

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

**АЛИМОВА ЛИЛИЯ КАМИЛЬЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИИ COVID – 19 В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИИ У  
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

3.1.22. Инфекционные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
**Понежева Жанна Бетовна**

Москва

2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Новый коронавирус 2019-nCoV (COVID-19) .....	12
1.2. Клинические проявления COVID-19, лабораторно- инструментальные характеристики и особенности течения заболевания в разные периоды пандемии.....	15
1.3. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19.....	18
1.4. Подходы к лечению коронавирусной инфекции COVID-19 на разных этапах пандемии.	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Объект и дизайн исследования .....	35
2.2. Клинико-эпидемиологические, молекулярно-генетические и лабораторно-инструментальные методы исследования.....	38
2.3 Статистические методы.....	45
2.4. Общая характеристика госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 .....	46
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОВАРИАНТА ВИРУСА SARS-COV-2 .....	54
3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2.....	54
3.2 Лабораторно-инструментальные данные COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2 .....	65
3.3. Особенности проявлений COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в зависимости от степени тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2.....	73
3.4. Клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста в период доминирования геноварианта Omicron.....	82

3.4.1 Клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста с хирургической патологией и без хирургической патологии в период доминирования геноварианта Omicron .....	86
ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19 .....	
4.1 Анализ клинико – эпидемиологических данных в группах сравнения в зависимости от исхода COVID-19 .....	96
4.2 Анализ лабораторно-инструментальных данных и структура осложнений в зависимости от исхода COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста .....	103
4.3. Определение предикторов летального исхода у больных молодого возраста с COVID-19 в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2.....	112
4.4. Алгоритм прогноза летального исхода у больных молодого возраста с коронавирусной инфекцией COVID-19 .....	122
ГЛАВА V. АНАЛИЗ СХЕМ ТЕРАПИИ, ПРОВОДИМЫХ В СТАЦИОНАРЕ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА .....	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	144
ВЫВОДЫ.....	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	158

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время коронавирусная инфекция COVID-19 остается одной из актуальных проблем в инфекционной патологии. В мире на сегодняшний день зарегистрировано свыше 774 млн. случаев заболевания и около 7 млн. летальных исходов [119]. Уже в начале пандемии установлено, что возраст старше 65 лет и сопутствующая коморбидная патология были факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [104,51,184]. В последующем, по данным многочисленных исследований так же показано, что наличие отягощенного коморбидного фона (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет 2 типа) является высоким риском смертности при COVID-19 [127,183,120]. Кроме того, установлено, что коэффициент летальности у мужчин выше, чем у женщин [179,6]. Так же среди факторов тяжелого течения COVID-19 ведущую роль играют коагулопатии, вторичные бактериальные инфекции и дискординация иммунной системы. В числе биологических маркеров развития осложнений и летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19 являются лейко-/лимфопения, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина-6 (IL-6) и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [183,131,123]. Эти общепринятые биологические маркеры воспаления при COVID-19 показали низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров прогрессирования инфекции [28].

За период пандемии COVID-19 было отмечено несколько значимых подъемов заболеваемости, связанных с изменениями биологических свойств вируса SARS-CoV-2, различающихся по трансмиссивности, тяжести заболевания и характеризующихся вариабильностью клинико-лабораторных данных и показателей летальности. В начале пандемии показано, что COVID-19 у детей и лиц молодого возраста протекает бессимптомно и в легкой форме [97]. Однако полученные в ходе борьбы с COVID-19 данные показывают, что в период геноварианта Delta отмечено расширение раннее известных групп риска в пользу лиц молодого возраста и детей без коморбидной патологии [97,153]. Последующие наблюдения показали, что коронавирусная инфекция COVID-19 в связи с мутациями вируса SARS-CoV-2 может протекать непредсказуемо и вызвать осложнения у людей любого возраста [118].

Последние исследования, проведенные у лиц молодого возраста с COVID-19 без сопутствующей патологии, выявили, что у каждого второго пациента инфекция протекает в легкой форме в виде острого респираторного заболевания, а у 49% - развивается пневмония в начале болезни, приводящая в 20% случаев к развитию острой дыхательной недостаточности [35]. Однако, в настоящее время нет данных об особенностях коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2, а также не определены факторы риска летального исхода болезни у лиц молодого возраста.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов изучены клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19, факторы риска тяжелого течения инфекции и летального исхода у больных старших возрастных групп [114,28]. На основании методов искусственного интеллекта предложена предсказательная модель тяжелого течения COVID-19 у лиц молодого возраста уже в ранние периоды инфекционного процесса [35]. Однако исследования по особенностям течения коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц молодого возраста ограничены и характеризуются вариабильностью полученных данных, а публикации - немногочисленны. Так, по данным многоцентровых исследований, проведенных в Китае, Соединенных Штатах Америки (США) и Индии предикторами летального исхода у лиц молодого возраста являются наличие гипоксемии, лимфопении и повышения активности ЛДГ [120]. А согласно исследованиям J.Cunningham и соавторов ожирение (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) является предиктором тяжелого течения COVID-19 и у лиц молодого возраста [108]. По данным исследования, проведенного на амбулаторном этапе у пациентов молодого и среднего возраста значимыми факторами развития тяжелых форм заболевания, являются отягощенный коморбидный фон (ожирение 2-3 степени, СД 2 типа и АГ), наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома и одышки. Среди лабораторных показателей – тромбоцитопения, лимфопения, гипопропротеинемия, ускорение СОЭ, повышение сывороточного железа, повышение СРБ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и Д-димера в первые сутки заболевания [65]. На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о клинико-лабораторных и инструментальных особенностях COVID-19 в зависимости от доминирования геноварианта вируса SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов молодого возраста, а также не проводилась оценка влияния различных терапевтических подходов на исход болезни.

В связи с вышеизложенным представляется актуальным исследование клинических особенностей и динамики лабораторно-инструментальных показателей у лиц молодого возраста с COVID-19 в зависимости от циркулирующего геноварианта вируса.

### **Цель исследования**

Определение клинико-лабораторных особенностей и инструментальных показателей в разные периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID – 19 для выявления факторов риска тяжелого течения и летального исхода.

### **Задачи исследования**

1. Дать сравнительную клинико-лабораторную характеристику коронавирусной инфекции у госпитализированных больных молодого возраста в разные периоды пандемии.
2. Оценить характер поражения легких у госпитализированных молодых пациентов по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), а также структуру осложнений COVID-19 в зависимости от доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2.
3. Выявить прогностические факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в разные периоды пандемии.
4. Проанализировать различные подходы к терапии COVID-19 в разные периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста и оценить их влияние на исход болезни.

### **Научная новизна**

Впервые у госпитализированных больных молодого возраста с коронавирусной инфекцией COVID-19 представлен сравнительный анализ клинических особенностей и динамики лабораторно-инструментальных показателей с оценкой ряда интегральных гематологических индексов в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 и исхода COVID-19.

Впервые установлено, что клинико-лабораторные особенности COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста зависят от геноварианта вируса SARS-CoV-2: при доминировании геновариантов Wuhan и Delta преобладали фебрильная лихорадка, сухой кашель, одышка и выраженная лимфопения в то время, как в период циркуляции геноварианта Omicron чаще регистрировали субфебрильную лихорадку, синкопальные состояния, рвоту и боль в животе у пациентов с сопутствующей хирургической патологией.

Комплексный анализ результатов лабораторного обследования госпитализированных пациентов молодого возраста впервые показал значимость интегральных гематологических

индексов ИСНЛ и ИСНМ при коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды пандемии.

Определены ранее неизвестные данные о характере и степени выраженности поражения легких по данным КТ ОГК у госпитализированных пациентов молодого возраста в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2.

Впервые представлены данные о частоте и структуре осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных молодых пациентов в разные периоды пандемии.

Впервые проведена оценка влияния различных схем терапии в разные периоды пандемии на исход COVID-19 у лиц молодого возраста и показана значимость противовирусной терапии в снижении риска летального исхода в период циркуляции геноварианта Omicron.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных в динамике дополняют и расширяют представления о клинических особенностях течения и исходах COVID-19 у пациентов молодого возраста в зависимости от доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2.

Разработан алгоритм прогнозирования летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста на основе бальной шкалы с оценкой значимых факторов неблагоприятного течения, который продемонстрировал высокую чувствительность, специфичность в разные периоды пандемии и остается актуальным в период циркуляции геноварианта Omicron.

Обосновано раннее назначение противовирусной терапии в период циркуляции геноварианта Omicron на основании анализа влияния различных терапевтических подходов на исход COVID-19 у молодых пациентов в разные периоды пандемии.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой данного исследования послужил анализ работ отечественных и зарубежных исследователей в области инфектологии, эпидемиологии и статистики. Согласно поставленной цели, для решения поставленных задач методология диссертационной работы была основана на системном подходе и включала последовательное применение следующих методов: наблюдение, описание, измерение с теоретическим, сравнительным анализом и обобщение. Дизайн наблюдений является открытым,

сравнительным и рандомизированным с использованием клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования и распределением участников исследования в зависимости от исхода заболевания и доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2. Полученные данные обобщены, систематизированы, обработаны с использованием современных статистических методов и изложены в главах собственных наблюдений. По результатам полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации и определены перспективы дальнейшей разработки темы.

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

1. В структуре госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 во все периоды пандемии преобладали пациенты в возрасте от 28 до 37 лет, преимущественно лица мужского пола с отягощенным преморбидным фоном в 62,2% случаев (АГ, СД, ожирение с ИМТ $\geq$ 30). Выраженность клинических симптомов и лабораторно-инструментальных данных зависели от доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2. Период циркуляции геноварианта Omicron у госпитализированных молодых пациентов характеризовался снижением интоксикационных симптомов и нарастанием частоты встречаемости субфебрильной температуры, синкопальных состояний, рвоты и боли в животе, преимущественно у пациентов с сопутствующей хирургической патологией.

2. Поражение легочной ткани у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 в период циркуляции варианта Omicron выявлено в 51% случаев, а при доминировании геновариантов Wuhan - в 100%, Delta - в 99,3% (из которых у 40% пациентов регистрировали тотальное и субтотальное поражение легких КТ 3-4). В структуре осложнений преобладали: в период доминирования геноварианта Wuhan – ОРДС (27,5%), ОПН (18,9%), сепсис (15,9%), ТЭЛА (14,5%); при доминировании варианта Delta - ОРДС (35,6%), сепсис (17,1%), пневмоторакс/пневмомедиастинум (10,5%); в период циркуляции Omicron - тромбозы (37,5%) и сепсис (12,5%).

3. Факторами риска тяжелых форм COVID-19 у пациентов молодого возраста во все периоды пандемии определены: наличие ожирения, сахарного диабета и дыхательной недостаточности, а факторами риска летального исхода - развитие осложнений: в период доминирования геноварианта Wuhan – ОРДС и ТЭЛА, при доминировании варианта Delta – ОРДС и сепсис, а в период циркуляции геноварианта Omicron – сепсис и осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства. Выявлены наиболее значимые предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов молодого возраста: в период циркуляции геноварианта Wuhan - повышение активности ЛДГ  $>1016$  ЕД/л, прокальцитонина  $>2,4$  нг/мл; в



период доминирования геноварианта Delta – повышение индекса ИСНМ >20; циркуляции варианта Omicron – повышение уровня ферритина >2419 мкг/л, СРБ >295 мг/л.

4. Разработан и научно обоснован алгоритм прогнозирования летального исхода COVID-19 у больных молодого возраста с высокой чувствительностью (0,89) и специфичностью (0,83).

5. Анализ влияния различных терапевтических подходов на исход COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста в разные периоды пандемии позволил подтвердить значимость противовирусной терапии в снижении риска летального исхода во все периоды пандемии.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационной работы внедрены в работу клинического отдела инфекционной патологии и используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

По материалам диссертационного исследования опубликовано учебно-методическое пособие: Клинические формы коронавирусной инфекции COVID – 19. Москва, 2024. – 48 с.// Плоскирева А.А., Маржохова А.Р., Понежева Ж.Б., Лукьянов А.В., Алимова Л.К., Дзотцоева Э.С., Горелов А.В. ISBN 978-5-6047194-4-2.

Оформлен и получен патент РФ № 2803002 от 05.09.2023 года «Способ прогноза риска летального исхода COVID-19 у пациентов молодого возраста».

### **Личное участие соискателя**

Личное участие автора на всех этапах исследования выразилось в создании дизайна исследования, отбора пациентов с учетом критериев включения, наблюдении в динамике весь период стационарного лечения. Автором самостоятельно выполнен анализ имеющихся литературных источников по теме диссертации, лично создана база данных, включенных в исследование пациентов, проведен анализ полученных результатов, оформлены обсуждения с интерпретацией данных, сформулированы научные положения, выводы, практические рекомендации, разработан алгоритм прогнозирования риска летального исхода и подготовлены материалы для публикаций. С участием автора проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определены научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни». Достоверность результатов исследования основывается на использовании принципов доказательной медицины с применением научных методов, отвечающих поставленной цели исследования.

Материалы исследовательской работы представлены на 15 конференциях: онлайн-семинар ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора «COVID-19: новый вызов человечеству» (Москва, 2021); онлайн-семинар ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора «COVID-19: уроки пандемии» (Москва, 2023); «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (Москва, 2021), XIII-XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. Академика В.И. Покровского (Москва, 2021г., 2022г., 2023г); VIII- и X Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Северо-Кавказского региона» (Нальчик, 2021г, 2023г.); VIII, IX, X Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (2021г., 2022г., 2023г. Сочи), I, II интернет-конференция «Покровские чтения» (Москва, 2022, 2023), XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. Академика В.И. Покровского (Москва, 2022), цикл онлайн-семинаров «COVID-19: экспертный опыт работы в условиях пандемии» (Москва, 2022), VIII Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни-актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2022).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни - как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинко-иммунологические особенности, подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных заболеваний у человека, в частности, коронавирусной инфекции COVID-19.

## **Публикации**

Научные положения и результаты диссертационной работы опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации, издано 1 учебно-методическое пособие и получен 1 патент РФ.

## Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 177 страницах машинописного текста, содержит 52 таблицы и 90 рисунков.

Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3-х глав с результатами собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 203 источника, в том числе 74 отечественных и 129 зарубежных авторов.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Новый коронавирус 2019-nCoV (COVID-19)

08 декабря 2019 г. в городе Ухань, китайской провинции Хубэй был зафиксирован первый случай тяжелой вирусной пневмонии, ассоциированный с новым коронавирусом [76]. 07.01. 2020 г. этиологический агент заболевания получил обозначение 2019-nCoV (novel coronavirus 2019) и был идентифицирован как представитель Coronaviridae. Заболевание, ассоциированное с 2019-nCoV получило название COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [77].

К началу 2020 г. подтвержденные случаи COVID-19 были зарегистрированы во всех административных образованиях Китайской народной республики (КНР). 5 января 2020 г. в КНР было подтверждено уже более 1975 случаев инфицирования COVID-19 с общим числом летальных исходов - 56. И уже 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19. На состоявшемся 26 марта Чрезвычайном саммите глав государств группы 20 по COVID-19 генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос Адханом Г. заявил: «Мы собрались, чтобы обсудить меры противодействия жесточайшему кризису нашего времени в области здравоохранения. Мы находимся в состоянии войны с вирусом, который грозит разрушить нашу жизнь, если мы не будем ему противостоять» [44].

В РФ регистрация первых случаев COVID-19 отмечена с 31.01.2020 на территориях, приграничных с Китаем. С 30 марта 2020 эпидемический подъем заболеваемости начался в крупных мегаполисах и уже с 16 апреля 2020 г. случаи коронавирусной инфекции COVID-19 установлены во всех регионах России [2,54,38]. За весь период наблюдения (30.03.2020–06.06.2023) на территории РФ всего зарегистрировано 22917873 случаев заболевания и 398919 случаев летальных исходов [119].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к семейству коронавирусов. Вирусный геном состоит примерно из 30000 нуклеотидов с шестью функциональными открытыми рамками считывания (ORF) и четырьмя поверхностными белками: спайковым белком (S), белком оболочки (E), мембранным белком (M) и нуклеокапсидным белком (N), S-белок представляет собой гомотримерный гликопротеин, который локализуется на вирусной оболочке и расщепляется

фуриноподобными протеазами, образуя субъединицы S1 и S2. Субъединица S1 содержит N-концевой домен (NTD) и рецептор-связывающий домен (RBD), который отвечает за связывание вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на клетке-мишени. Субъединица S2 осуществляет слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина. Белок Е необходим для производства вириона, а белок М участвует в сборке и почковании вириона, в то время как белок N связан с защитой вирусной РНК внутри вириона [154, 133, 62]. Коронавирус SARS-CoV-2 как и другие РНК-вирусы подвержен генетической эволюции, приводя к мутациям в вирусном геноме, которые могут изменять патогенный потенциал вируса. В связи с продолжающимся появлением множества вариантов SARS-CoV-2 ВОЗ создала классификацию, в которой возникающие мутации вируса разделены на несколько подгрупп на основании их влияния на трансмиссивность, ответ на терапию и летальность. Классификация вариантов SARS-CoV-2 включает варианты, вызывающие озабоченность (VOC), варианты, представляющие интерес (VOI), и варианты, находящиеся под наблюдением (VUM) [186,92,75, 187].

К вариантам, вызывающими озабоченность относятся варианты, которые имеют ряд доказанных признаков, таких как повышенная вирулентность, трансмиссивность, тяжёлое течение заболевания с увеличением числа летальных исходов и значительное снижение нейтрализации антителами, образовавшимися в ответ на вакцинацию или предыдущую инфекцию [3].

Ранее геноварианты коронавируса ассоциировали с географическими названиями: «уханьский», «индийский», «бразильский», «южноафриканский», однако согласно классификации ВОЗ принято решение сменить классификацию на буквенную. Началась пандемия с геноварианта L – именно он был обнаружен в декабре 2019 года в китайском городе Ухань, в настоящее время классическая версия этого вируса постепенно исчезает. Учёными выделено 5 наиболее опасных геновариантов COVID-19: Alpha, Beta, Gamma, Delta и Omicron [187].

Британский геновариант – «Alpha» – В.1.1.7 впервые зафиксировали 14 декабря 2020 года в Великобритании, включает 17 мутаций [187]. На территории РФ геновариант Альфа был распространён зимой 2021 [3].

Геновариант – «Beta» - В.1.351, известный как «южноафриканский» штамм, впервые выявили в Южно-Африканской Республике (ЮАР) 18 декабря 2020 года, был на 50% более трансмиссивным, чем ранее циркулировавший Alpha -вариант [187].

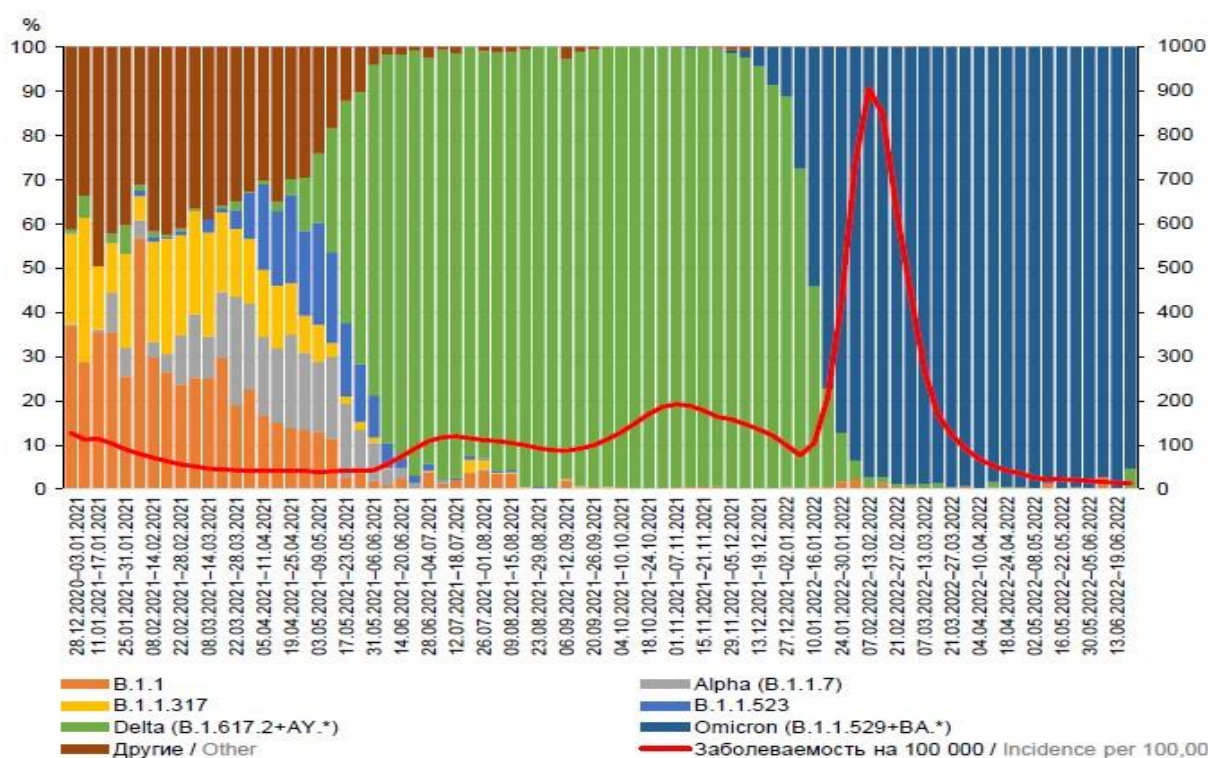
Геновариант «Gamma» – В.1.1.248, именуемый как «бразильский» впервые обнаружен у четырех путешественников, возвращавшихся в Японию из штата Амазонас в Бразилии 2

января 2021 года [187]. Геноварианты Beta и Gamma также встречались на территории России в начале 2021 г., однако заметного распространения не получили [3].

