
138. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? Pol Arch Intern Med. 2023; 133: 16402. doi:10.20452/pamw.16402
139. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Sci. Rep. 2021;11:16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
140. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China Lancet. 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
141. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация.// Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021 №5-6. С.3-10
142. Ruggiero V, Aquino RP, Del Gaudio P, et. all. Post-COVID Syndrome: The Research Progress in the Treatment of Pulmonary *sequelae* after COVID-19 Infection. Pharmaceutics. 2022 May 26;14(6):1135. doi: 10.3390/pharmaceutics14061135. PMID: 35745708; PMCID: PMC9229559.
143. Морозов М.В., Маковеева О.В., Копылов В.Г. Патогномоничные симптомы и степень их выраженности у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Известия Российской Военно-Медицинской Академии. – 2021. -№40. – С. 225-228
144. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020; 75 (7), 1730-41
145. Cao Y, Liu X, Xiong L, Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a system atic review and meta-analysis. J Med Virol. 2020. doi: 10.1002/ jmv.25822Проведенный
146. Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б. и др. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. РМЖ.2021;4:22–25.
147. U, Kattan J, Jones R, George J, Yang Y, Southwick F. 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. BMC Infect Dis. 2023 Oct 31;23(1):747. doi: 10.1186/s12879-023-08714-x. Erratum in: BMC Infect Dis. 2023 Dec 12;23(1):870. doi: 10.1186/s12879-023-08827-3. PMID: 37907849; PMCID: PMC10617227)
148. Das S, Samanta S, Banerjee J, et. all. Is Omicron the end of pandemic or start of a new innings? Travel Med Infect Dis. 2022 Jul-Aug;48:102332. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102332. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35472451; PMCID: PMC9033632.
149. Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3):4711. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4711>
150. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidneydisease, andhigh-cholesterol with COVID-19 diseases everity and fatality: A systematic review. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):1133-42. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005.
151. Hemmelgarn BR, Manns H, Quans BJ, et al. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. Am J Kidney Dis. 2003;42(1):125-32. <https://doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00415-3>.
152. Е В. Абакушина Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-COV-2 // Гены и клетки. 2020. №3.
153. Болевич C.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития СOVID-19. Сеченовский вестник. 2020;11(2):50–61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
154. Г.С. Рысбекова, Б.Т.Абдимомунова, С.Т,Жолдошев и др. Сахарный диабет 2 типа как фактор риска тяжелого течения COVID-19 // Санитарный врач. – Москва, 2023. – № 5. С-331-334.
155. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета российской федерации. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(1):35-46. <https://doi.org/10.14341/probl12458>
156. Андреева А.В., Маркова Т.Н., Анциферов М.Б. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(2): 11–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-11-20
157. Clark R, Waters B, Stanfill AG. Elevated liver function tests in COVID-19: Causes, clinical evidence, and potential treatments. Nurse Pract. 2021 Jan 1;46(1):21-26. doi:10.1097/01. NPR.0000722316.63824.f9. PMID: 33332825; PMCID: PMC7771523.
158. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(5):428–430.
159. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point. Arch Toxicol. 2020;94:1367–1369
160. 23. Li J, Fan J-G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. J Clin Transl Hepatol. 2020;8(1):13–17.
161. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, Long D, Yu L, 2020. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: retrospective cohort study. Platelets 31: 490–496
162. Poggiali E., Zaino D., Immovilli P. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients // Clinica Chimica Acta. – 2020. – Vol. 509. – P. 135-138
163. Касьяненко К.В. Патогенетические основы изменения маркеров клеточного повреждения при COVID-19. // Проблемы современной науки и инновации. 2022. №1.С.-16-18.
164. Nadeem R, Aljaghber HM, Elgohary D, Rafeeq A, Aijazi I, Khan HA, Khan MR, Velappan B, Aljanahi MH, Mohamed Ali Elzeiny MG. Procalcitonin Testing With Secondary Coinfection in Patients With COVID-19. Cureus. 2022 Sep 7;14(9):e28898. doi: 10.7759/cureus.28898. PMID: 36237753; PMCID: PMC9543856.
165. Zingaropoli MA, Nijhawan P, Carraro A, et. all. 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. Front Immunol. 2021 Feb 26;12:627548. doi: 10.3389/fimmu.2021.
166. Majumder, J. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. Minko T. AAPS J. 2021. - 23(1):14. - P.2-22.