Геновариант – «Delta». 24 марта 2021 года Министерство здравоохранения Индии впервые сообщило о выявлении в городе Напур варианта SARS-CoV-2 с мутациями E484Q и L452R в шиповидном белке. Анализ образцов из Махараштры показал, что мутации не соответствовали ни одному из ранее каталогизированных VOC. В течение нескольких месяцев этот вариант был обнаружен в других странах и получил название lineage B.1.617 [187]. Геновариант Delta начал фиксироваться на территории РФ во второй половине апреля 2021 г. и превалировал до января 2022 г. [3]

Геновариант Omicron коронавируса SARS-CoV-2 был впервые выявлен в Южной Африке и Ботсване и был зарегистрирован в ВОЗ 24 ноября 2021 года как новый вариант B.1.1.529B. Вирус стремительно распространился, и в первую неделю 2022 года в Европе и Америке регистрировали от миллиона новых случаев в сутки [188]. В РФ геновариант Omicron был обнаружен в декабре 2021 г. и с января 2022 г. является доминирующим на территории России [3].

Динамика выявленных геновариантов SARS-CoV-2 за 2020–2022 гг. и заболеваемость населения COVID-19 (на 100 тыс. населения) на территории России представлены на рис. 1.



**Рисунок 1. Динамика геновариантов SARS-CoV-2 и заболеваемость населения COVID-19 (на 100 тыс. населения) на территории России (2020–2022 гг.)**

## **1.2. Клинические проявления COVID-19, лабораторно- инструментальные характеристики и особенности течения заболевания в разные периоды пандемии**

В начале пандемии, в первых публикациях из Китая сообщалось, что наиболее частыми симптомами среди госпитализированных пациентов были лихорадка (в 98% случаев), сухой кашель и одышка (в 76% и в 55% случаев), миалгия и общая слабость (в 44% случаев). Менее распространенными симптомами были кашель с отхождением мокроты (в 28% случаев), головная боль (в 8% случаев), кровохарканье и диарея (в 5% и 3% случаев соответственно). У всех пациентов была выявлена пневмония по данным КТ ОГК в виде многочисленных уплотнений по типу матового стекла различной формы и протяженности [101,106,168].

Согласно 1 версии временных методических рекомендаций (ВМР) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 29.01.2020 г. были выделены следующие клинические варианты и проявления 2019-nCoV инфекции:

- Острая респираторная вирусная инфекция легкого течения
- Пневмония без дыхательной недостаточности
- Пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН)
- Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)
- Сепсис
- Септический (инфекционно-токсический) шок [11].

И уже в начале пандемии стали появляться публикации о наличии у пациентов различных тромботических осложнений [41,43,170,181,]. Так, по данным 2000 аутопсий умерших пациентов с 20 марта 2020 г. по 22 мая 2020 г. в Москве среди смертельных осложнений ТЭЛА выявлена в 6% случаев и была на втором месте после острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС - 90%). И в 16,3% случаев были выявлены различные тромботические осложнения [51]. Мета-анализ 20 исследований более чем у 1988 выживших и умерших пациентов показал, что венозные тромбоэмболические осложнения выявлены в 31% случаев, а ТЭЛА – в 19% [130]. И уже в 6 версии ВМР МЗ РФ от 28.04.2020 г. в клинические варианты и проявления COVID-19 были включены тромбозы и тромбоэмболии [14].

В ходе пандемии стало понятным, что спектр клинических проявлений COVID-19 может варьировать с респираторными и экстрапульмональными системными проявлениями, от бессимптомных и легких форм заболевания до крайне тяжелых с развитием ОРДС и

полиорганной недостаточности с летальным исходом [48,190,178,170,159,145,]. В связи с чем, Гореловым А.В. и соавторами была предложена классификация, позволяющая систематизировать разнообразие клинических проявлений COVID-19. Согласно классификации, были выделены следующие клинические варианты и проявления:

1. Бессимптомные (малосимптомные) формы.
2. Острая респираторная инфекция с поражением верхних дыхательных путей.
3. Пневмония с ОДН и без ДН – поражение нижних дыхательных путей, включая пневмонию и ОРДС.
4. Обонятельная дисфункция (аносмия/паросмия/какосмия).
5. Гастроинтестинальная форма, в том числе поражение печени.
6. Церебральная форма (менингит, менингоэнцефалит).
7. Сочетанные формы.

А такие проявления, как сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, тромбозы, тромбоземболии и ДВС-синдромы - как осложнение COVID-19 [26].

**Таблица 1. Проявления коронавирусной инфекции COVID-19.**

<i><b>Орган-мишень</b></i>	<i><b>Клинические проявления</b></i>
<i><b>ЛОР-органы</b></i>	Боль/першение в горле, заложенность носа, ринорея
<i><b>Сердечно-сосудистая система</b></i>	Повреждение миокарда (миокардит), острый коронарный синдром и прогрессирующая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия
<i><b>Желудочно-кишечный тракт</b></i>	Диспесический (тошнота, рвота, диарея) и абдоминальный (боль, дискомфорт в животе) синдромы, поражение печени, острый панкреатит, острый аппендицит, гемоперитонеум, ишемия кишечника.
<i><b>Мочевыделительная система</b></i>	Острое повреждение почек (острый интерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз, подоцитопатия, тромботическая микроангиопатия, ишемический инфаркт почки).
<i><b>Центральная нервная система</b></i>	Вкусовые и обонятельные расстройства, спутанность сознания, синдром Гийена-Барре, менингит энцефалит, болезнь Харста, цереброваскулярные осложнения (ишемический и геморрагический инсульты), энцефалопатии критических состояний
<i><b>Опорно-двигательный аппарат</b></i>	Артралгии, миалгии, артрит, миозит, рабдомиолиз
<i><b>Поражение глаз</b></i>	Конъюнктивит, кератит, увеит, блефарит, неврит зрительного нерва, синдром сухого глаза.
<i><b>Поражение кожи</b></i>	Макулопапулезные высыпания, везикулопустулезные, крапивница, ливедо (некроз кожи).

Основные пульмональные и экстрапульмональные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 представлены в таб.1.



Известно, что COVID-19 так же характеризуется и лабораторными отклонениями. По данным многочисленных исследований, наиболее значимыми гематологическими изменениями по данным клинического анализа крови (КАК) являются лимфопения и тромбоцитопения, которые коррелируют с тяжестью заболевания. В исследованиях сообщалось, что распространенность лимфопении составляет от 40% до 91,6% у пациентов с COVID-19, тромбоцитопении – у 5-40% пациентов. Однако, с ранней стадии заболевания, не только тромбоциты и лимфоциты, но и гемоглобин, эозинофилы и базофилы демонстрируют заметное снижение, что связано с тяжестью заболевания и клиническим исходом, при этом увеличение уровня моноцитов в периферической крови ответственно за цитокиновый шторм, возникающий при COVID-19, а уровень лейкоцитов может быть нормальным, сниженным или повышенным и именно, лейкоцитоз так же связан с более тяжелым течением заболевания [30,112,171,158].

Коронавирусная инфекция COVID-19, характеризующаяся выраженной воспалительной реакцией сопровождается изменениями биохимических и иммунологических показателей крови [157]. Наиболее значимо меняющимися биохимическими и иммунологическими показателями являются СРБ, ЛДГ, сывороточный ферритин и IL-6. Повышение уровня прокальцитонина (ПКТ) в условиях пандемии COVID-19 не всегда было вызвано присоединением вторичной бактериальной инфекции. Установлено, что развитие выраженной воспалительной реакции с эндотелиальной дисфункцией так же способствует повышению уровня ПКТ [33]. У пациентов с тяжелыми и крайне-тяжелыми формами заболевания так же выявлялись цитолитический синдром, повышение уровня глюкозы, азотистых оснований и маркеров повреждения сердечной мышцы, свидетельствующие о полиорганности поражения SARS-CoV-2 [74].

За период пандемии появилось несколько вызывающих озабоченность вариантов SARS-CoV-2, различающихся по трансмиссивности и тяжести заболевания, наибольшее беспокойство из которых вызвали исходный геновариант из города Wuhan, геноварианты Delta и Omicron. Так, по данным двуцентрового ретроспективного исследования с включением 34148 пациентов, госпитализированных в ИКБ№2 и ГКБ №40 ДЗМ отмечено увеличение доли тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19 с высоким уровнем летальности в период доминирования варианта Delta. Так же в этот период отмечено увеличение доли госпитализированных пациентов более молодого возраста (18-65 лет). Наиболее частыми симптомами при поступлении во все периоды были лихорадка (в 68,5%; 66,3, 70,7% случаев соответственно), слабость (в 56,4%; 54,0–58,8%) и кашель (в 47,8%; 45,4–50,2% случаев) [36].

Сравнительное исследование клинических симптомов и данных КТ у пациентов с уханьским геновариантом, Delta и Omicron, проведенное в Китае показало, что значимыми отличиями в клинической картине между геновариантами являются: увеличение доли легких форм у лиц с Omicron геновариантом, при этом чаще преобладала боль в горле, а у пациентов с Delta геновариантом чаще аносмия и конъюнктивит. Так же в этот период отмечено увеличение сроков пребывания в стационаре и чаще требовалась респираторная поддержка [156,153]. По данным лабораторных методов исследования отмечено, что в период Delta были более высокие показатели ЛДГ, Д-димера, СРБ и IL-6, что связано с более тяжелым течением заболевания [110].

По данным другого исследования из Китая показано увеличение доли бессимптомных и легких форм COVID-19 в период геноварианта «Omicron». Значимыми отличиями в клинической картине в группе «Omicron» были уменьшение частоты головной боли, диареи, вкусовых и обонятельных нарушений и увеличение частоты боли в горле. У пациентов с Omicron геновариантом, по данным лабораторных исследований были более высокие уровни СРБ, ПКТ и тромбокрит (риск тромбозов), чем у пациентов из групп Beta и Delta. Уровни IL-6 у пациентов в группе «Omicron» так же были выше [100].

В исследовании из Южной Кореи так же показано увеличение легких форм у пациентов с «Omicron» вариантом. Наиболее распространенными симптомами были боль в горле (в 25% случаев), лихорадка (в 20%), головная боль и кашель с мокротой (в 15 и 12,5%). Изменения легочной паренхимы по типу «матового стекла» по данным КТ ОГК были выявлены лишь в 15% случаев, при этом не требовалось дополнительной респираторной поддержки [99].

Таким образом, эволюция COVID-19 характеризуется снижением частоты тяжелых форм в период геноварианта «Omicron», меньшей частотой лихорадочно-интоксикационного синдрома, вкусовых и обонятельных нарушений.

### **1.3. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19**

Уже в начале пандемии, в первых сообщениях из Китая установлено о вкладе демографических и коморбидных факторов в развитии тяжелых форм COVID-19. Так, по данным исследования из Китая на примере 191 пациента, из которых 54 скончались, впервые опубликовали, что пожилой возраст (согласно классификации ВОЗ, к лицам пожилого

возраста относится возрастная категория 60-74 г.) и наличие сопутствующей патологии (АГ – в 30%, сахарный диабет – в 19% и ИБС – в 8%) явились факторами риска госпитализации пациентов в ОРИТ [105]. В другом исследовании с участием 201 пациента Wu et al. так же установили, что пожилой возраст был связан с высоким риском ОРДС и летального исхода [185].

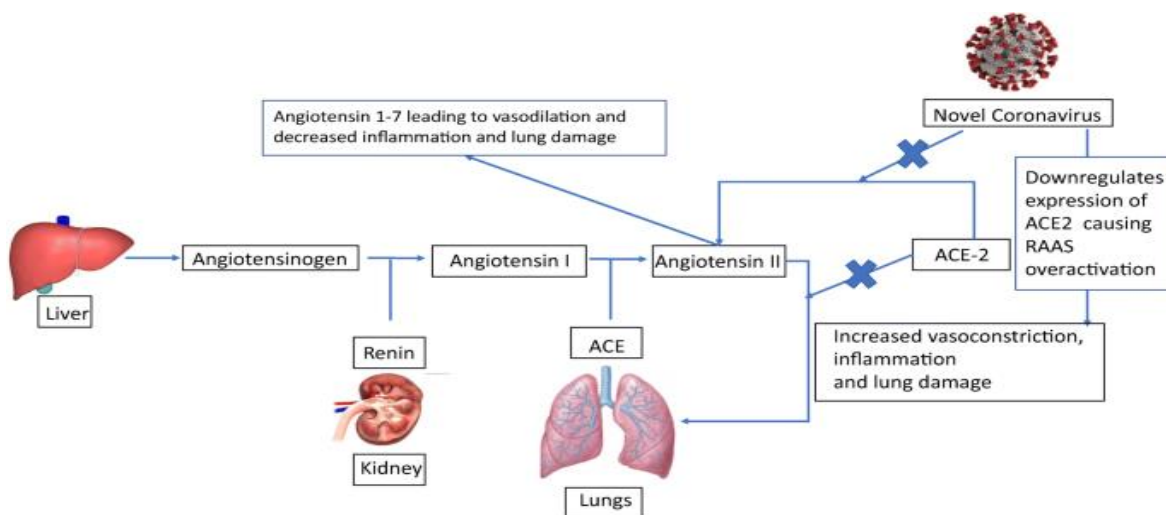
В ходе пандемии, в результате многочисленных исследований опубликовано множество факторов, включая демографические, клинические, данные лабораторных и инструментальных методов исследования, влияющих на тяжесть и прогноз COVID-19 [80,94,185,193,105,162].

Эпидемиологические данные так же показывают, что показатели госпитализации и смертности выше среди пациентов мужского пола, инфицированных SARS-CoV-2 [109,174]. Ранее сообщалось о половых различиях как в адаптивной, так и во врожденной звеньях иммунной системы, что объясняет преимущество мужчин в структуре летальности при коронавирусе. В адаптивной иммунной системе мужчины имеют более низкое количество CD8 +Т-клеток, CD4+Т-клеток и снижение продукции В-клеток по сравнению с показателями иммунитета у женщин.

Более того, основными детерминантами полового диморфизма являются важные иммунные регуляторные гены расположены на X-хромосоме (гены сигнальных путей TLR, гены, участвующие в апоптозе, гены цитокинов и их рецепторов) [67].

К ключевым факторам риска относится отягощенный преморбидный фон, при этом, наиболее частой коморбидной патологией являются сердечно-сосудистые заболевания [84]. Уже в первых сообщениях из Китая сообщалось о наличии АГ в 15% госпитализированных пациентов [106]. Так, по данным крупнейшего исследования, проведенного в Европе с включением 88 исследований и 6653207 пациентов установлено, что наличие любого сердечно-сосудистого заболевания представляло повышенный риск смертности в условиях стационара (на 51 (95% ДИ 17–85) больше смертей на 1000 случаев). Кроме того, ожирение и СД, ХОБЛ, онкогематологические заболевания, заболевания почек и печени, явились факторами риска госпитальной смертности [174]. В группе молодых пациентов, согласно данным Cunningham J.W. и соавт., АГ выявлена в 16,1% случаев из 3222 больных. В этой группе больных АГ, ожирение и мужской пол были связаны с большим риском летального исхода и искусственной вентиляции легких [108].

Основными ключевыми механизмами взаимосвязи АГ и COVID-19 являются увеличение концентрации ангиотензина II в крови, взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) мембраны клеток инфицированного, прямое и косвенное воздействие вируса на эндотелий сосудов, рис. 2.

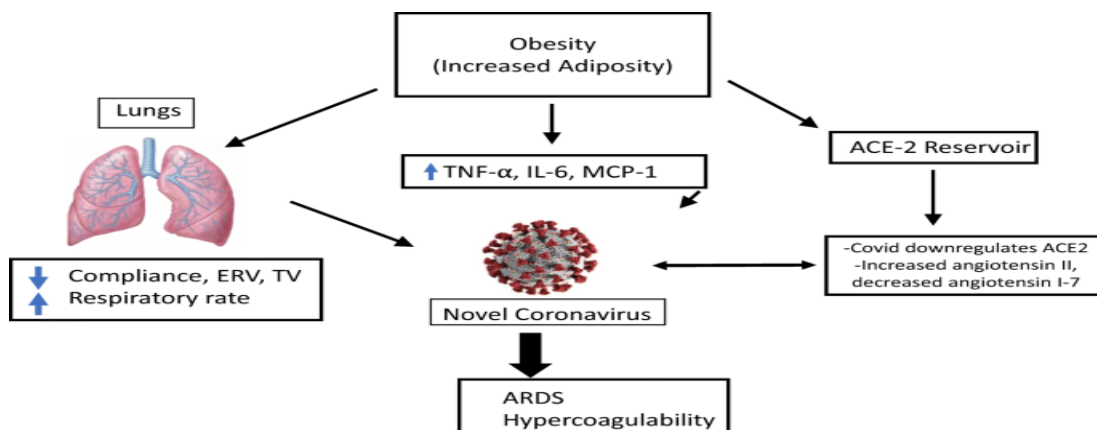


**Рисунок 2. Патогенетические связи АГ и COVID-19.**

Вторым по частоте сопутствующим заболеванием у пациентов с COVID-19, согласно большинству исследований является ожирение. Проанализировав 88 больниц США и в общей сложности 7602 пациента, Hendern et al. обнаружили, что наличие ожирения было связано с более высоким риском внутрибольничной смертности, особенно у пациентов моложе 50 лет [83]. Уже спустя год после начала пандемии связь между ожирением и COVID-19 еще более укрепилась.

В крупном американском исследовании, в котором приняли участие более 148490 пациентов, находившихся в ОИТ, до 50% больных страдали ожирением. По данным мета-анализа с включением 76 исследований и 17860001 пациентов, ожирение, так же как мужской пол и возраст старше 75 лет ассоциировались с повышенным риском летального исхода [172].

В основе связи тяжести COVID-19 и ожирения лежат несколько механизмов, рис.3.



**Рисунок 3. Патогенетические связи ожирения и COVID-19.**

Ожирение часто связано с АГ, СД, метаболическим синдромом, хронической болезнью почек (ХБП), которые так же приводят к худшим прогнозам COVID-19 [194,34].

В ходе пандемии были выявлены и различные лабораторные показатели, как прогностические маркеры тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19, при этом наиболее значимыми являются уровень лимфоцитов, тромбоцитов, ферритина, Д-димера, прокальцитонина и активность ЛДГ [98,91,164,201].

Большинство исследований показали, что снижение количества лимфоцитов в значительной степени связано с неблагоприятным исходом COVID-19, при этом степень лимфопении коррелирует с тяжестью и летальностью COVID-19. По данным E.Zhou и соавт. показано, что количество лимфоцитов в группе выживших пациентов в ходе лечения возрастало, а в группе пациентов с летальным исходом тяжелая лимфопения регистрировалась до летального исхода [102].

Хорошо известно, что коронавирусная инфекция характеризуется развитием COVID-ассоциированной коагулопатии, клинически проявляющейся тромбозами различных локализаций и ТЭЛА. Характерными лабораторными признаками являются значительное повышение концентрации Д-димера, фибриногена, удлинение протромбинового времени (ПВ) и снижение уровня тромбоцитов. Определяющими для диагностики COVID-ассоциированной коагулопатии является определение уровня Д-димера и тромбоцитов, являющиеся маркерами прогноза заболевания. Выявлена зависимость между повышением уровня Д-димера и снижением уровня тромбоцитов у пациентов с летальным исходом. Уже в первых сообщениях из Китая показано, что риск летального исхода в 18 раз выше у пациентов с уровнем Д-димера более 1,0 мкг/л [103]. Так же по данным крупномасштабного китайского исследования, в 92,1% умерших пациентов была тромбоцитопения тяжелой степени (от 0 до  $50 \cdot 10^9$  л) [196].

Ферритин, как один из острофазных белков, по данным исследований был значимо выше у пациентов с летальным исходом и точно отражал степень воспалительной реакции. Так же установлено, что по мере клинического прогрессирования заболевания уровень ферритина значимо возрастал и на фоне терапевтического воздействия значимо не изменялся, в отличие от СРБ и фибриногена. Концентрация ферритина более 500 мкг/л выявлена в 81,7% случаев тяжелых форм COVID-19, а повышение до 1000 мкг/л и более является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о высоком риске летального исхода [52,68, 182].

В период пандемии коронавирусной инфекции весьма актуальными были различные инструменты (шкалы, индексы, калькуляторы), помогающих оценить совокупность клинических, лабораторных и функциональных показателей для быстрого принятия

решений. Одними из доступных и простых методов, используемых при прогнозировании тяжести и исхода заболевания являются лейкоцитарные индексы (ЛИ), позволяющие оценить тяжесть воспалительного процесса, механизмы и степень компенсации резистентности организма. Подсчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), отражающий количественный рост нейтрофилов к другим показателям лейкоцитарной формулы помогает оценить степень эндогенной интоксикации различного генеза. Установлено, что при тяжелых формах COVID-19 более высокие уровни индекса интоксикации [9,26].

С 30 апреля 2020 г. согласно приказу Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ) № 477 «Об организации взаимодействия медицинских стационаров, перепрофилированных для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией, находящихся в среднетяжелом, тяжелом и крайне тяжелом состояниях» началось повсеместное использование шкалы NEWS-2 в инфекционных стационарах г. Москвы. NEWS-2 – это последняя версия национальной шкалы раннего предупреждения (NEWS - National Early Warning System), впервые одобренная в 2012 году и обновлена в декабре 2017 г. [93]. NEWS-2 представляет собой бальную оценку 6 параметров: ЧДД, ЧСС, насыщение крови кислородом, систолическое АД, уровень сознания, температура тела и наличие респираторной поддержки. Исследование, включающее 814 пациентов установило, что оценка по шкале NEWS-2 в 6 и более баллов является статистически значимым пороговым значением для прогнозирования летальности [66,93]. В двух других исследованиях, проведенных в Индии и Индонезии показано, что риск госпитальной смертности значимо увеличивается у пациентов с оценкой более 5 баллов при поступлении [166,167]. Таким образом, применение в медицинской практике шкалы NEWS-2 позволяет прогнозировать риск клинического ухудшения пациентов, вести мониторинг эффективности используемой терапии, определять группы больных в рамках отделения и оптимизировать внутриведомственную маршрутизацию пациентов [66, 144].

#### **1.4. Подходы к лечению коронавирусной инфекции COVID-19 на разных этапах пандемии**

Быстрое распространение вируса SARS-CoV-2 и драматическое развитие ситуации во всем мире объединило ученых в поисках возможных терапевтических и профилактических мер COVID-19. За период пандемии менялись протоколы лечения COVID-19. Так, на ранних

этапах пандемии, учитывая отсутствие специфической терапии для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2, стали использоваться различные препараты, которые могли бы замедлить репликацию вируса в клетках, предотвратить развитие поражения легких и прогрессирования заболевания [33]. 29.01.2020 года Минздрав РФ выпустил первую версию рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции COVID-19, согласно которым, в качестве этиотропной терапии предложено использование рибавирина и комбинации лопинавира/ритонавира. Рибавирин был рекомендован в дозе 2000 мг – нагрузочная доза, далее 4 дня по 1200 мг каждые 8 часов, 4-6 дней по 600 мг каждые 8 часов, а лопинавир/ритонавир - 400 мг лопинавира/100 мг ритонавира каждые 12 часов в течение 14 дней в таблетированной форме [11].

Рибавирин является аналогом нуклеозида, обладает широким спектром противовирусной активности, который использовался, в том числе для лечения вирусного гепатита С и геморрагических лихорадок. Противовирусная активность рибавирина заключается во внутриклеточном истощении гуанозина за счет ингибирования фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы, который нарушает синтез гуанозина, а также оказывает косвенное влияние на репликацию вируса. Мировой клинический опыт лечения рибавирином коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV начался в 2003 году. В первых сообщениях из Гонконга, где рибавирин был использован у 138 больных в дозировке 1,2 г три раза в сутки показано отсутствие противовирусной активности [180]. Впоследствии, в Канаде проведено многоцентровое исследование по эффективности рибавирина. Препарат был использован в более высоких дозировках: с нагрузочной дозой 2 г, затем 1 г каждые 6 часов в течение последующих 4 дней и 500 мг каждые 8 часов в течение последующих 4-6 дней. В 49% случаев отмечалось значимое снижение гемоглобина и в 18% случаев терапия рибавирином была прекращена по причине развития острого токсического гепатита [107]. Метаанализ, проведенный по данным 18 статей дал противоречивые результаты: летальность в группе пациентов, получавших монотерапию рибавирином была выше, чем в группе пациентов, получавших комбинацию рибавирина и ГКС. Так же выявлена высокая частота нежелательных явлений, таких как развитие анемии, брадикардии и токсического гепатита. Учитывая развитие нежелательных явлений не было дано четких рекомендаций по лечению рибавирином COVID-19 [141].

Лопинавир/ритонавир (LPV/r) представляет собой комбинацию ингибиторов протеаз, был разработан в США и в 2000 году одобрен для лечения ВИЧ-инфекции. Хотя основным показанием является ВИЧ-инфекция лопинавир/ритонавир был использован для лечения пациентов, инфицированных SARS-CoV и MERS-CoV и продемонстрировано значительное снижение смертности пациентов [115]. Однако данные об эффективности и безопасности

LPV/г в лечении пациентов с COVID-19 весьма противоречивы. Cao et al. сообщили, что LPV/г имеет низкую терапевтическую активность у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и приводит к развитию ОРДС [200]. При этом метаанализ по данным 18 публикаций с включением 2273 пациентов показал об эффективности LPV/г у пациентов с легкими формами COVID-19 и не увеличивает риск нежелательных явлений и об отсутствии эффективности LPV/г у тяжелых пациентов и увеличивал риск развития ОРДС. В последующем клинические исследования не подтвердили эффективность лечения препаратом лопинавир/ритонавир и 6 июля 2020 года по рекомендации ВОЗ прекращено использование комбинации лопинавир/ритонавир для лечения больных с COVID-19 [116].

Из-за огромных масштабов пандемии COVID-19 и отсутствия эффективной терапии шла гонка за поиском эффективных методов лечения и в качестве этиотропной терапии COVID-19 во многих странах, таких как Китай, Индия, США, Франция были рекомендованы хлорохин и гидроксихлорохин [46]. В России хлорохин и гидроксихлорохин были рекомендованы в 4 версии ВМР «Профилактика, диагностика и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 27.03.2020 г. Хлорохин рекомендован для лечения в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, а гидроксихлорохин - 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней [12].

Противовирусный эффект этих препаратов вызван ингибированием вирусного гликозилирования рецепторов клетки-хозяина и эндосомального подкисления, что претятствует проникновению вируса в клетки [21,135]. Использование этих препаратов для лечения COVID-19 основано на многообещающих результатах исследований *in vitro*. Однако, вскоре были получены результаты многочисленных исследований, в которых сообщалось об отсутствии эффекта хлорохина и гидроксихлорохина при лечении COVID-19 и о развитии серьезных побочных эффектов, таких как кардиомиопатия и удлинение интервала QT на ЭКГ [96,189,165,124,39,195]. В исследовании, проведенном в России не выявлено положительных свойств гидроксихлорохина, применение этого средства замедляет нормализацию воспалительного ответа организма и удлиняет время пребывания пациентов в стационаре [24].

Так же была рекомендована комбинации гидроксихлорохина с антибиотиком из группы макролидов - азитромицином. Полученные в ходе исследований данные свидетельствовали о том, что азитромицин обладает противовирусной активностью в эпителиальных клетках бронхов, а также противовоспалительным и иммунорегуляторным действием [148]. Так же сообщалось о связи азитромицина с улучшением исхода у тяжелых пациентов с пневмониями, ассоциированными с вирусом гриппа [87]. Все это способствовало к проведению многочисленных исследований *in vitro* для оценки



эффективности азитромицина при лечении COVID-19 и вскоре к широкому и раннему применению для лечения COVID-19 в комбинации с гидроксихлорохином [86,88]. В РФ комбинация азитромицина с гидроксихлорохином была рекомендована в 5 версии ВМП [13]. Вскоре получены данные исследований, что комбинация гидроксихлорохина и азитромицина была достоверно связана с усилением нежелательных явлений, чаще отмечалась остановка сердечной деятельности и изменения на ЭКГ (удлинение интервала Q-T) [128,142]. Основываясь на имеющиеся доказательства в июне 2020 года Всемирная организация здравоохранения приняла решение остановить применение хлорохина, гидроксихлорохина и азитромицина для борьбы с инфекцией COVID-19 [46]. 15 июня 2020 года Министерство здравоохранения и социальной службы США (FDA) так же отозвало решение на использование хлорохина/гидроксихлорохина для лечения COVID-19. В России же гидроксихлорохин и азитромицин входили до одиннадцатой версии ВМП от 07 мая 2021 года [18].

Одним из первых, широко используемых с начала пандемии противовирусных препаратов в России был умифеновир, который блокирует проникновение вирусов в «клетки-хозяина», ингибируя слияние липидной оболочки вируса с клеточной мембраной. [4]. 18 февраля 2020 г. в КНР, в новой 6 редакции программы диагностики и лечения пневмонии, вызываемой коронавирусом нового типа 2019-nCoV (SARS-CoV-2) умифеновир рекомендован для лечения коронавируса SARS-CoV-2 в дозе 200 мг 3 раза в сутки - 10 дней [38]. В РФ умифеновир так же разрешен к применению у пациентов с COVID-19 с рекомендуемой дозировкой 200 мг 4 раза в сутки в течение 5-7 дней и может применяться при симптомах ОРВИ до установления диагноза COVID-19 согласно ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [версия 7 от 03.06.20 г.] [15]. Но в мире нет авторитетного и единого понимания о сроках, дозировке и курсе лечения COVID-19 умифеновиром. В мета-анализе, посвященном оценке эффективности и безопасности применения умифеновира при COVID-19 по данным 12 исследований с включением 1064 пациентов, было выявлено, что препарат безопасен и связан с более высокой частотой регистрации отрицательных результатов ПЦР на 14-й день [138].

Позже в РФ для лечения COVID-19 зарегистрирован противовирусный препарат — фавипиравир, разработанный в Японии для лечения гриппа [4].

И уже на первом этапе коронавирусной инфекции проведено множество наблюдательных исследований и клинических испытаний и была продемонстрирована высокая эффективность, безопасность данного препарата и его способность к быстрой элиминации вируса [72, 70, 192]. Механизм действия фавипиравира реализуется по двум направлениям: через прерывание цепи репликации вируса, способствующее прекращению

размножения вируса в организме и через стимуляцию летального мутагенеза SARS-CoV-2, что ускоряет выведение вируса из организма [55]. В рекомендациях по лечению COVID-19 в России рекомендовано пероральное использование фавипиравира в лечебной дозировке по 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день и далее по 600 мг 2 раза в сутки со 2 по 10 день - для пациентов с массой тела < 75 кг. Для пациентов с массой тела более 75 кг: по 1800 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза/сут со 2 по 10 день [15].

1 мая 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США выдало «разрешение для экстренного использования» ремдесивира с этиотропной для лечения коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов [63]. В РФ, согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [версия 9 от 26.10.20 г.] ремдесивир рекомендован только для лечения COVID-19 тяжелой степени у пациентов, SpO<sub>2</sub> которых составляет 94% и менее (требуется дополнительная подача кислорода, ИВЛ, ЭКМО) в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях [17].

В ходе лечения были получены противоречивые мнения относительно эффективности ремдесивира. Так, результаты исследования SOLIDARITY, крупного открытого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в 30 странах в период с 22 марта 2020 года по 29 января 2021 года с включением 14221 пациента, не показали различий в госпитальной смертности среди пациентов, получавших и не получавших ремдесивир [122]. И уже 20 ноября 2020 г. ВОЗ выпустила условную рекомендацию, в которой не рекомендуется применять ремдесивир у пациентов с COVID-19 независимо от тяжести заболевания, так как нет доказательств, что ремдесивир улучшает показатели выживаемости [63]. В России, согласно 17 версии ВМР от 14.12.2022 года ремдесивир входит в перечень препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19 [20].

Известно, что COVID-19 сопровождается гипериммунным воспалительным ответом, именуемым как «цитокиновый шторм» с выбросом большого количества провоспалительных цитокинов, что послужило основанием для изучения эффективности различных цитокинонаправленных средств, в том числе ингибиторов IL-6 (тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба, левилимаба), IL-1 (канакинумаба, анакинры) и янус-киназ (тофацитиниба, барицитиниба). Наиболее изученным среди блокаторов рецепторов IL-6 является тоцилизумаб [74].

Тоцилизумаб (Актемра) представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к рецептору IL-6 и одобрен для лечения ревматоидного артрита, гигантоклеточного артрита, ювенильного идиопатического артрита. Вскоре после начала

пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 появились первые сообщения об успешном применении тоцилизумаба у больных с тяжелым COVID-19 в Китае. Первое исследование, проведенное Xiaoli Xu и соавт. в Китае в период с 5 по 14 февраля 2020 г. включало 21 пациента с тяжелой формой COVID-19 показало, что у всех пациентов отмечена нормализация температуры тела в первые дни после введения тоцилизумаба, а у 15 (75%) пациентов наблюдалось снижение потребности в респираторной поддержке. Тоцилизумаб вводили путем внутривенной инфузии в дозе 400 мг однократно и только трем пациентам (14,2%) потребовалась дополнительная доза в течение 12 часов после первого введения. Этот режим дозирования был согласован с Национальной комиссией здравоохранения и Государственным управлением традиционной китайской медицины, которые рекомендуют дозу 400 мг (4-8 мг/кг массы тела) и одно дополнительное введение через 12 часов при отсутствии эффекта [136] и рекомендован во ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [версия 5 от 08.04.20 г. [13]. В последующем эффективность тоцилизумаба была продемонстрирована в многочисленных исследованиях, которые проводились в разных странах, в том числе и в России [197,198,199,137,82, 60]. Так, по данным крупного рандомизированного исследования RECOVERY с включением 21550 пациентов, проведенного в период с 23.04.2020 г. по 24.01.2021г. показано, что тоцилизумаб является эффективным средством лечения госпитализированных пациентов с COVID-19, снижает вероятность прогрессирования заболевания и улучшает шансы на выживаемость и выписку пациентов в течение 28 дней. В июне 2021 г. тоцилизумаб для лечения больных с COVID-19 был одобрен Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) у взрослых пациентов и детей [175].

Во время пандемии COVID-19 потребность в использовании тоцилизумаба резко увеличилась, что привело к дефициту этого препарата. В связи с этим в июне 2020 г. в нашей стране для лечения COVID-19 рекомендован олокизумаб (Артлегия) – гуманизированное моноклональное антитело, которое в отличие от тоцилизумаба взаимодействует не с рецепторами IL-6, а с самим цитокином. Эффективность и безопасность олокизумаба были установлены в многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании CREDO с включением 428 пациентов с активным ревматоидным артритом [25]. Для лечения легких форм рекомендован для подкожного введения в дозе 64 мг, а для лечения среднетяжелых и тяжелых форм в дозе 64-128 мг [15]. Согласно немногочисленным исследованиям, проведенным на территории РФ, применение олокизумаба при коронавирусной инфекции продемонстрировало положительное влияние на клиническое улучшение и подавление системной воспалительной реакции по данным лабораторных показателей (уровня СРБ, фибриногена, СОЭ и Д-димера) Раннее введение олокизумаба в составе комплексной

терапии коронавирусной инфекции COVID-19 так же способствовало сокращению сроков госпитализации [25,49].

На территории американских и европейских стран олокизумаб не зарегистрирован для лечения COVID-19 [64].

Еще одним ингибитором IL-6, рекомендованным для лечения больных с коронавирусной инфекцией в РФ является левилимаб от Российской фармкомпании «БИОКАД». Левилимаб рекомендован для подкожного введения в дозе 324 мг однократно [17]. Эффективность и безопасность левилимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 изучались в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании CORONA, которое проводилось в 12 российских центрах с включением 206 пациентов. Данное исследование показало, что введение левилимаба в дополнение к стандартной терапии вызывает улучшение клинического состояния у больных с COVID-19 [37].

Известно, что после связывания цитокинов с соответствующими рецепторами происходит активация внутриклеточного сигнального пути JAK-STAT (signal transducers and activators of transcription — транспортёры сигнала и активаторы транскрипции, которые в свою очередь активируют экспрессию гена в клетке), что послужило поводом для изучения влияния янус-киназ (JAK) для лечения коронавирусной инфекции [45,161]. Накоплен значительный клинический опыт применения JAK для лечения COVID-19, основными из которых являются барицитиниб и тофацитиниб. Барицитиниб (Олумиант) — иммунодепрессант, ингибирует ферментативную активность JAK-1 и JAK-2, тем самым уменьшая фосфорилирование и активность STAT [29]. В феврале 2020 г. был предложен для лечения COVID-19. Было показано, что барицитиниб обладает противовирусным действием за счет ингибирования JAK-1, тем самым предотвращая эндоцитоз вируса SARS-CoV-2 в клетку и внутриклеточную сборку вириона [160].

С 08.05.20г. по 01.07.20 г. проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (ACCT-2) в 8 странах: США, Мексике, Южной Корее, Японии, Дании, Великобритании, Испании и Сингапуре и установлено, что терапия барицитинибом в сочетании с ремдесивиром превосходила монотерапию ремдесивиром в сокращении сроков восстановления и ускорение сроков клинического улучшения, особенно среди пациентов на ВПО, НИВЛ и меньшим развитием серьезных нежелательных явлений [89].

19 ноября 2020 г. FDA предоставило разрешение на использование барицитиниба в сочетании с ремдесивиром, которое было пересмотрено 28.07.2021г. и предоставило разрешение на монотерапию барицитинибом согласно данным международного

исследования COV-BARRIER .10 мая 2022 г. FDA выпустило новое указание о разрешении применения барицитиниба пациентам с COVID-19, нуждающимся в респираторной поддержке, ИВЛ и ЭКМО [176].

В период с 02.02.2021г. по 29.12.2021 г. проведено крупномасштабное рандомизированное контролируемое открытое исследование RECOVERY с включение 8156 пациентов с целью оценки эффективности барицитиниба и установлено, что применение барицитиниба значительно снижают 28-дневную смертность примерно на одну восьмую. Также не получено данных, что прием барицитиниба увеличивает риск тромбозов и вторичных бактериальных осложнений. В январе 2022 г. ВОЗ рекомендовал прием барицитиниба пациентам с тяжелой и крайне-тяжелой формой COVID-19 в сочетании с ГКС. Барицитиниб был показан в качестве альтернативного лечения ингибитору IL-6 тоцилизумабу [176].

Согласно 6 версии [от 08.04.2020г.] ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» барицитиниб включен в схему лечения среднетяжелых форм COVID-19 в качестве дополнительной терапии в дозе 4 мг в сутки перорально в течение 7-14 дней [14].

Тофацитиниб является перорально вводимым селективным ингибитором JAK-1 и JAK3 с функциональной селективностью для JAK-2, который блокирует внутриклеточные пути трансдукции после того, как цитокин связывается со своим рецептором. Тофацитиниб также модулирует действие интерферонов и IL-6, уменьшая высвобождение цитокинов. В схему лечения COVID-19 внесен в 7 версии [от 03.06.2020г.] ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в качестве дополнительной терапии в дозе 10 мг 2 раза в сутки перорально в течение 7-14 дней [15]. Согласно полученным данным многоцентрового нерандомизированного контролируемого исследования TOFA-COV-2, проведенного в клиниках Сеченовского университета присоединение тофацитиниба к стандартной терапии COVID-19 не привело к снижению риска перевода пациентов на ИВЛ или смерти, однако отмечена тенденция в улучшении прогноза, особенно у пациентов, получавших ГКС [71].

Наряду с блокаторами IL-6, IL-1 и янус-киназ с антицитокиновой целью было рекомендовано использование ГКС, в частности дексаметазона. В исследовании RECOVERY впервые показано, что использование дексаметазона в дозе 6 мг в сутки в течение 10 дней снижает риск летального исхода у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и нуждающихся в респираторной поддержке. В апреле 2021 года Консультативная группа по терапии COVID-19 в Великобритании (СТАР) рекомендовала включить в исследование RECOVERY более высокие дозы кортикостероидов 20 мг в сутки и было установлено, что назначение высоких доз дексаметазона связано с более высоким риском смерти и развитием

нежелательных явлений, таких как гипергликемия и вторичные бактериальные осложнения [126].

В исследовании COVIDICUS с участием 546 пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, в котором сравнивались те же схемы приема дексаметазона, которые использовались в RECOVERY, не наблюдалось существенной разницы в 60-дневной выживаемости у пациентов, получавших высокие дозы дексаметазона, по сравнению со стандартным лечением [150].

В исследовании COVID STEROID 2 оценивали промежуточную дозу дексаметазона (12 мг в день) по сравнению с низкой дозой (6 мг в день) у 1000 пациентов с COVID-19, которым требовалась оксигенотерапия. В этом исследовании промежуточная доза была связана с незначительно более низкой смертностью [134].

Было проведено несколько клинических исследований для изучения роли высоких и низких доз кортикостероидов в лечении COVID-19 с противоречивыми результатами [50, 152,151,147,117,191].

В настоящее время профиль эффективности и безопасности высоких доз кортикостероидов по сравнению с низкими дозами остается неясным. Рабочая группа ВОЗ REACT провела метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности ГКС и установила, что использование дексаметазона в суточной дозировке 6 мг связано с более низким уровнем смертности в течение 28 дней. ВОЗ были разработаны рекомендации для назначения системных ГКС только больным с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19 [81].

В РФ согласно 17 версии ВМП от 14.12.2022 г. могут применяться различные схемы введения ГКС: дексаметазон в дозе 6-20 мг/сутки внутривенно, в зависимости от тяжести состояния пациента за 1-2 введения; метилпреднизолон в дозе 60 мг введение/внутривенно каждые 6-8 ч. И не рекомендуется использовать ГКС при лечении легких форм COVID-19 как на амбулаторно-поликлинических, так и в условиях стационара [20].

Известно, что тромбозы являются одними из опасных осложнений COVID-19, не только в остром, но и в отдаленном периоде. Уже в первых сообщениях из Китая сообщалось о развитии тромботических осложнений в 25% случаев пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии. Высокая частота тромботических осложнений побудило мировое медицинское сообщество к внесению антикоагулянтов в перечень всех рекомендаций. Международной ассоциацией по тромбозу и гемостазу (ISTH) так же было рекомендовано использование антиотромботической профилактики у всех госпитализированных с COVID-1 [85].

За время пандемии вопросы профилактики и лечения тромботических осложнений неоднократно пересматривались и дополнялись. За минувшие годы появилось множество публикаций, показывающих эффективность, безопасность и целесообразность использования антикоагулянтной терапии при COVID-19 [10,79,85].

В первых данных, полученных из Уханя о применении профилактических доз низкомолекулярными гепаринами (НМГ) показано о значительном снижении смертности (32,8% против 52,4%;  $p=0,017$  соответственно) [79].

Второе обсервационное исследование, проведенное в Нью-Йорке, включало 2773 пациентов, которым была назначена антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах показало о снижении госпитальной летальности более чем на 50% при использовании терапевтической антикоагуляции по сравнению с теми, кто не получал терапевтическую антикоагулянтную терапию (29% против 63%, медиана выживаемости 21 день против 9 дней;  $p<0,01$  соответственно) [85].

В РФ НМГ (нодрапарин кальция (фраксипарин)) впервые был внесен в перечень лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции в 5 версии ВМР от 08.04.2020г. Нодрапарин кальция рекомендован в дозе 4000 МЕ в день (или 100 ед на кг веса) x 2 раза в день подкожно до купирования симптомов [13].

Согласно 17 версии ВМР от 14.12.2022 г. назначение НМГ или фондапаринукса натрия показано всем госпитализированным пациентам как минимум в профилактических дозах и должно продолжаться до выписки [20]. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или наличии противопоказаний к ним возможно использование нефракционированного гепарина (НФГ). Перечень антикоагулянтов, рекомендованных для лечения коронавирусной инфекции у взрослых приведен в таб.2.

**Таблица 2. Перечень антикоагулянтов, рекомендованных для лечения COVID-19 у взрослых.**

<i>Препарат</i>	<i>Профилактическая доза</i>	<i>Промежуточная доза</i>	<i>Лечебная доза</i>
Нефракционированный гепарин	Подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут	Подкожно 7500 ЕД 2-3 раза/сут	Начальная доза при венозных тромбоемболических осложнениях – внутривенно болюсом 80 ЕД/кг (макс. 5000 ЕД) и инфузия со скоростью 18 ЕД/кг/ч
<b><i>Низкомолекулярные гепарины</i></b>			
Далтепарин натрия	Подкожно 500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 500 анти-Ха МЕ 2 раз/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раз/сут
Нодрапарин кальция	Подкожно 3800 анти-Ха МЕ (0,4 мл) 1 раз/сут при массе тела $\leq 70$ кг или 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 1 раз/сут при массе тела $>70$ кг	Подкожно 5700 анти-Ха МЕ (0,6 мл) 2 раза/сут	Подкожно 86 анти-Ха МЕ/кг 2 раза/сут
Эноксапарин натрия	Подкожно 400 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 400 анти-Ха МЕ 2 раз/сут	Подкожно 100 анти-Ха МЕ/кг 2 раз/сут
Парнапарин натрия	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) или 0,4 мг (4250 анти-Ха МЕ) 1 раз/сут	Подкожно 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут	Подкожно 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза/сут
Бемипарин натрия	Подкожно 2500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	Подкожно 3500 анти-Ха МЕ 1 раз/сут	

В разгар нынешней пандемии COVID-19 произошла революция в дизайне клинических исследований и скорости их проведения, включая адаптивные испытания фаз I, II и III, которые привели к одобрению биологических препаратов для лечения и профилактики COVID-19 в рекордно короткие сроки в большинстве стран мира. Среди биологических лекарственных средств, разработанных для лечения и профилактики COVID-19, основными являются вакцины, плазма реконвалесценто́в и препараты на основе моноклональных антител (МкАт) [7,73]. Крупнейшее исследование, оценивающее эффективность плазмы было проведено в Соединенном Королевстве [RECOVERY]. Однако в середине января 2021 года исследование досрочно было прервано из-за неэффективности. Комитет по мониторингу данных рассмотрел все данные исследования, включая 1873 зарегистрированных случаев летальных исходов среди 10406 рандомизированных пациентов и пришел к выводу, что плазма выздоравливающих не улучшала выживаемость. Одним из важных ограничений терапии плазмой выздоравливающих является трудность стандартизации нейтрализующей активности доз плазмы, что позволило предположить, что подходы, основанные на моноклональных антителах (МкАт) лучше подходят для лечения



COVID-19 [177]. Нейтрализующие МкАт представляют собой рекомбинантные белки, которые могут быть получены из В-клеток выздоравливающих пациентов или гуманизированных мышей. Высокопроизводительный скрининг этих В-клеток позволяет идентифицировать антитела с необходимой специфичностью и аффинностью для связывания с вирусом и блокировать его проникновение в клетку. Бамланивимаб был первым препаратом на основе МкАт, который был одобрен для лечения COVID-19. Он был показан для лечения легких и среднетяжелых форм у взрослых и детей старше 12 лет. После проведения исследования BRAZE-1, в котором участвовали 49 центров США было одобрено комбинированное применение бамланивимаба в сочетании с этесевимабом. В феврале 2021 года агентство по безопасности лекарственных средств Южной Кореи выдало условное разрешение на использование препарата регданвимаб. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что в группе пациентов с легкими и среднетяжелыми формами, принимающих регданвимаб. Частота прогрессирования снижалась на 54%, а в группе пациентов в возрасте > 50 лет – на 68%. FDA одобрило применение сотровимаба для лечения COVID-19 на ранних стадиях заболевания. Клиническое исследование COMET-ICE показало снижение на 85% случаев госпитализации в группе пациентов, принимающих сотровимаб. И на основании полученных результатов эксперты FDA посчитали, что эффективность препаратов на основе МкАт доказана и дальнейшее проведение исследований не требуется [73].

В России сотровимаб, регданвимаб, а также комбинация касиривимаб+индевимаб и бамланивимаб+этесевимаб включены в 14 версии ВМП Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [19].

Эффективным, безопасным и экономически выгодным инструментом в борьбе с инфекциями является вакцинация. Основополагающей причиной распространения SARS-CoV-2 привело к массовому ускорению разработки вакцин, которые могли бы обеспечить первичную профилактику инфекции, предотвращая развитие тяжелых форм и как следствие, снижение летальности. В РФ общедоступной вакциной был «Гам-КОВИД-Вак» (Спутник V), зарегистрированный в России 11 августа 2020 г. [15]. За ним последовало партнерство Pfizer и BioNTech. Многие подвергают сомнению эффективность разработанных вакцин к новым штаммам вируса SARS-CoV-2, все же научное сообщество неоспоримо полагает высокую эффективность вакцинации как главного противоэпидемического мероприятия в борьбе с COVID-19. Согласно многочисленным исследованиям заявлено о высоком уровне эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» от 91,6% до 100% [61]. По данным зарубежных исследований, лидирующие позиции по эффективности занимают Pfizer (95%), Moderna (94,1%), за ними AstraZeneca и Jansen [202].

Золотое правило медицины «Болезнь легче предупредить, чем ее лечить» приобрело особое значение в период пандемии коронавиральной инфекции COVID-19.

Таким образом, основным ключевым эвентом, определяющим основные параметры эпидемиологии, патогенеза и клиники вируса SARS-CoV-2 является его мутагенез. Так, быстрыми темпами геновариант Omicron стал доминирующим во всем мире. Установлено, что во все периоды пандемии в том числе и в период геноварианта Omicron спектр клинических проявлений COVID-19 может варьироваться от бессимптомного течения до тяжелых форм с полиорганным поражением, приводящих к летальному исходу.

Высокая летальность во все периоды пандемии побудило медицинское сообщество к изучению факторов риска и поиску способов прогноза с разработкой различных шкал и алгоритмов. Однако, в настоящее время нет достаточных сведений об особенностях течения коронавиральной инфекции у лиц молодого возраста в разные периоды пандемии и факторов риска летального исхода.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Объект и дизайн исследования

Диссертационная работа была выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии в рамках НИР на 2020-2024 гг. по теме: «Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста», а так же в отделениях «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», которая с 01.03.20 работала в статусе ковидного госпиталя. Исследование проведено после одобрения локального этического комитета (протокол №123 от 19 апреля 2021 г.) при полном соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.), а так же протоколом работы, согласованным и одобренным в локальном этическом комитете ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» и подписан директором д.м.н. Проценко Д.Н.

Под наблюдением находились пациенты молодого возраста, госпитализированные в отделения «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» в период с 01.04.2020 г. по 01.03.2022 г.

Пациенты были включены в исследование с учетом разработанных критериев включения и невключения.

#### ***Критерии включения:***

- возраст от 18 до 44 лет;
- наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- наличие впервые лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19.

#### ***Критерии невключения:***

- лица моложе 18 лет и старше 44 лет;
- отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19;
- наличие беременности;
- наличие ранее лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19;
- наличие аутоиммунных заболеваний.

Дизайн нашего исследования представлен на рис. 4

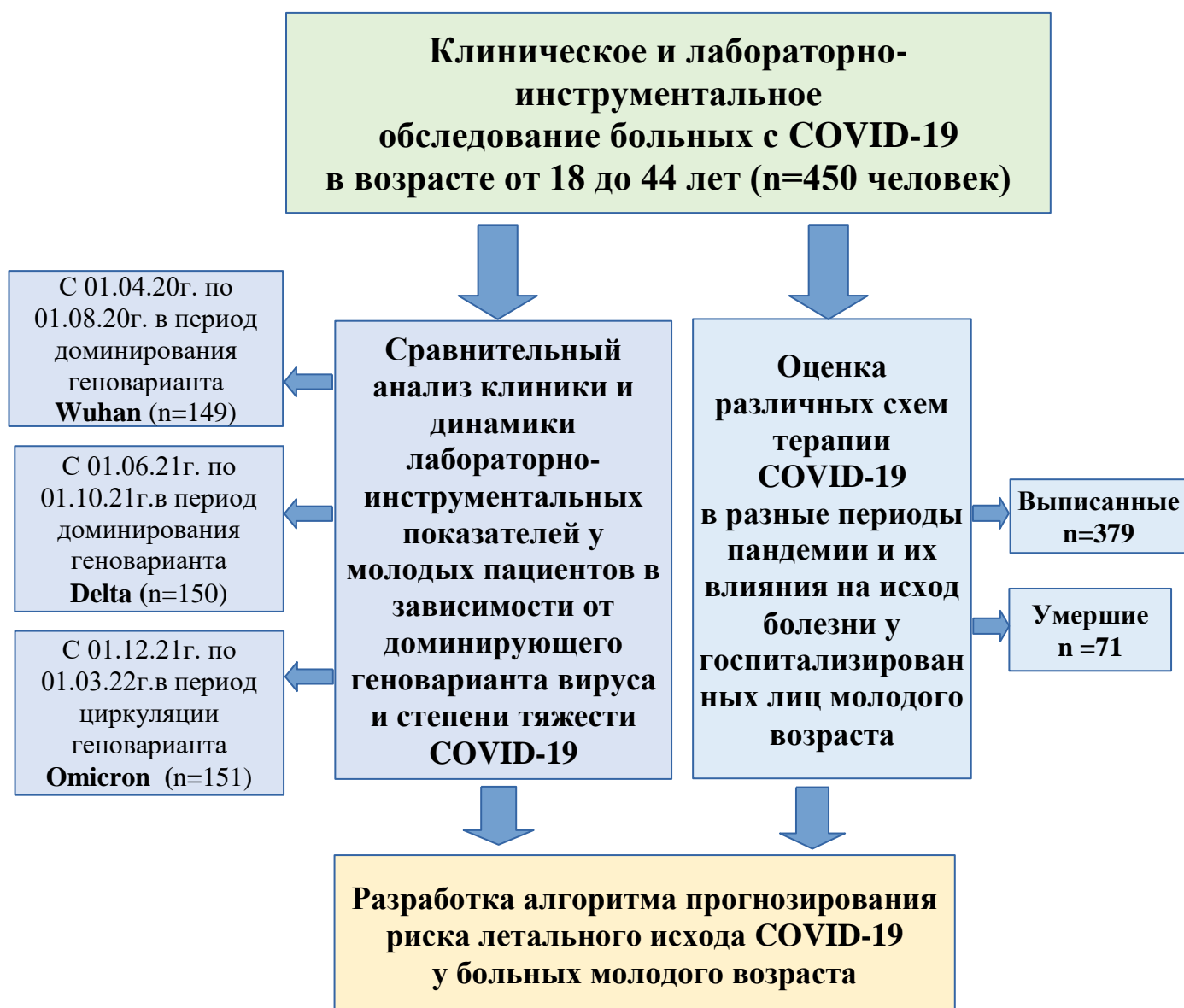


Рисунок 4. Дизайн исследования

Исследование проводилось в 4 этапа и было проспективным и на некоторых этапах - ретроспективным. На первом этапе среди госпитализированных проводилось выявление больных, соответствующих критериям включения. В результате, в исследование было включено 450 пациентов, их них 302 мужчины и 148 женщин. После получения добровольного письменного информированного согласия, всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало: сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, измерение веса, роста. Обязательно исследование для верификации диагноза мазков из носо/ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); другие лабораторные и инструментальные методы исследования проводились

согласно требованиям временных клинических рекомендаций. По показаниям осуществляли КТ ОГК с контрастированием, КТ головного мозга. В случаях развития бактериальных осложнений - микробиологическое исследование биологических сред (крови, бронхиального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

На втором этапе проводилось изучение клинико-лабораторных особенностей COVID-19 в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2 и степени тяжести инфекции. В зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 выделены 3 группы: I группа (n=149) – больные, госпитализированные в период доминирования геноварианта Wuhan (с 01.04.2020 по 01.08.2020), II группа (n=150) – больные, госпитализированные в период с 01.06.2021 по 01.10.2021 - в период доминирования геноварианта Delta и III группа (n=151) – больные, госпитализированные в период с 01.12.2021 по 01.03.2022, в период циркуляции геноварианта Omicron. В каждой группе проанализированы подгруппы по возрасту, таб. 3.

**Таблица 3. Анализ показателя «возрастная группа» в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

<i>Показатель</i>	<i>Категории</i>	<i>Геновариант SARS-CoV-2 (n = 450)</i>		
		<i>I группа (n = 149)</i>	<i>II группа (n = 150)</i>	<i>III группа (n = 151)</i>
<i>Возрастная группа</i>	18-27 лет	17 (11,4%)	14 (9,3%)	41 (27,2%)
	28-37 лет	66 (44,3%)	79 (52,7%)	56 (37,1%)
	38-44 года	66 (44,3%)	57 (38%)	54 (35,7%)

Оценка степени тяжести COVID-19 осуществлялась согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [12-21]. Среднетяжелой формой COVID-19 считалось заболевания с температурой тела >38°C, ЧДД >22 в мин., одышкой при физической нагрузке и SpO2 < 95%.

Критериями тяжелой формы COVID-19 являются: ЧДД >30 в мин., SpO2 < 93%, снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (САД < 90 мм рт. ст., ДАД < 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час.

Наличие стойкой фебрильной лихорадки и/или осложнений (ОРДС, ОДН с необходимостью ИВЛ, ПОН, септический шок) являются критериями крайне тяжелой формы COVID-19.

На 3 этапе изучались клинические и лабораторно-инструментальные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от исходов заболевания и определялись факторы риска неблагоприятного течения и летального исхода COVID-19. На основании

анализа полученных данных проводили оценку особенностей преморбидного фона, клинической картины и лабораторно-инструментальных данных.

На 4 этапе проведен ретроспективный анализ с оценкой влияния различных схем терапии на исход COVID-19. Больные получали стандартную терапию в соответствии с действующими ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [11-20].

## **2.2. Клинико-эпидемиологические, молекулярно-генетические и лабораторно-инструментальные методы исследования**

Всем пациентам проводилось комплексное обследование: сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, физикальный осмотр; лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, микробиологическое исследование биологических сред, верификация COVID-19 методом ПЦР; инструментальные методы исследования (КТ ОГК, КТ ГМ, ЭКГ, Эхо-КГ, УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗИ вен верхних и нижних конечностей).

Лабораторное и инструментальное обследования при поступлении в стационар и в динамике, в зависимости от тяжести состояния больного проводились согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [11-20].

Объем проведенных работ и методы исследований представлены в таб. 4.

### ***Клинические методы***

Все пациенты находились под наблюдением в период всей госпитализации в стационаре.

Ежедневно осуществлялся осмотр лечащим врачом, оценивались наличие лихорадки, наличие и выраженность симптомокомплекса COVID-19, общесоматический статус, консультации специалистов (невролог, кардиолог, оториноларинголог, сердечно-сосудистый хирург, хирург) проводились по показаниям.

**Таблица 4. Методы и объем проведенных исследований.**

<i>Направление исследования</i>	<i>Методы исследования</i>	<i>Объем работ</i>
Работа с медицинской документацией	Медицинская карта стационарного больного (форма 003/у)	450
	Индивидуальная карта больного	450 человек
Сбор жалоб и анамнеза	Пациенты молодого возраста с COVID-19	450 человек

Физикальный осмотр	Измерение ЧДД, осмотр кожных покровов и слизистых, пальпация	ежедневно
Общие лабораторные исследования при поступлении и в динамике на 3-4 сут., 6-7 сут. И на момент выписки/летального исхода	Клинический анализ крови	1 раз в 3-5 дней
	Биохимический анализ крови (альбумин, мочевины, креатинин, ЛДГ, ферритин, глюкоза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, СРБ, На общий, К общий)	1 раз в 3-5 дней
	Коагулограмма (фибриноген, протромбиновое время, Д-димер)	1 раз в 3-5 дней
	Определение П-б и прокальцитонина	1 раз в 3-5 дней
Индексы	ЛИИ, ИСНЛ, ИСНМ, ИСТЛ, ИСЛМ, ИИР, ИТЛ, ИСЛ	900 человек
Молекулярно-генетические исследования		450 человек
Микробиологические исследования		115 человек
Инструментальные методы исследования	Пульсоксиметрия	ежедневно
	Измерение роста и массы тела	450 человек
	КТ органов грудной клетки	при поступлении и по показаниям
	КТ головного мозга	50 человек
	ЭКГ	при поступлении и по показаниям
	УЗИ органов брюшной полости и почек	100 человек
	УЗИ сосудов конечностей	при поступлении и по показаниям
	Эхокардиография	120 человек
	Эндоскопическое исследование трахеи и бронхов	71 человек
Эзофагогастродуоденоскопия	25 человек	
Статистическая обработка материала		450 человек

. При поступлении всем пациентам был проведен подсчет баллов по шкале NEWS – 2 для оценки тяжести состояния и решения вопроса о маршрутизации. Параметры шкалы представлены в таб. 5

**Таблица 5. Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS-2).**

<i>Параметр</i>	<i>Расшифровка баллов</i>
<b>Частота дыхания за 1 минуту</b>	
< 8	3
9-11	1
12-20	0
21-24	2
>25	3
<b>Насыщение крови кислородом, %</b>	
<91	3
92-93	2
94-95	1
>96	0
<b>Необходимость инсуффляции кислорода</b>	
да	
нет	
<b>Температура тела, С</b>	
<35,0	3
35,1-36,0	2
36,1-38,0	0
38,1-39,0	1
>39,1	2
<b>Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.</b>	
<90	3
91-100	2
101-110	1
111-219	0
>220	3
<b>Частота сердечных сокращений в 1 минуту</b>	
<40	3
41-50	1
51-90	0
91-110	1
111-130	2
>131	3
<b>Изменение уровня сознания</b>	
нет	0
есть	3
Итого	Указать результат
1-4 балла (низкий риск). Требуется оценка состояния пациента для его маршрутизации 5-6 баллов (средний риск) или один из параметров = 3 балла. Требуется консультация врача ОРИТ для оценки витальных функций и решения вопроса о маршрутизации пациента. >7 баллов (высокий балл). Требуется маршрутизации пациента в ОРИТ	



### *Лабораторные методы обследования*

Лабораторная диагностика проводилась на базе ММКЦ «Коммунарка» (заведующая отделением лабораторной диагностики Берестовская А.Ю.).

Унифицированные исследования клинического анализа крови проводили на гематологических анализаторах Sysmex XN 1001 и Sysmex XN 1002 (Япония) с определением гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов (абсолютное число и %), нейтрофилов (абсолютное число и %), моноцитов (абсолютное число и %), тромбоцитов. Материалом для исследования служила венозная кровь, полученная закрытым способом взятия крови с использованием одноразовых вакуумных систем.

Полученные гематологические показатели оценивали в соответствии с референсными значениями, указанными в инструкции к гематологическому анализатору, табл.6.

**Таблица 6. Референсные значения клинического анализа крови у взрослого**

<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Единицы измерения</i>
<b>WBC, лейкоциты</b>	3,98-9,0	10 <sup>9</sup> /л
<b>PLT, тромбоциты</b>	180,0-320,0	10 <sup>9</sup> /л
<b>RBC, эритроциты</b>	4,10-5,10	10 <sup>12</sup> /л
<b>HGB, концентрация гемоглобина</b>	120-150	г/л
<b>Lymph, лимфоциты, %</b>	19,0-37,0	%:
<b>Lymph, лимфоциты, абсолютное число</b>	0,76-3,33	10 <sup>9</sup> /л
<b>Neutro, нейтрофилы, %</b>	48,0-78,0	%:
<b>Neutro, нейтрофилы, абсолютное число</b>	1,56-6,13	10 <sup>9</sup> /л
<b>Mon, моноциты, %</b>	3,0-11,0	%
<b>Mon, моноциты, абсолютное число</b>	0,12-0,99	10 <sup>9</sup> /л

Для оценки выраженности системного воспаления и прогнозирования исхода заболевания проводился расчет и анализ интегральных гематологических индексов [27]. С этой целью использованы данные КАК.

Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации Б.А. Рейса (ЛИИ) проводили по формуле: (4 x миелоциты+3 x метамиелоциты+2 x палочкоядерные нейтрофилы+ сегментоядерные нейтрофилы) x (плазматические клетки +1) / (лимфоциты + моноциты) x (эозинофилы +1).

Расчет индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) проводили по формуле: нейтрофилы / лимфоциты.

Расчет индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов по В.М.Угрюмовой (ИСНМ) проводили по формуле: нейтрофилы / моноциты.

Расчет индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ) проводили по формуле: лимфоциты/моноциты.

Расчет индекса иммунореактивности по Д.О.Иванову (ИИР) проводили по формуле: (лимфоциты+эозинофилы) / моноциты.

Расчет индекса соотношения тромбоцитов к лимфоцитам (ИСТЛ) проводили по формуле: тромбоциты/лимфоциты.

Расчет индекса сдвига лейкоцитарной формулы (ИСЛ) проводили по формуле: эозинофилы+базофилы+миелоциты+метамиелоциты+палочкоядерные нейтрофилы +сегментоядерные нейтрофилы / моноциты+лимфоциты.

Биохимическое исследование крови проводили на автоматических биохимических анализаторах Sapphire-500-1, Sapphire-500-2, AU 680 с определением альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, альфа-амилазы, ферритина, С-реактивного белка, Д-димера, Na общего, К общего.

Полученные результаты биохимического анализа крови оценивали в соответствии с референсными значениями, указанными в инструкции к анализатору, табл.7.

**Таблица 7. Референсные значения биохимического исследования крови у взрослого**

<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Единицы измерения</i>
<b>Лактатдегидрогеназа</b>	0,0 – 248,0	ЕД/л
<b>С-реактивный белок</b>	0,0 – 5,0	Мг/л
<b>Альбумин</b>	35-52	г/л
<b>Аланинаминотрансфераза</b>	0,0 – 50,0	ЕД/л
<b>Аспартатаминотрансфераза</b>	0,0 – 50,0	ЕД/л
<b>Билирубин общий</b>	5,0 – 21,0	Мкмоль/л
<b>Альфа-амилаза</b>	28,0 – 100,0	ЕД/л
<b>Мочевина</b>	2,0 – 7,2	Мкмоль/л
<b>Креатинин</b>	49,0 – 104,0	Мкмоль/л
<b>Глюкоза</b>	4,1 – 5,9	Ммоль/л
<b>Ферритин</b>	10,0 – 250,0	Мг/л
<b>Na общий</b>	136,0 – 146,0	мМоль/л
<b>К общий</b>	3,50 – 5,10	мМоль/л

Коагулограмма исследовалась на автоматическом анализаторе гемостаза (коагулометр) ACL TOP 300 CTS.

Полученные результаты оценивались в соответствии с референсными значениями, указанными в инструкции к анализатору, табл.8.

**Таблица 8. Референсные значения коагулограммы у взрослого**

<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Единицы измерения</i>
<b>Фибриноген</b>	2,0 – 3,93	Г/л
<b>Протромбиновое время</b>	9,4 – 12,5	с
<b>Д-димер</b>	0,0 – 500,0	Нг/мл

Иммуноферментный хемилюминисцентный анализ для определения уровня прокальцитонина и П-6 проводили на анализаторе «Lazurit» (США). Полученные результаты оценивали в соответствии с референсными значениями, указанными в инструкции к анализатору, табл.9.

**Таблица 9. - Референсные значения П- 6, прокальцитнина у взрослого**

<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Единицы измерения</i>
<b>Прокальцитонин</b>	0,00 – 0,05	Нг/мл
<b>П-6</b>	0,0-7,0	Пг/мл

#### ***Специальные лабораторные исследования***

Для выявления вируса SARS-CoV-2 в мазках из носо/ротоглотки применяли метод амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени амплификатором Real-Time CFX96 C10000 Touch Thermal Cycler, Bio-Rad (США) с применением набора реагентов «АмплиТест SARS-CoV-2» ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, «Магно Прайм ФАСТ» Некстбио (Россия) . Материалом для исследования являлись пробы, полученные при заборе мазка из носоглотки и ротоглотки (зева) с помощью стерильного тампона. После забора материала тампоны из носоглотки и ротоглотки помещали в одну стерильную пластиковую пробирку с транспортной средой (с учетом рекомендаций производителя применяемых наборов реагентов).

Микробиологическое исследование биологических сред (крови, бронхиального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи) проводилось в микробиологической лаборатории ММКЦ «Коммунарка» (заведующий ЛК микробиологии, к.б.н. Круглов А.Н.) с идентификацией методом MALDI TOF на масспектрометре MALDI Biotyper (Microflex LT|SH) компании Bruker Daltinik (Германия). Для посева биологических сред были использованы специальные флаконы для анализатора ВАСТ/ALERT 3D 60 компании Bio Merieux (Франция) и ВАСТЕС FX TOP компании Becton Dickinson (США). На одно исследование набиралось не менее двух флаконов: аэробных и анаэробных. Положительные по росту флаконы высевали на питательные среды и микроскопировали культуральную жидкость с окраской.

### ***Инструментальные методы обследования***

Проводились: КТ ОГК, электрокардиография (аппарат ЭКГ «АКСИОН» ЭКЗТЦ 3/6-04), ультразвуковое исследование вен нижних конечностей на аппарате LOGIQ E, а также по показаниям ультразвуковое исследование сосудов верхних конечностей, органов брюшной полости и почек; эхокардиография на аппарате LOGIQ E; компьютерная томография головного мозга; эзофагогастродуоденоскопия и эндоскопическое исследование трахеи и бронхов аппаратом OLYMPUS 190.

Для измерения насыщения кислородом крови, АД и ЧСС использовали прикроватный монитор COMEN STAR 8000D. При поступлении всем пациентам измерялся рост и вес, производился расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (м)})^2$ . Всем пациентам проводилась КТ ОГК, позволяющая своевременно выявлять поражение легочной ткани и осуществлять наблюдение за течением патологического процесса. К основным КТ – признакам относятся уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» преимущественно округлой формы различной протяженности с/без консолидации (участка безвоздушной легочной ткани с видимыми в нем воздушными просветами бронхов и воздушными полостями); периферическая мультилобарная локализация выявленных участков уплотнения и двусторонний характер поражения.

Степень поражения легочной ткани устанавливалась в соответствии с принятой градацией. Классификация по степени выявленных изменений представлена в табл. 10 (действующие ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [11-20]).

**Таблица 10. Классификация по степени выявленных КТ-изменений**

<b><i>Тяжесть заболевания</i></b>	<b><i>КТ-признаки</i></b>
<b>Норма (КТ – 0)</b>	Норма или отсутствие признаков вирусной пневмонии на фоне типичных клинических проявлений и эпидемиологического анамнеза
<b>Легкая (КТ – 1)</b>	Зоны уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла», вовлечение менее 25% объема легких
<b>Средняя (КТ – 2)</b>	Зоны уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла», вовлечение от 25% до 50% объема легких
<b>Тяжелая (КТ – 3)</b>	Зоны уплотнений легочной ткани по типу «матового стекла», зоны консолидации, вовлечение от 50% до 75% объема легких. Увеличение объема поражения на 50% за 24-48 часов на фоне дыхательных нарушений при динамическом наблюдении
<b>Критическая (КТ – 4)</b>	Диффузное поражение легочной ткани с ретикулярными изменениями, вовлечение более 75% объема легких. Гидроторакс.

Исследование проводили на компьютерном томографе GENERAL ELECTRIC REVOLUTION (страна производитель: США).

### 2.3 Статистические методы

Для обработки данных были использованы стандартизированные статистические методы. Статистический анализ проводился с использованием программы Stat Tech v.2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и среды программирования Python.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых групп менее 50) и Критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 - Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалась от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а в некоторых случаях с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Для нахождения корреляций между клиническими параметрами и интегральными показателями гемограммы использован коэффициент корреляции Пирсона с оценкой степени связи между показателями: значение коэффициента  $\leq 0,3$  – показатель слабой корреляционной связи;  $0,4-0,7$  – показатель умеренной корреляционной связи;  $\geq 0,7$  – показатель высокой корреляционной связи.

Был использован подсчет отношения шансов для количественного описания связи факторов, модель логистической регрессии для оценки влияния различных факторов на исход коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц молодого возраста. Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием среды Python и программного обеспечения Microsoft Office.

## 2.4. Общая характеристика госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19

В исследование было включено 450 пациентов, в возрасте от 18 до 44 лет, госпитализированных в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» в период с 01.04.2020г. по 01.03.2022г., соответствующих критериям включения, из них 302 (67,1%) мужчин и 148 (32,9%) женщин, рис 5.

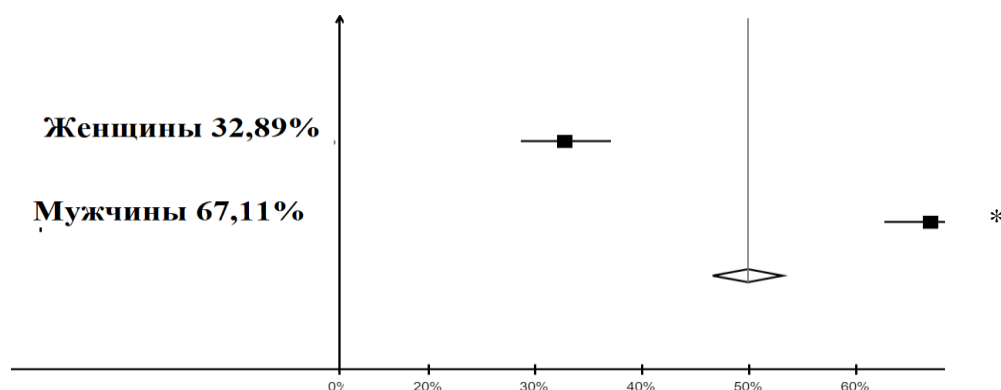


Рисунок 5. Распределение госпитализированных молодых пациентов по гендерному признаку.

Средний возраст пациентов составил  $34,9 \pm 5,3$  лет. Из 450 пациентов максимальное количество ( $p < 0,001$ ) больных было в возрасте от 28 до 37 лет ( $n=201$ ), рис.6.

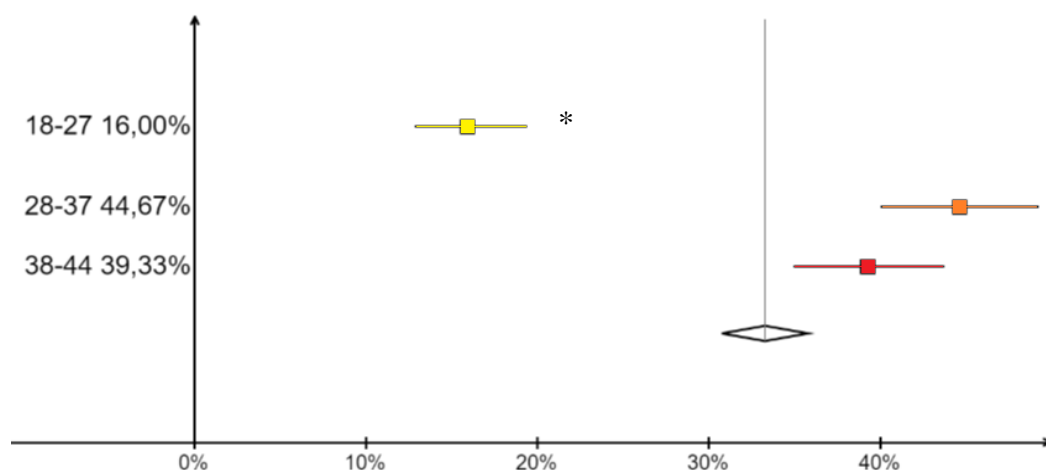
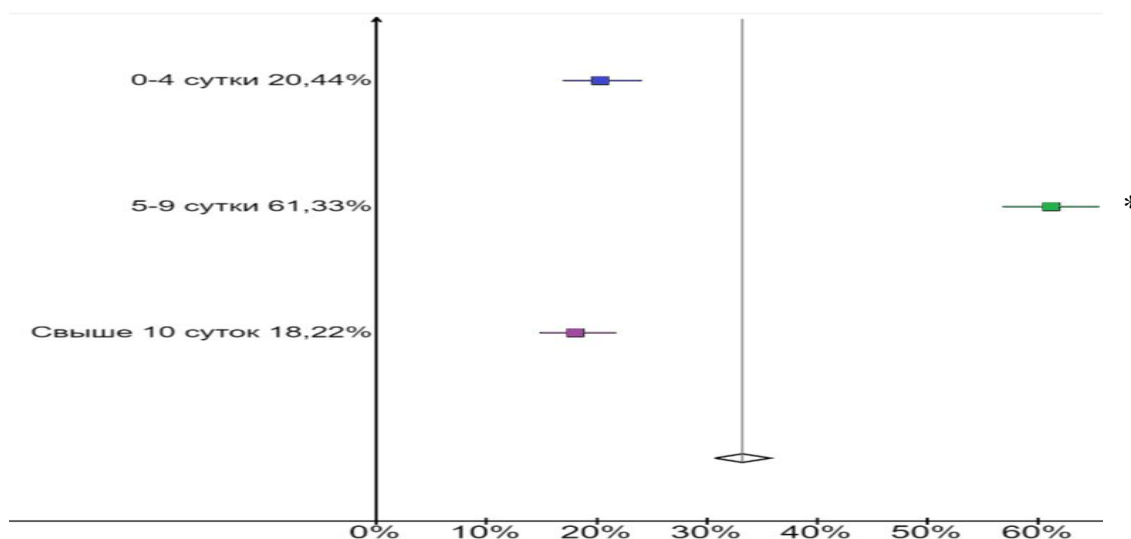


Рисунок 6. Распределение госпитализированных пациентов молодого возраста по возрастным группам, Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .

Госпитализировались пациенты в среднем на  $6,88 \pm 3,04$  сутки с момента появления первых симптомов болезни. При этом, большая часть пациентов ( $p < 0,001$ ) – 276 (61,3%) были госпитализированы на 5 – 9 сутки с момента появления первых симптомов. В первые

четыре дня заболевания было госпитализировано 92 (20,4%) пациента и на сроках заболевания более 10 суток было госпитализировано 82 (18,23%) пациентов, рис.7.



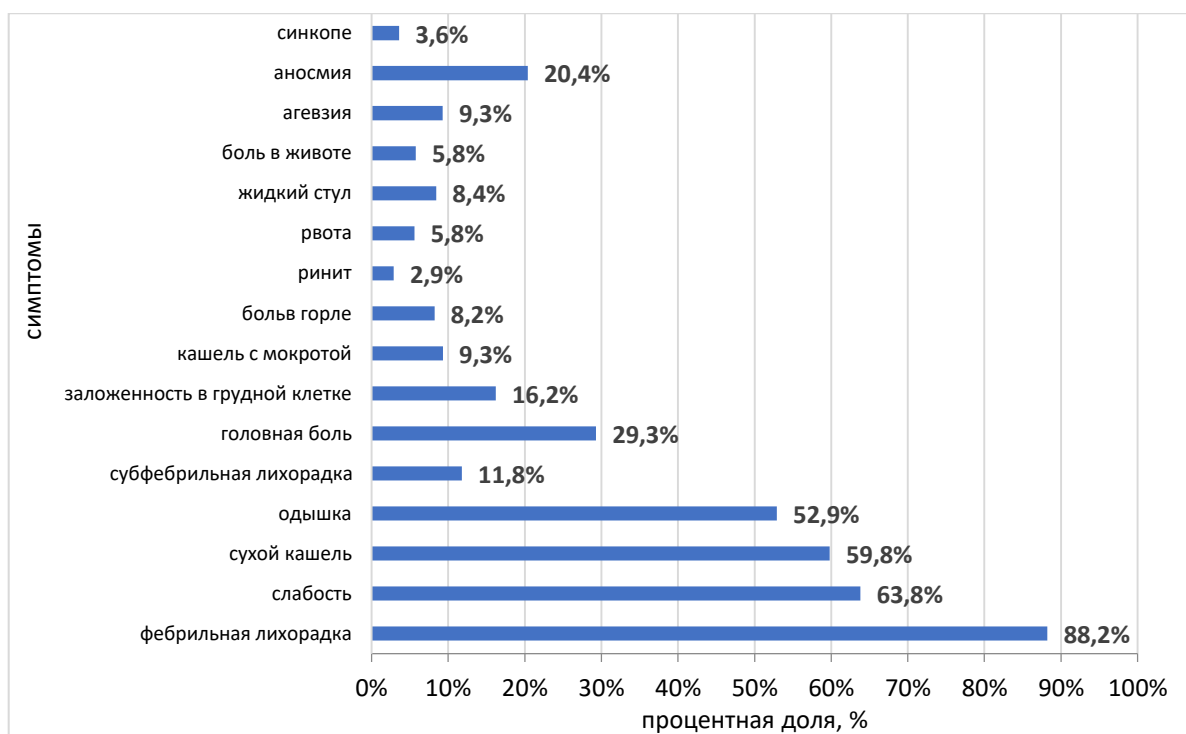
**Рисунок 7. Распределение пациентов по сроку госпитализации. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Все пациенты указывали на острое начало заболевания. Наиболее частыми симптомами при поступлении были фебрильная лихорадка – у 397 больных (в 88,2% случаев), слабость – у 287 (63,8%), сухой навязчивый кашель – у 269 (в 59,8% случаев) и одышка – у 238 (в 52,9% случаев) больных. Менее распространенными симптомами при поступлении были головная боль – у 132 (в 29,3% случаев) пациентов, тяжесть и заложенность в грудной клетке – у 73 (в 16,2% случаев), кашель с мокротой – у 42 (в 9,3% случаев), боль в горле – у 37 (в 8,2% случаев) и явления ринита – у 13 (в 2,9% случаев) пациентов.

Диспепсические симптомы в виде рвоты были отмечены у 26 (в 5,8% случаев) пациентов, диареи – у 38 (в 8,4% случаев) и боли в животе – у 26 (в 5,8% случаев).

Вкусовые расстройства (а/дисгевзия) была выявлена у 42 (в 9,3% случаев) больных и обонятельные расстройства (аносмия) – у 92 (в 20,4% случаев).

Синкопальное состояние выявлено у 16 (в 3,6% случаев) больных и экзантема только у 1 (в 0,2% случаев), рис. 8.



**Рисунок 8. Основные симптомы у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19.**

Данные эпидемиологического анамнеза показывают, что только 60 (в 13,3% случаев) пациентов молодого возраста были вакцинированы от КВИ в текущем году.

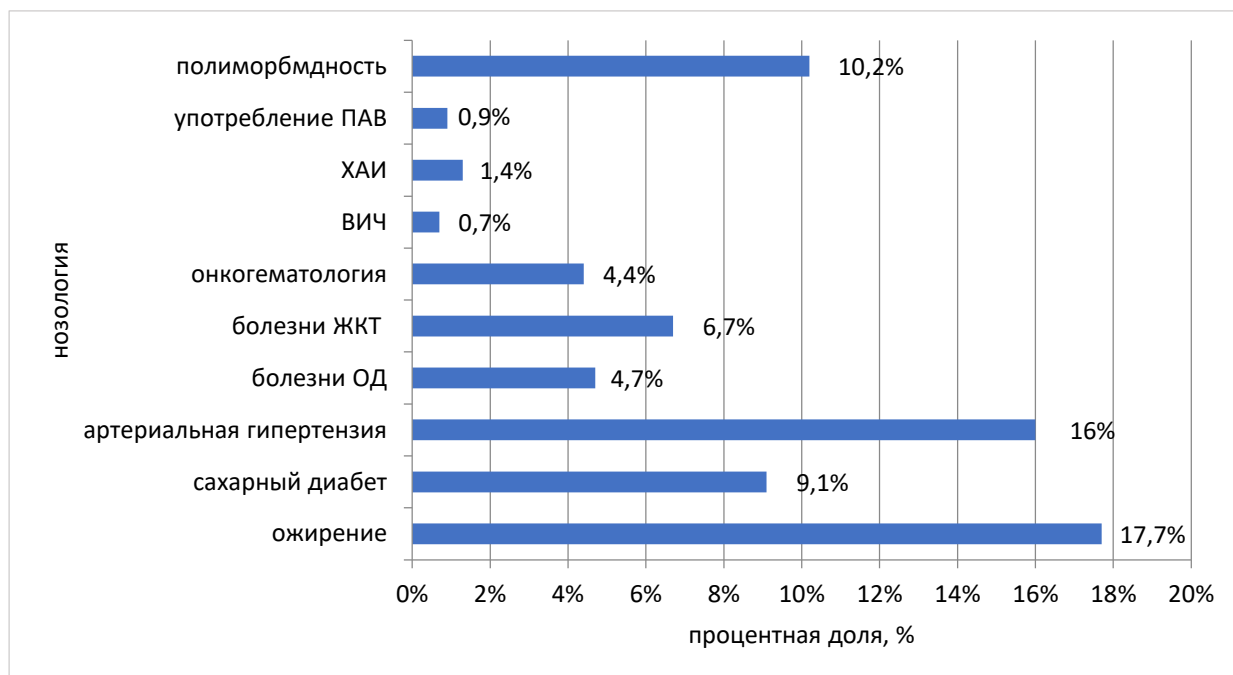
Большая часть пациентов (в 62% случаев) обращались за медицинской помощью на амбулаторно-поликлиническом этапе. На прием противовирусных препаратов указывали 49 больных (в 10,9% случаев), на прием антибактериальных препаратов (АБП) – 47 (в 10,4%) больных и на прием АБП с противовирусными препаратами (ПВП) – 74 (в 16,4%). 11 (в 2,4% случаев) больных принимали гидроксихлорохин в периоде штамма Wuhan. 133 (в 29,5% случаев) пациента не принимали терапию на догоспитальном этапе и 147 (в 32,7%) затруднились указать названия принимаемых препаратов.

В структуре противовирусных препаратов преобладали фавипиравир и арбидол, а в структуре АБП – амоксиклав, азитромицин и левофлоксацин. Зачастую пациенты (в 17% случаев) на амбулаторно-поликлиническом этапе принимали несколько АБП.

У 280 (в 62,2% случаев) больных имелись сопутствующие заболевания. В структуре сопутствующей коморбидной патологии преобладали артериальная гипертензия - в 16 % случаев, болезни ЖКТ (язвенная болезнь желудка/12 перстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, цирроз печени) – в 6,7% случаев, болезни ОД (бронхиальная астма и хронический бронхит) - в 4,7% случаев и эндокринные заболевания – ожирение - в 17,7% случаев и сахарный диабет – в 9,1%. Отягощенный онкогематологический анамнез был у 21

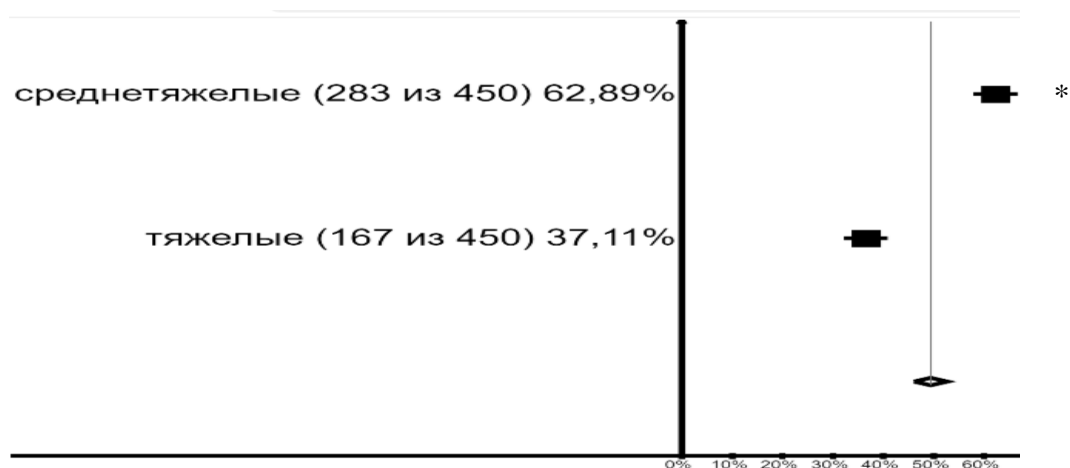


(4,7%) пациента. У 10,2 % пациентов молодого возраста была сочетанная сопутствующая патология, при этом три и более коморбидной патологии было у 17 (3,8%), рис.9.



**Рисунок 9. Сопутствующие заболевания у больных молодого возраста с COVID-19.**

Из 450 пациентов, у 283 (в 62,89% случаев) состояние при поступлении было расценено как среднетяжелое и у 167 (в 37,11% случаев) – тяжелое, рис. 10.

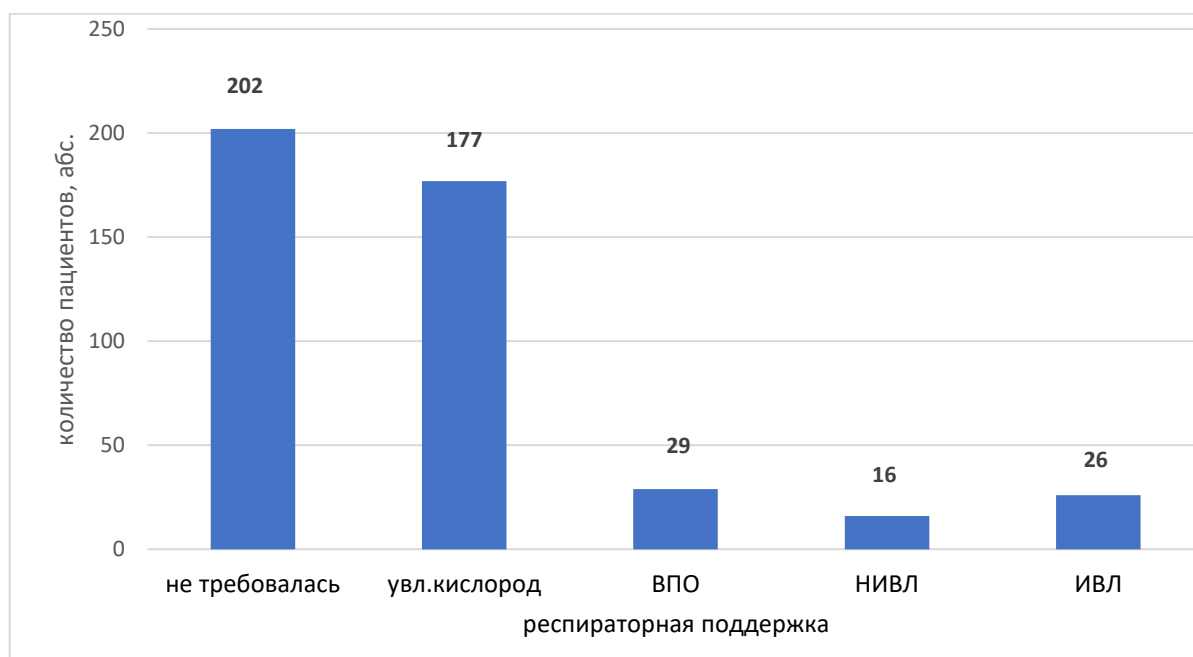


**Рисунок 10. Распределение госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 по степени тяжести. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

При этом 118 (в 26,2% случаев) пациентов доставлены БСМП сразу в ОРИТ, минуя приемное отделение. 26 пациентов (в 5,7% случаев) переведены в отделение реанимации на

первой неделе стационарного лечения и 7 (в 1,6% случаев) – на 8-10 сутки лечения в стационаре.

При госпитализации обращали на себя внимание тахикардия (у 330 – в 73,3% случаев), тахипноэ (у 237 – в 52,7% случаев), цианоз кожи и слизистых (у 65 – в 14,4% случаев) и снижение сатурации ниже 95% по данным пульсоксиметрии (у 216 – в 48% случаев). Из 216 пациентов, дыхательная недостаточность I степени (SpO<sub>2</sub> 90-94%) имела место у 99 (в 45,8% случаев) пациентов, II степени (SpO<sub>2</sub> 75-89%) – у 98 (в 45,4%) и III степени (SpO<sub>2</sub><75%) – у 19 (8,8%) пациентов. Всем пациентам с дыхательной недостаточностью проводились различные виды респираторной поддержки: у 177 (в 39,3% случаев) пациентов респираторная поддержка с подачей увлажненного кислорода, у 29 (в 6,4%) – высокопоточная назальная оксигенотерапия со скоростью потока до 60 л/мин (ВПО), у 16 (3,6%) – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) и у 26 (5,8%) – инвазивная вентиляция легких, рис.11. В 3,2% случаев (n=7) в динамике требовалась эскалация респираторной поддержки, 7 пациентам (3,2%) потребовалось проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), рис.11.

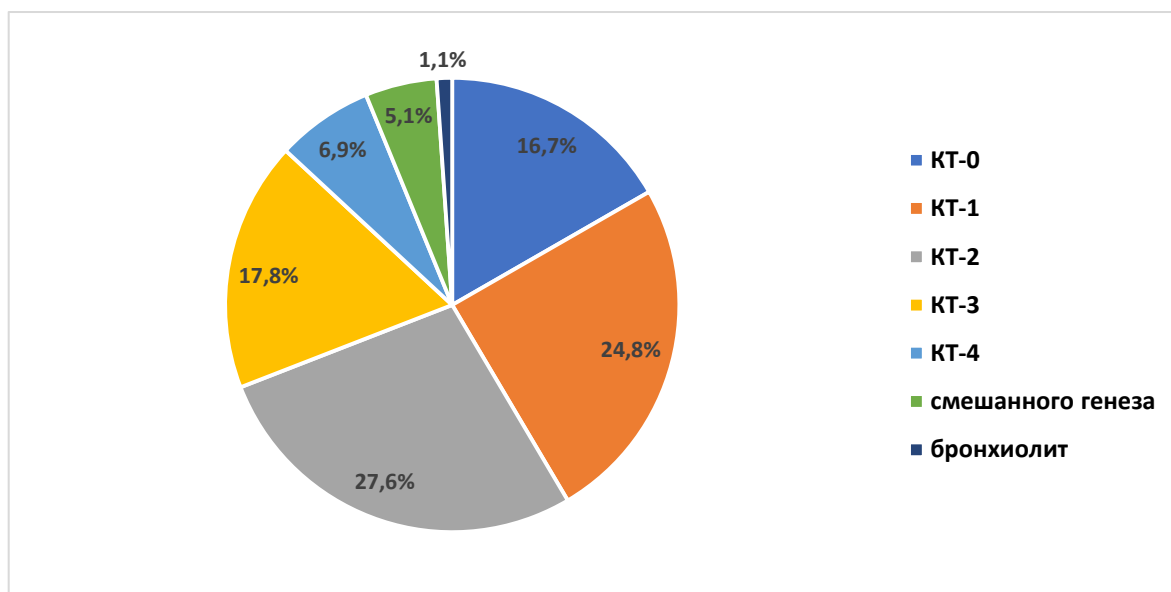


**Рисунок 11. Респираторная поддержка пациентов молодого возраста с COVID-19.**

Средний койко-день составил  $9,8 \pm 7,5$  суток, при этом средний койко-день пребывания в ОРИТ составил 9,2 [1; 52] суток.

Одним из частых проявлений COVID-19 является вирусное поражение легких. При поступлении всем пациентам проводилась КТ ОГК, позволяющая своевременно выявлять поражение легочной ткани и осуществлять наблюдение за течением патологического

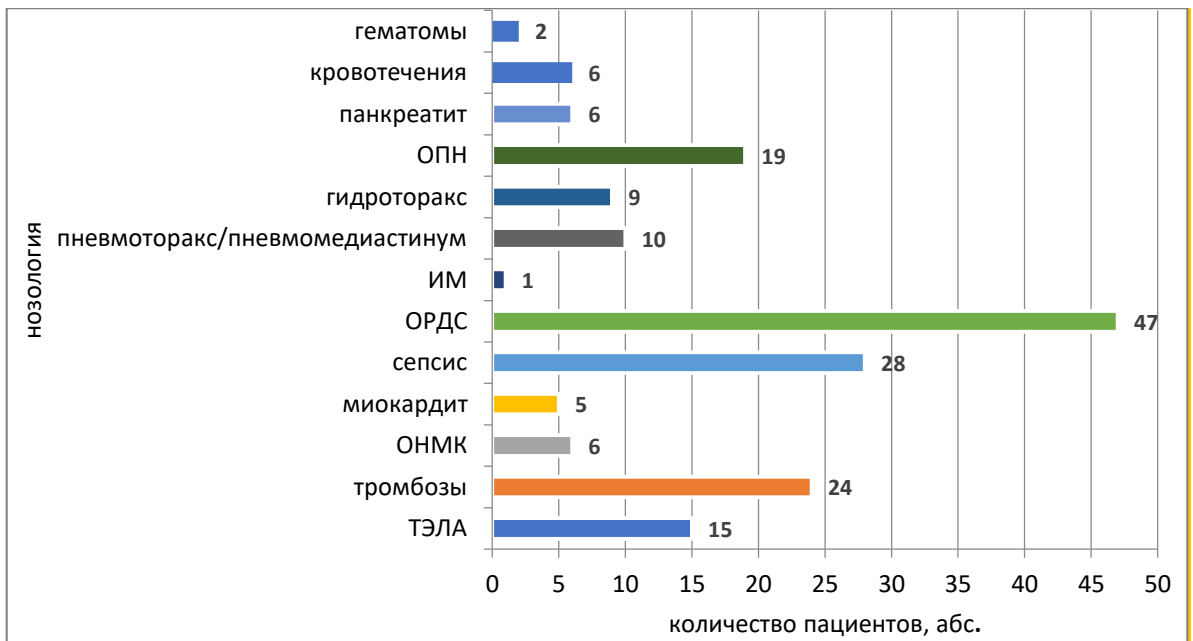
процесса. Степень тяжести пневмонии устанавливалась в соответствии с принятой градацией поражения легочной ткани по данным КТ и представлена следующим образом: КТ-1 установлено в 24,8% случаев (n=111), КТ-2 – в 27,6% (n=125), КТ-3 – в 17,8% (n=80) и КТ-4 – в 6,9% случаев (n=31). В 5,1% случаев (n=23) была диагностирована пневмония вирусно-бактериального генеза и в 1,1% (n =5) - бронхолит, рис.12. В 16,7% (n=75) не было выявлено поражения легочной ткани и причиной госпитализации явились наличие других осложнений.



**Рисунок 12. Распределение пациентов с COVID-19 по данным КТ ОГК, n =450**

Максимальное поражение легочной ткани выявлено в возрастной группе от 28 до 37 лет - в 38,4% случаев (n=173).

COVID-19 характеризуется полиорганностью поражения, в том числе и развитием коагулопатий и бактериальных осложнений. Структура осложнений в нашей группе пациентов представлена на рис.13.

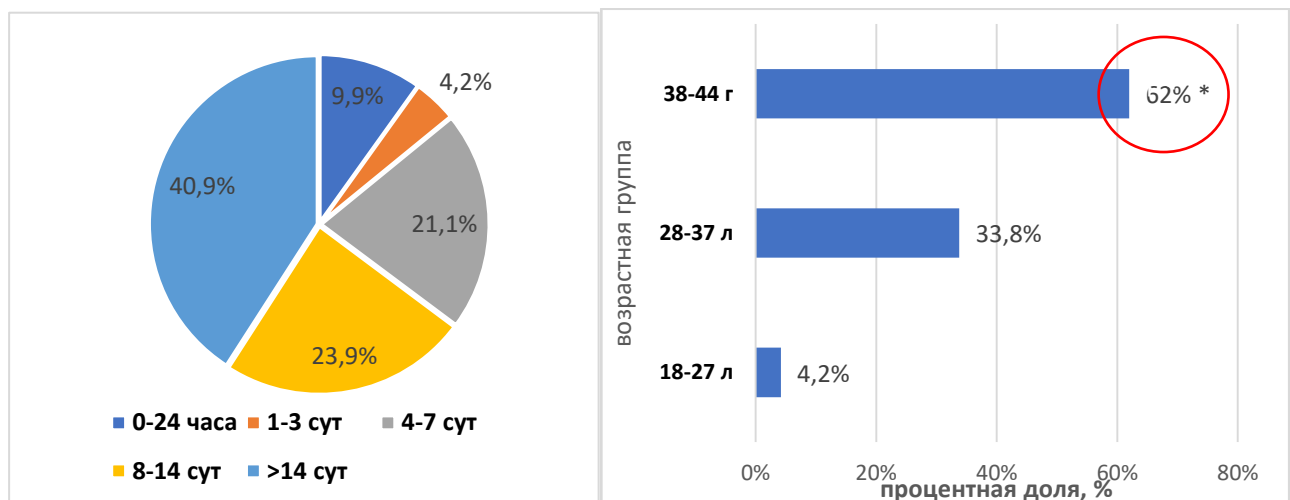


**Рисунок 13. Структура осложнений COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста.**

В 5,3% госпитализированных лиц молодого возраста были выявлена хирургическая патология, в структуре которых доминировали аппендицит и инфекции мягких тканей различной локализации.

Летальность в общей группе наблюдения составила 15,8% (n=71), при этом наибольшее количество в возрасте 38 – 44 лет (в 62% случаев).

У большинства пациентов (в 80,3% случаев) причиной смерти был ОРДС, в 9,9% случаев - острая легочно-сердечная недостаточность, в 7,1% случаев - сепсис, септический шок, в 4,2% случаев - отек легких и в 2,8% случаев – отек и набухание головного мозга.



**Рисунок 14. Сроки летальных исходов (рис.14 А) и структура летальности по возрастным группам (рис. 14 Б). Примечание: \*- различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .**

В первые 24 часа с момента поступления в стационар зарегистрирован летальный исход у 7 пациентов (в 9,9% случаев), у 3 пациентов (в 4,2% случаев) - в течение первых 3 суток, у 15 пациентов (в 21,1% случаев) – на 4 – 7 сутки, 17 пациентов ( в 23,9% случаев) – на 8 – 14 сутки и у 29 пациентов (в 40,9% случаев) летальный исход наступил на сроке более 15 суток с момента госпитализации. Наибольшая смертность была в группе пациентов в возрасте от 38 – 44 лет – в 62% случаев (n=44), в группе от 28 – 37 лет летальность составила - 33,8% (n=24) и в группе пациентов от 18 – 27 лет – в 4,2% случаев (n=3), рис. 14.

Таким образом, из включенных в исследование 450 пациентов молодого возраста с COVID-19 преимущественно были госпитализированы больные в возрасте 28-37 лет, на 5-9 сутки с момента появления симптомов с преобладанием лиц мужского пола в структуре госпитализированных. Средний койко – день составил  $9,8 \pm 7,5$  дней. Отягощенный преморбидный фон был у 62,2% пациентов молодого возраста. В структуре преобладали эндокринные заболевания (ожирение – в 17,7%, СД – в 9,1% и АГ – в 16%. В 10,2% случаев имелась сочетанная сопутствующая патология. Доминирующими жалобами при поступлении были фебрильная лихорадка и слабость (в 88,2% случаев), сухой навязчивый кашель (в 59,8% случаев) и одышка (в 52,9% случаев). У 48% больных выявлена дыхательная недостаточность, при этом ДН I – у 45,8% больных и ДН II степени - у 45,4%.

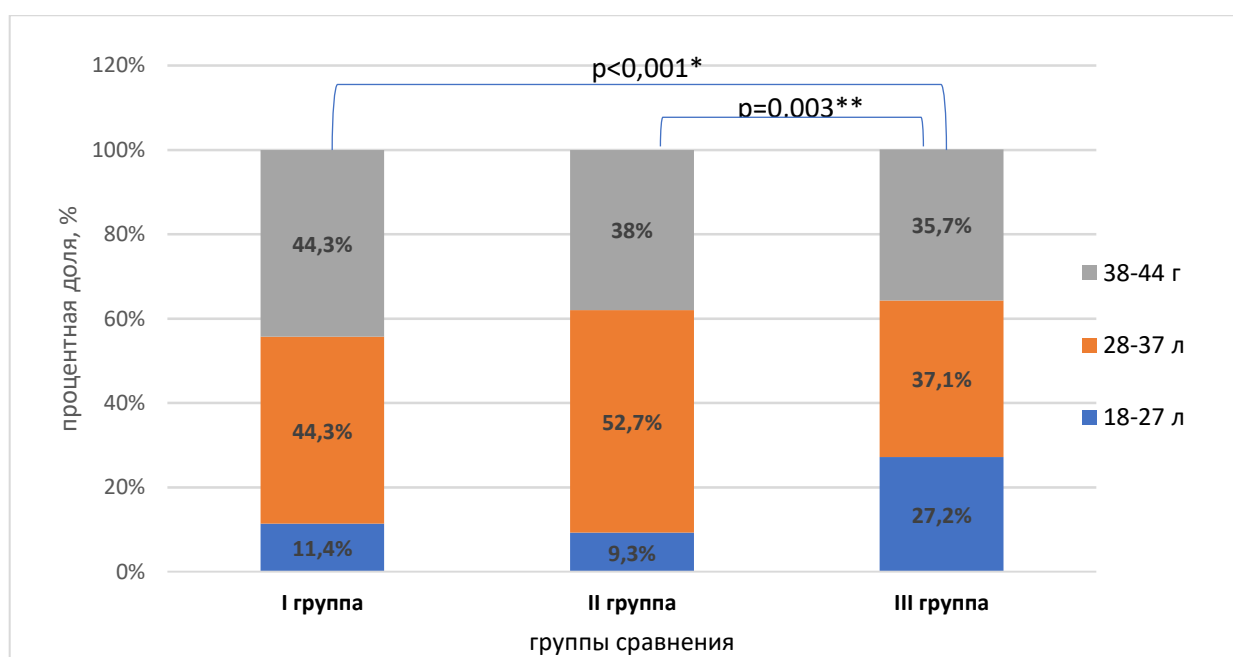
По данным КТ ОГК в момент госпитализации установлено: КТ -1 в 24,8% случаев, КТ-2 - в 27,6%, КТ-3 - в 17,8% и КТ-4 – у 6,9% пациентов. В 5,1% случаев была диагностирована пневмония вирусно-бактериального генеза и в 1,1% случаях - бронхолит.

В структуре осложнений чаще встречались ОРДС - в 10,4% случаев, сепсис – в 6,2% случаев и тромбозы различной локализации – в 5,3% случаев больных. В 5,3% больных выявлена хирургическая патология, в структуре которой преобладали аппендицит и инфекции мягких тканей. Летальность в общей группе наблюдения составила 15,8%, у большинства пациентов причиной смерти был ОРДС, острая легочно-сердечная недостаточность и сепсис.

### ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОВАРИАНТА ВИРУСА SARS-COV-2

#### 3.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2

Для выявления клинико-лабораторных и инструментальных особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды проводился анализ в 3 группах сравнения. В I группу (n=149) включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в период доминирования геноварианта Wuhan, во II группу (n=150) - в период геноварианта Delta и в III группу (n=151) - в период циркуляции геноварианта Omicron. Средний возраст пациентов в I группе составил  $35,8 \pm 6,1$  лет, во II группе –  $35,3 \pm 5,7$  лет и в III группе –  $33,6 \pm 7,4$  лет. Во всех группах преимущественно наблюдались госпитализированные пациенты в возрастной категории 28-37 лет и 38-44 года, однако в III группе также отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение доли пациентов в возрастной группе от 18 до 27 лет. Возрастная структура сравниваемых групп представлена на рисунке 15.



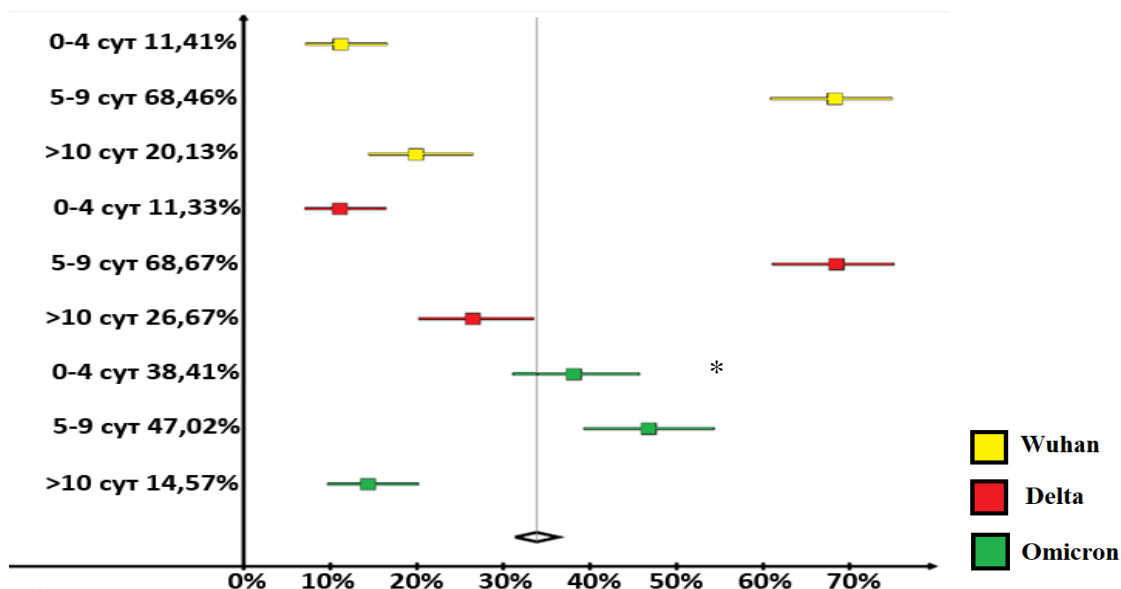
**Рисунок 15. Возрастная структура пациентов в группах сравнения. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ , \*\* - различия показателей статистически значимы  $p = 0,003$ .**

В структуре госпитализированных пациентов во всех группах наблюдения преобладали лица мужского пола независимо от периода пандемии. Распределение пациентов по гендерному признаку в исследуемых группах представлено на рисунке 16.



**Рисунок 16. Гендерная структура пациентов в группах сравнения.**

При сравнении сроков госпитализации медиана составила 7 дней ( $Q1 - Q3: 5-9$ ) в I и II группах, а в III группе - 5 дней ( $Q1 - Q3: 3-8$ ), ( $p < 0,001$ ). Максимальное количество пациентов было госпитализированы на 5-9 сутки с момента появления симптомов во всех группах наблюдения. Выявлено значимое увеличение ( $p < 0,001$ ) госпитализированных больных в первые четверо суток с момента появления симптомов в период циркуляции геноварианта Omicron. Распределение пациентов по сроку госпитализации в зависимости от геноварианта представлено на рисунке 17.

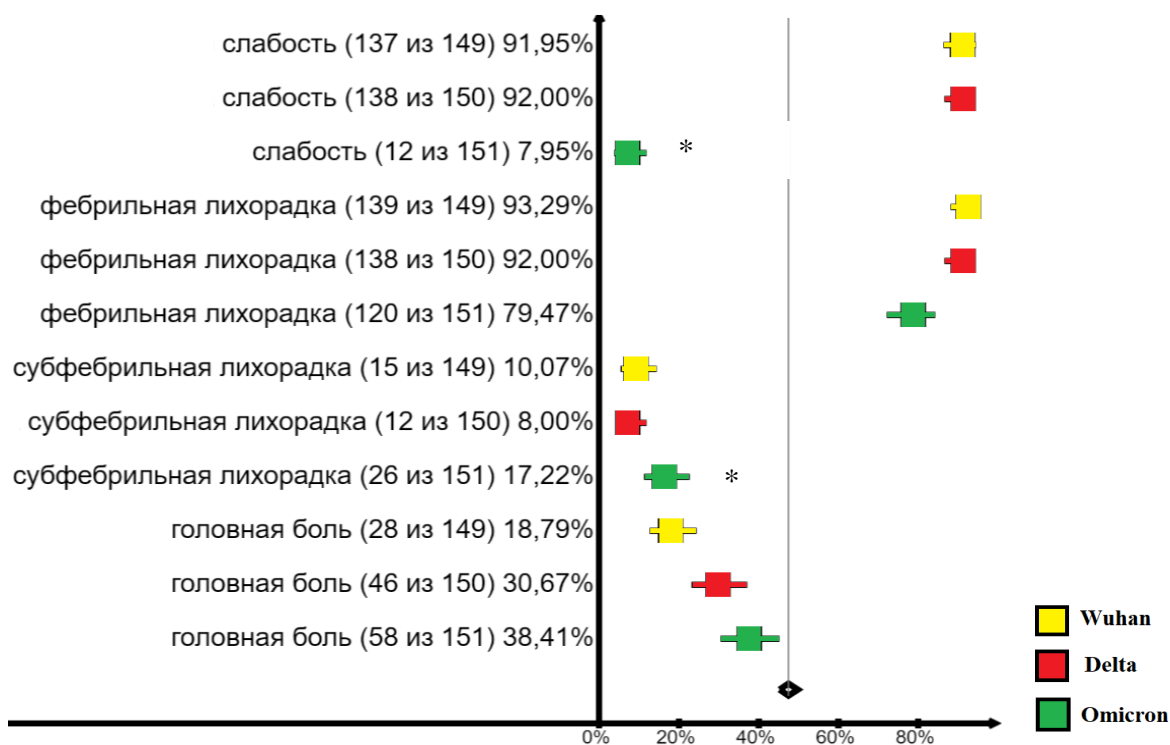


**Рисунок 17. Распределение пациентов по сроку госпитализации в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .**

Все пациенты с коронавирусной инфекцией в разные периоды пандемии имели схожие клинические проявления: острое начало заболевания, повышение температуры тела, головную боль, сухой кашель, одышку и слабость. Степень выраженности клинических симптомов зависела от геноварианта вируса SARS-CoV-2.

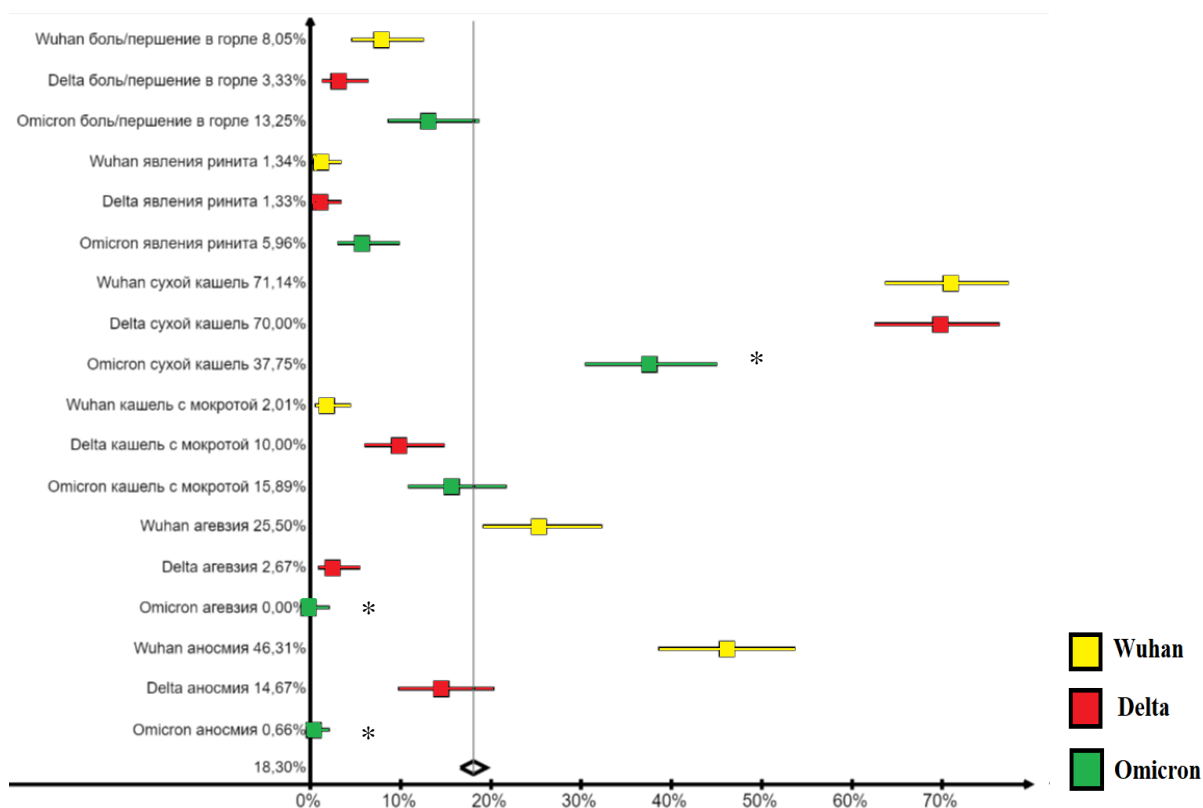
Сравнительный анализ клинической симптоматики у исследованных пациентов в сравниваемых группах выявил выраженный лихорадочно-интоксикационный синдром, характеризующийся повышением температуры тела  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (в 93,2%; 92% и 79,5% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ), слабостью (в 91,9%; 92% и 7,95% случаев соответственно,  $p = 0,002$ ) достоверно чаще в периоды Wuhan и Delta. В период геноварианта Omicron отмечено увеличение доли пациентов с субфебрильной температурой, рис.18.





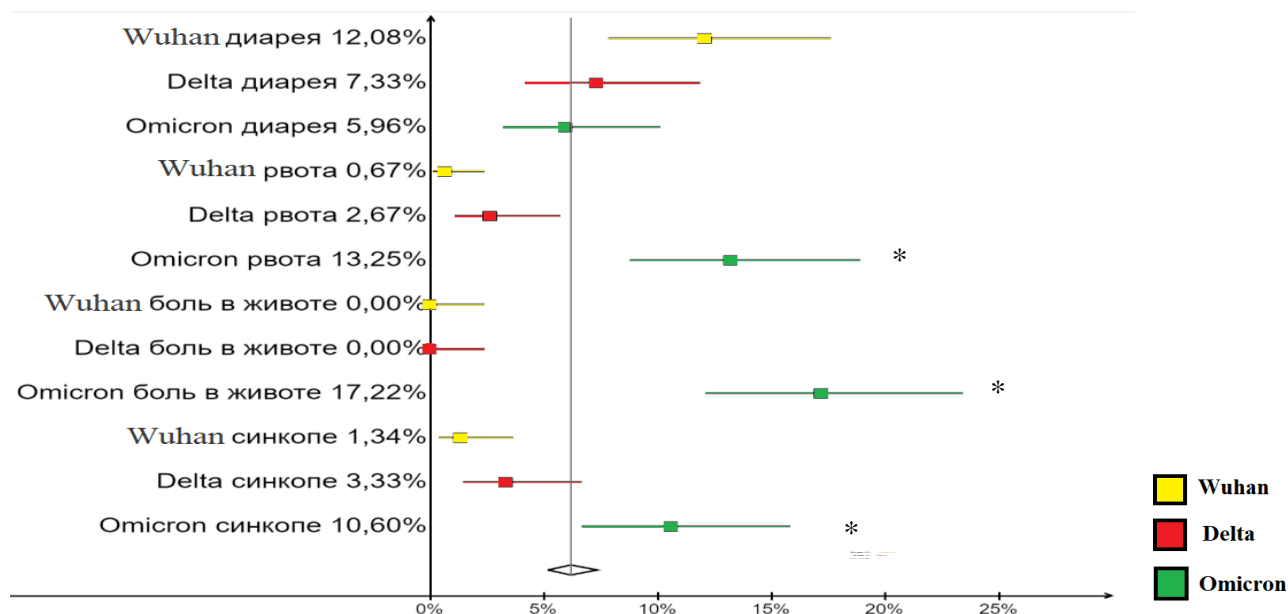
**Рисунок 18. Лихорадочно - интоксикационный синдром при COVID-19 в группах сравнения (в %). Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Катаральный синдром в виде сухого кашля был более выражен ( $p < 0,001$ ) у пациентов в I и II группах наблюдения – в 71,1% и 70% случаев, а влажный кашель (в 15,9% случаев) и боль в горле (в 13,2%,  $p = 0,008$ ) у пациентов в III группе. Сухой кашель у всех больных сопровождался чувством заложенности и боли в грудной клетке. Жалобы на одышку при поступлении достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) указывали пациенты I и II групп: в I группе в 69,1% случаев и в 72% случаев - во II группе и лишь в 17,9% - в III группе сравнения. Обонятельные нарушения (аносмия) и вкусовые (а/дисгевзия) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) встречались у пациентов I группы - в 46,3% и 25,5% случаев. В III группе обонятельные нарушения возникли только в 0,7% случаев, а вкусовых нарушений отмечено не было, рис.19.



**Рисунок 19. Клиническая характеристика COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в группах сравнения (в %). Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Имеются многочисленные данные, что у пациентов с COVID-19 имеются различные гастроинтестинальные проявления в виде тошноты, рвоты, боли в животе и диареи [22,42]. В нашем исследовании рвота (в 13,2% случаев) и боль в животе (в 17,2% случаев) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) встречались у пациентов III группы, преимущественно у пациентов с хирургической патологией. При этом диарея чаще ( $p = 0,130$ ) отмечена у пациентов I группы в 12,1% случаев, что вероятно связано с более частым приемом АБП на догоспитальном этапе, рис.20.



**Рисунок 20. Клиническая характеристика COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в группах сравнения (в %). Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

В III группе так же отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение доли пациентов и с синкопальными состояниями до 10,6% случаев.

Анализ данных эпидемиологического анамнеза показал, что наибольший процент контактов с людьми, инфицированными SARS-CoV-2 во всех сравниваемых группах был в семейных очагах (в 4,7%, в 4,6% и в 5,3% случаев соответственно).

В III группе наблюдения, 51 пациент (в 33,8% случаев) указывал о проведении вакцинации от COVID-19 в текущем году, во II группе всего 9 пациентов (в 6,0% случаев) были вакцинированы. В обеих группах в 92,2% и в 100% случаев больные были вакцинированы вакциной ГАМ-Ковид-Вак. Среди вакцинированных пациентов от COVID-19 у 4 был летальный исход, из них у 3 (в 2% случаев) был в период циркуляции геноварианта Delta.

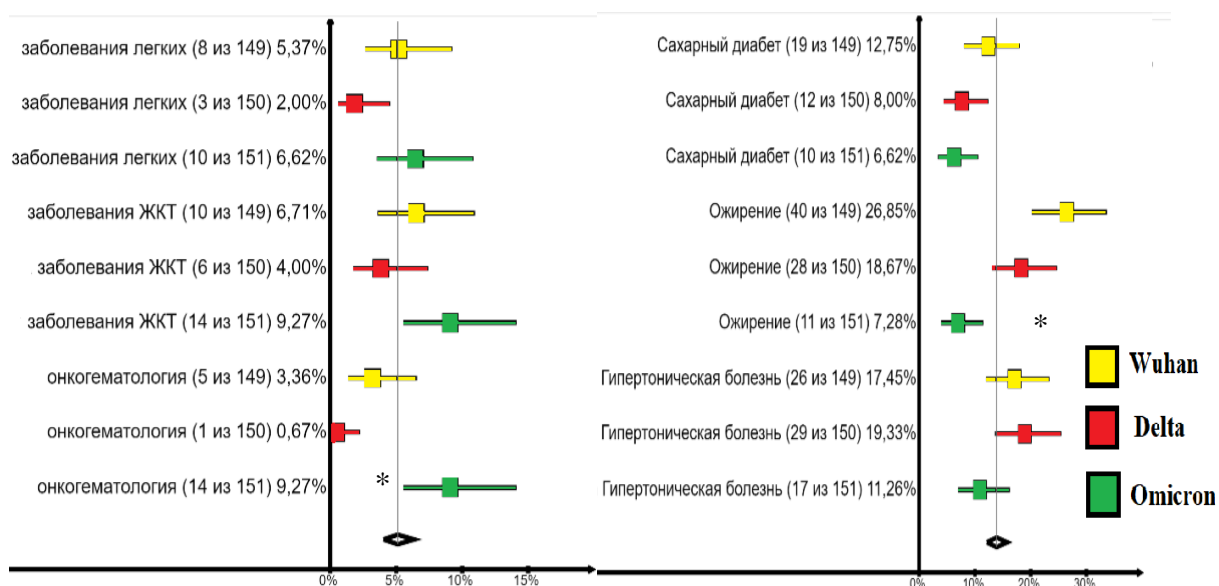
В I и II группах сравнения большая часть пациентов обращалась в амбулаторно-поликлиническую службу для оказания медицинской помощи и назначения терапии. Используемые лекарственные препараты пациентами на амбулаторно этапе представлены в табл.11. Анализ полученных данных указывает на уменьшение частоты назначения АБТ и увеличения частоты приема противовирусных препаратов на догоспитальном этапе у пациентов в период циркуляции геноварианта Omicron.

**Таблица 11. Схемы лечения и частота назначений пациентам молодого возраста с COVID-19 на амбулаторном этапе.**

Показатели	Категории	Группа I, n=149 (100%)	Группа II, n=150 (100%)	Группа III, n=151 (100%)	Достоверность различий, p
Лечение на амбулаторном этапе	противовирусное	15 (10,1%)	10 (6,7%)	24(15,9%)	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-2) = 0,004</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
	антибактериальное	21 (14,2%)	16 (10,7%)	10 (6,6%)	
	антибактериальное + противовирусное	42 (28,4%)	21 (14%)	11 (7,3%)	
	отсутствие терапии	29 (19,6%)	38 (25,3%)	66(43,7%)	
	нет данных	42 (28,2%)	65 (43,3%)	40(26,5%)	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .

В группах наблюдения у пациентов молодого возраста имелись сопутствующие заболевания. При анализе сопутствующей патологии выявлены статистически значимые различия между группами сравнения только по частоте встречаемости ожирения (в 26,9%, в 18,7% и в 7,3% случаев соответственно,  $p < 0,003$ ) и онкогематологических заболеваний (в 3,3%, в 0,7% и 9,3% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ). Структура и частота регистрации сопутствующих заболеваний в сравниваемых группах в зависимости от геноварианта представлена на рис.21.



**Рисунок 21. Частота и структура сопутствующих заболеваний в исследуемых группах (в %). Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ , \*\* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,03$ , \*\*\* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,05$ .**

Наиболее отягощенными по коморбидности были пациенты в возрасте от 28 до 37 лет и от 38 до 44 лет в разные периоды пандемии. В I и II группах больных в возрасте от 28 – 37 лет и

38 – 44 лет достоверно чаще выявлены ожирение, АГ и СД ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что сочетанная патология достоверно чаще ( $p < 0,05$ ). регистрировалась в I группе наблюдения (в 16,1% случаев).

При физикальном осмотре у пациентов в первые два периода пандемии достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлены симптомы дыхательной недостаточности, выражающееся тахипноэ (в 97,9% и в 94,7% случаев), тахикардией (в 99,3% и в 98,7%) и снижением уровня сатурации кислорода (в 97,9% и в 95,3%), табл.12.

**Таблица 12. Данные физикального осмотра пациентов с COVID-19 в зависимости от геноварианта.**

<i>Показатели</i>	<i>Группы пациентов</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Достоверность различий, p</i>
<b>ЧСС</b>	I группа	98	89 - 109	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) = 0,037</b>
	II группа	92	84 - 100	
	III группа	88	76 - 100	
<b>ЧДД</b>	I группа	24	21 - 26	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
	II группа	22	20 - 26	
	III группа	19	18 - 20	
<b>SpO2</b>	I группа	93	88 - 95	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
	II группа	91	85 - 95	
	III группа	97	96 - 98	
<b>АД систолическое</b>	I группа	124	112 - 135	<b>&lt; 0,007**</b> <b>p (1-3) = 0,016</b> <b>p (2-3) = 0,016</b>
	II группа	124	113 - 134	
	III группа	130	120 - 140	
<b>АД диастолическое</b>	I группа	77	70 - 80	0,371
	II группа	77	70 - 84	
	III группа	79	70 - 82	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ), \*\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,007$ )

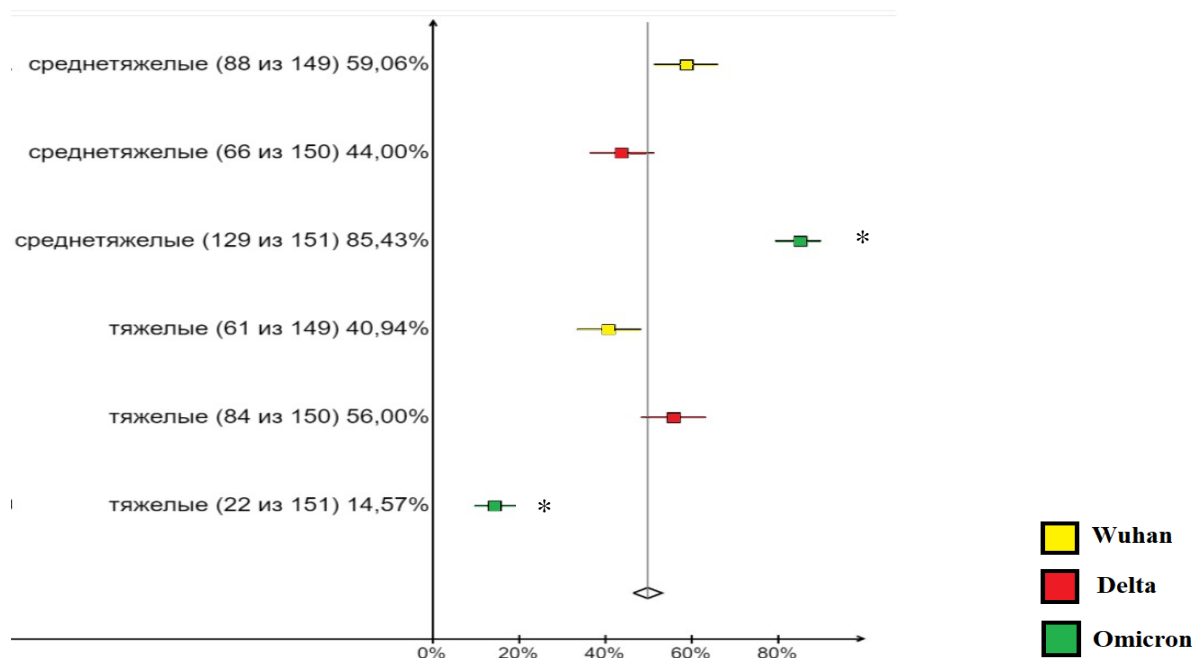
При поступлении всем пациентам был произведен подсчет баллов по шкале NEWS - 2 с целью оценки тяжести состояния. Были получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) между исследуемыми группами: в первых двух группах сумма баллов была значимо выше суммы баллов в III группе, табл.13.

**Таблица 13. Анализ шкалы NEWS-2 в исследуемых группах.**

<i>Категории</i>	<i>NEWS – 2 (в баллах)</i>			<i>Достоверность различий, p</i>
	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>n</i>	
<b>I группа</b>	5	3-7	146	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
<b>II группа</b>	5	3-8	146	
<b>III группа</b>	1	0-3	151	

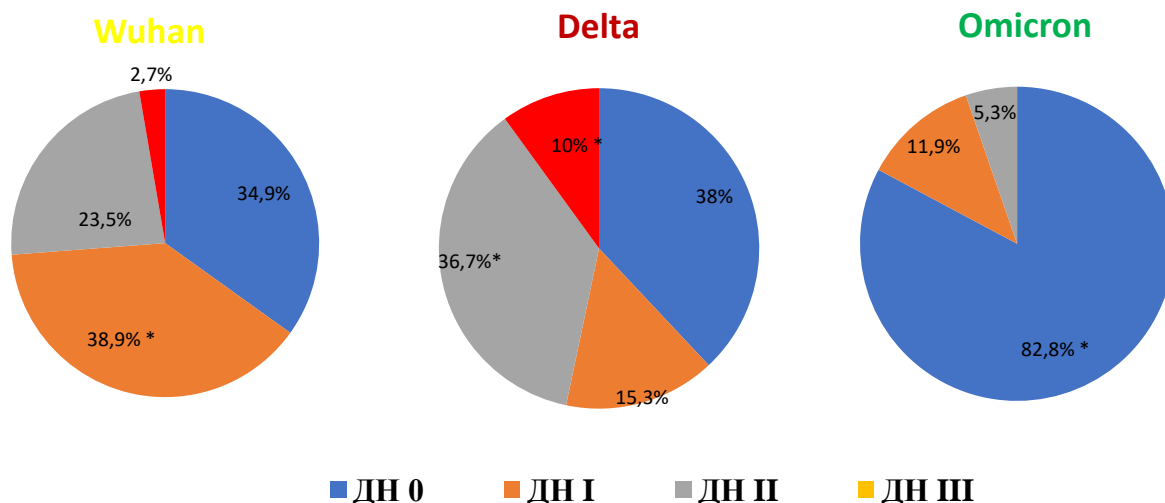
Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ )

В нашем исследовании в состоянии средней степени тяжести достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) госпитализировались пациенты в период доминирования геноварианта Omicron (в 85,4% случаев), а в тяжелом состоянии (в 56% случаев) – в период геноварианта Delta. Распределение больных по степени тяжести представлено на рис. 22.



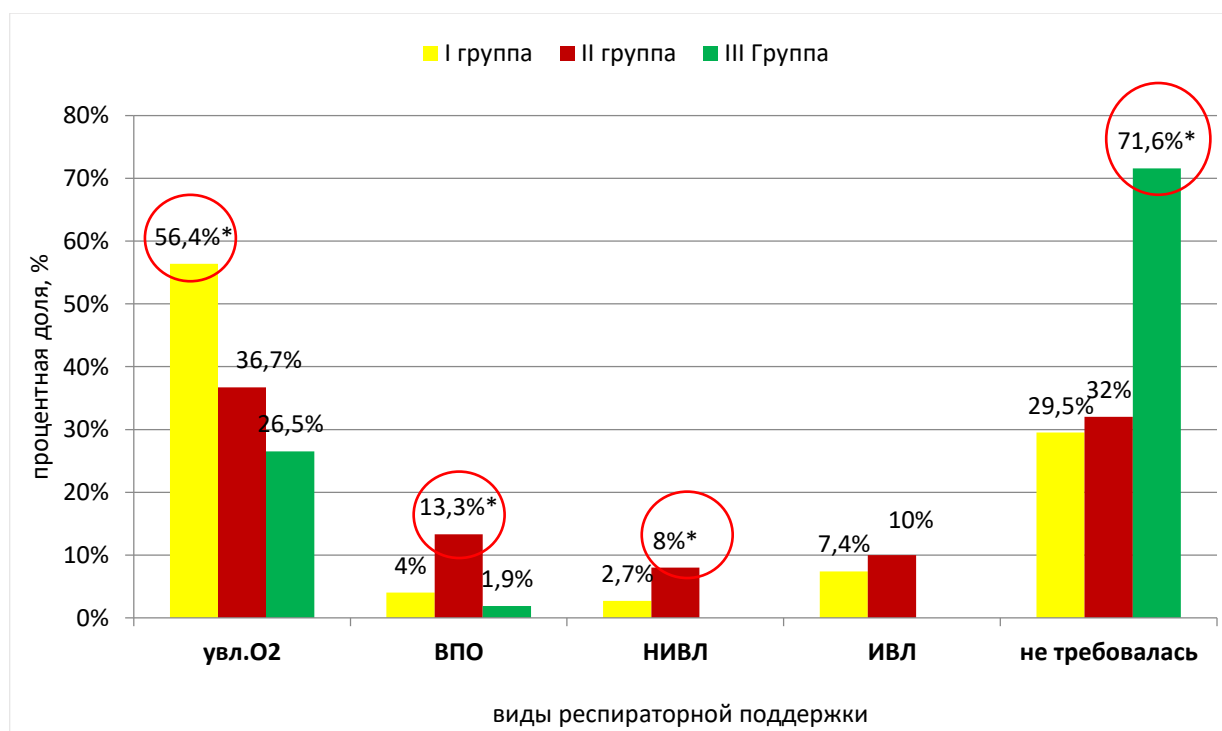
**Рисунок 22. Распределение больных молодого возраста с COVID-19 по степени тяжести в группах наблюдения. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Наибольшее число больных, госпитализированных в ОРИТ минуя приемное отделение было достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) во II группе (в 43,2% случаев по сравнению с 25,4% и 10,1%). На первой неделе стационарного лечения в отделение реанимации было переведено 26 пациентов, из них достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в I и II группах (в 9,4% и 6,7% случаев), на 8-10 сутки лечения в стационаре ( $p = 0,16$ ) было переведено 4 пациента (в 2,7% случаев) – в I группе и 3 (в 2% случаев) - во II группе. Основными причинами для госпитализации и перевода в ОРИТ были прогрессирование ДН. При поступлении ДН II - III степени значимо чаще ( $p < 0,001$ ) выявлена у пациентов во II группе (в 36,7% и 10% случаев), рис. 23



**Рисунок 23. Структура ДН у госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Пациентам во всех группах наблюдения требовались различные виды респираторной поддержки уже с момента поступления в стационар. При поступлении пациентам в I и II группах наблюдения одинаково часто ( $p=0,32$ ) проводились различные виды респираторной поддержки, однако высокопоточная оксигенация (ВПО) и неинвазивная вентиляция (НИВЛ) чаще требовалась пациентам во II группе. Виды респираторной поддержки при поступлении в группах сравнения представлены на рис.24.



**Рисунок 24. Потребность в респираторной поддержке при поступлении в группах сравнения (в %). Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Летальный исход достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировали в период циркуляции геновариантов Wuhan и Delta (в 18,2% и 22% случаев).

Таким образом, в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2 все пациенты были разделены на 3 группы: в I группу включены пациенты, госпитализированные в период циркуляции геноварианта Wuhan, во II группа – в период геноварианта Delta и в III группу – в период Omicron. Средний возраст пациентов в группах сравнения значимо не отличался и составил  $35,78 \pm 6,1$  лет;  $35,3 \pm 5,68$  лет и  $33,6 \pm 7,44$  лет, при этом в возрастной структуре отмечено достоверное увеличение пациентов в группе 18-27 лет в III группе. В I и II группах больные госпитализировались на более поздних сроках заболевания, в среднем на 5-9 сутки с момента появления симптомов, тогда как в III группе – в первые 4 дня заболевания.

В период геноварианта Omicron треть пациентов молодого возраста были вакцинированы от COVID-19 (33,8%), а в период Delta лишь девять пациентов (6%).

В структуре коморбидной патологии статистически значимо чаще регистрировались ожирение у пациентов с геновариантом Wuhan (26,9%) и Delta (18,7%) и онкогематологические заболевания (9,3%) - в период геноварианта Omicron. АГ и сахарный диабет одинаково часто выявлены во все периоды (АГ в 17,5%, 19,3% и 11,3%; СД – 12,8%, 8% и 6,6%). При этом полиморбидность значимо чаще (в 16,1%) отмечена только в период геноварианта Wuhan.

При анализе клинических симптомов отмечено, что фебрильная лихорадка чаще наблюдалась в периоды Wuhan и Delta – в 93,2% и 92% случаев. При этом в период Omicron достоверно чаще выявлен субфебрилитет (в 17,2%). Интоксикационный синдром (головная боль - в 18,8% и 30,7%, слабость - в 91,9% и 92%) был чаще выражен у пациентов в первых двух группах. Сухой кашель (в 71,1% и 70%) и одышка (в 69,1% и 72%) так же достоверно чаще были характерны для COVID-19, вызванный Wuhan и Delta геновариантами.

Вкусовые и обонятельные нарушения не были характерны для больных с COVID-19 в период геноварианта Omicron и достоверно чаще отмечены лишь в период Wuhan (аносмия в 46,3% и дисгевзия в 25,5%). Гастроинтестинальные (боль в животе – в 17,2%, рвота – в 13,2%) и катаральные симптомы (кашель с мокротой – в 15,9% и боль в горле – в 13,2%) были наиболее выражены у больных с COVID-19, вызванный Omicron геновариантом. Боль в животе и рвоту регистрировали преимущественно у пациентов с хирургической патологией. Так же в этот период чаще регистрировали синкопальные состояния (в 10,6%).

В состоянии средней тяжести чаще госпитализировались пациенты с геновариантом Omicron (в 85,4%), а в тяжелом состоянии чаще в период Delta (в 56%) с ДН II - III степени в 36,7% и 10% случаев, при этом 43,2% пациентов госпитализированы в ОРИТ минуя приемное отделение с необходимостью респираторной поддержки с момента госпитализации. Летальный



исход достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировали в период циркуляции штамма Wuhan и Delta (в 18,2% и 22% случаев).

### 3.2 Лабораторно-инструментальные данные COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2

У большинства госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 во всех группах в момент госпитализации не было выявлено значимых отклонений в клиническом анализе крови, однако в период доминирования геноварианта Wuhan и Delta чаще выявлены лимфопения (в 70,5% и 76% случаев соответственно) и тромбоцитопения (в 44,9% и 48,7% случаев соответственно).

Параметры клинического анализа крови в группах наблюдения показаны в таблице 14.

Таблица 14. Параметры клинического анализа крови в группах сравнения.

<i>Показатели</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Категории</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Достоверность различий, p</i>
<b>Лейкоциты, <math>10^9/л</math></b>	<b>3,98-9,0</b>	I группа	6	5-8	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) = 0,023</b> <b>p (2-3) = 0,004</b>
		II группа	6	4-8	
		III группа	8	5-10	
<b>Нейтрофилы, %</b>	<b>48,0-78,0</b>	I группа	80	73-86	0,629
		II группа	82	73-87	
		III группа	74	62-81	
<b>Лимфоциты, %</b>	<b>19,0-37,0</b>	I группа	14	8-19	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	11	7-18	
		III группа	17	9-25	
<b>Моноциты, %</b>	<b>3,0-11,0</b>	I группа	5	4-7	<b>&lt; 0,007**</b> <b>p (1-3) = 0,016</b> <b>p (2-3) = 0,016</b>
		II группа	5	4-7	
		III группа	8	6-10	
<b>Тромбоциты, <math>10^9/л</math></b>	<b>180,0-320,0</b>	I группа	188	161-240	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) = 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	179	139-226	
		III группа	231	182-268	
<b>Эритроциты, <math>10^{12}/л</math></b>	<b>4,10-5,10</b>	I группа	5	4-5	0,422
		II группа	5	4-5	
		III группа	5	4-5	
<b>Гемоглобин, г/л</b>	<b>120-150</b>	I группа	142	126-152	0,940
		II группа	140	129-154	
		III группа	139	128-154	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ), \*\*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,00$ )

В нашем исследовании мы провели оценку интегральных гематологических индексов, по результатам полученных данных выявлены статистически значимые различия по уровню ИСНЛ, ИСНМ ( $p < 0,001$ ), ИСЛМ ( $p = 0,035$ ), ИСТЛ ( $p < 0,002$ ) и ИСЛ ( $p < 0,024$ ), при этом более выраженные изменения ИСНЛ и ИСТЛ характерны для II группы пациентов. Все показатели интегральных лейкоцитарных индексов были ниже в III группе наблюдения, табл.15.

**Таблица 15. Интегральные гематологические индексы в группах сравнения.**

<i>Показатели</i>	<i>Норма (у.е.)</i>	<i>Категории</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Достоверность различий, p</i>
<b>ЛИИ</b>	<b>1,0-1,6</b>	I группа	9,88	6,46 – 16,18	0,105
		II группа	11,15	6,98 – 18,0	
		III группа	9,21	5,72 – 16,68	
<b>ИСНЛ</b>	<b>1,7-1,9</b>	I группа	5,93	3,84 – 9,82	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) = 0,001</b>
		II группа	7,45	3,97 – 11,27	
		III группа	4,15	2,47 – 9,05	
<b>ИСНМ</b>	<b>11,52-13,14</b>	I группа	14,77	10,48 – 22,31	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) = 0,016</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	15,09	10,34 – 22,64	
		III группа	9,03	5,72 – 12,95	
<b>ИСЛМ</b>	<b>5,34±0,59</b>	I группа	2,67	1,64 – 3,98	<b>0,035***</b> <b>p (1-3) = 0,032</b>
		II группа	2,20	1,55 – 3,40	
		III группа	2,12	1,31 – 3,15	
<b>ИСТЛ</b>	<b>106-150</b>	I группа	219,88	151,73 – 334,79	<b>0,002**</b> <b>p (2-3) = 0,001</b>
		II группа	261,98	180,96 – 358,38	
		III группа	200,0	143,19 – 282,72	
<b>ИИР</b>	<b>3,8-6,5</b>	I группа	2,68	1,73 – 4,00	0,059
		II группа	2,30	1,59 – 3,40	
		III группа	2,20	1,38 – 2,38	
<b>ИСЛ</b>	<b>2,4-3,57</b>	I группа	33,35	26,82 – 40,38	<b>0,024****</b> <b>p (1-3) = 0,019</b>
		II группа	30,85	25,47 – 37,2	
		III группа	29,25	22,77 – 37,04	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ); \*\*- различия показателей статистически значимы ( $p = 0,002$ ); \*\*\*- различия показателей статистически значимы ( $p = 0,035$ ); \*\*\*\*- различия показателей статистически значимы ( $p = 0,024$ ).

Известно, что при COVID-19 часто развиваются нарушения гемостаза по типу гиперкоагуляции различной степени выраженности, характеризующиеся повышением уровня Д-димера, фибриногена [1,56,149]. Наши данные подтверждают нарушение в свертывающей системе на всех этапах пандемии с максимально выраженной гиперкоагуляцией в I и II группах, табл.16.

**Таблица 16. Показатели свертывающей системы в группах сравнения.**

<i>Показатели</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Категории</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Достоверность различий, p</i>
<b>Д-димер</b>	<b>0,0 - 500,0</b>	I группа	735	474-1245	<b>0,039**</b>
		II группа	662	432-1337	
		III группа	609	289-1187	
<b>фибриноген</b>	<b>2,0 - 3,93</b>	I группа	6	5-7	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	6	5-7	
		III группа	5	3-6	
<b>ПТВ</b>	<b>9,4 - 12,5</b>	I группа	14	13-16	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-2) = 0,002</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	13	12-15	
		III группа	12	11-13	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ); \*\* - различия показателей статистически значимы ( $p = 0,039$ ).

У пациентов в периоды Wuhan и Delta обращали внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции, характеризующиеся значительным повышением концентрации IL-6, уровня СРБ и ферритина, однако сравнительный анализ исследуемых показателей крови выявил значимое повышение у пациентов с геновариантом Delta, табл.17.

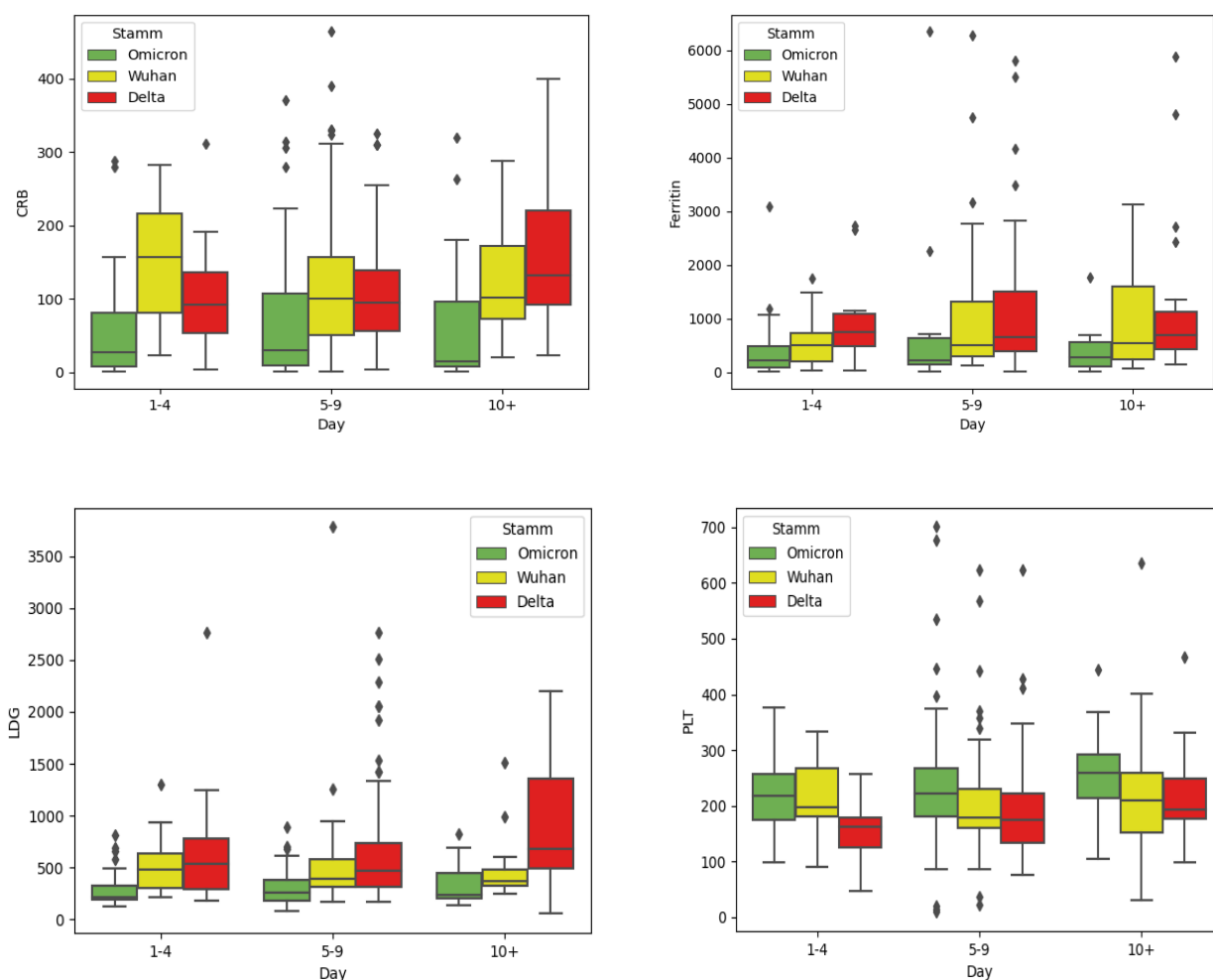
**Таблица 17. Показатели биохимического анализа крови в зависимости от геноварианта вируса.**

<i>Показатели</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Категории</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Достоверность различий, p</i>
<b>СРБ</b>	<b>0,0 – 5,0</b>	I группа	101	52-164	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	100	57-151	
		III группа	30	8-102	
<b>ферритин</b>	<b>10,0 – 250,0</b>	I группа	500	248-1301	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) &lt; 0,001</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	680	397-1356	
		III группа	227	110-584	
<b>IL-6</b>	<b>0,0 – 7,0</b>	I группа	67	13-163	<b>&lt; 0,002**</b> <b>p (1-3) = 0,024</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	256	54-539	
		III группа	3	2-7	
<b>ЛДГ</b>	<b>0,0 – 248,0</b>	I группа	396	312-588	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3) = 0,026</b> <b>p (2-3) &lt; 0,001</b>
		II группа	524	333-794	
		III группа	239	188-378	
<b>мочевина</b>	<b>2,0 – 7,2</b>	I группа	5	4-6	<b>0,052***</b>
		II группа	5	4-6	
		III группа	4	3-6	

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ ); \*\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,002$ ); \*\*\* - различия показателей статистически значимы ( $p < 0,052$ ).

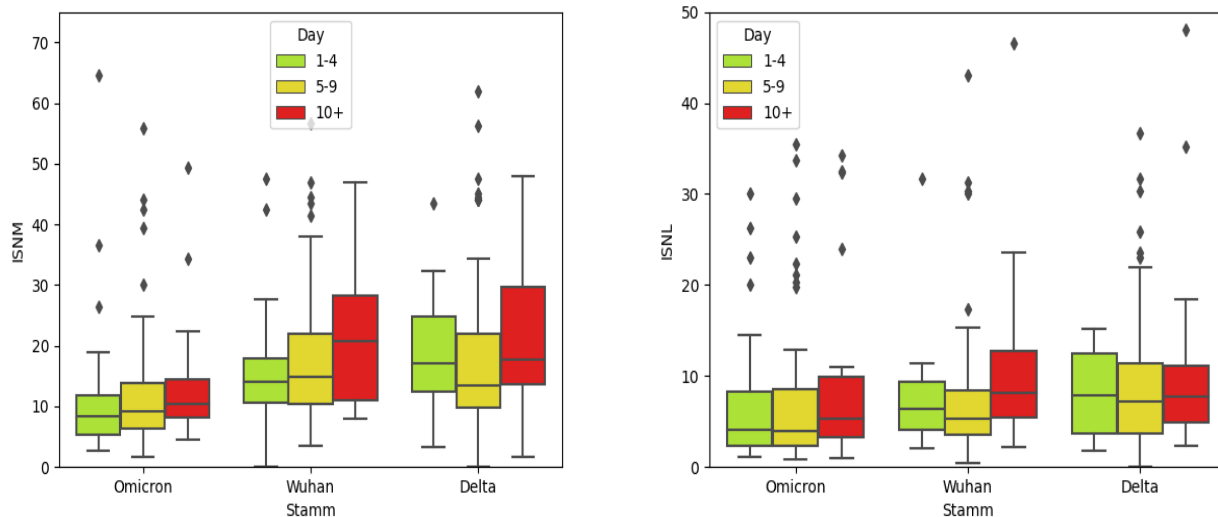
При сравнении гематологических показателей в зависимости от сроков заболевания в разные периоды пандемии получены достоверные данные ( $p < 0,001$ ) только по уровню СРБ,

ферритина, количества тромбоцитов и активности ЛДГ. Так, у пациентов, поступающих на более поздних сроках заболевания были более высокие уровни СРБ, активности ЛДГ в период геноварианта Delta, рис.25



**Рисунок 25. Динамика уровня СРБ (25А), ферритина (25Б), ЛДГ (25В) и лимфоцитов (25Г) в разные периоды пандемии в зависимости от сроков заболевания.**

При вычислении гематологических индексов статистически значимые различия выявлены только по уровню ИСНМ ( $p < 0,001$ ). Установлено, что во все периоды отмечается повышение индекса соотношения нейтрофилов к моноцитам на более поздних сроках заболевания, рис. 26.



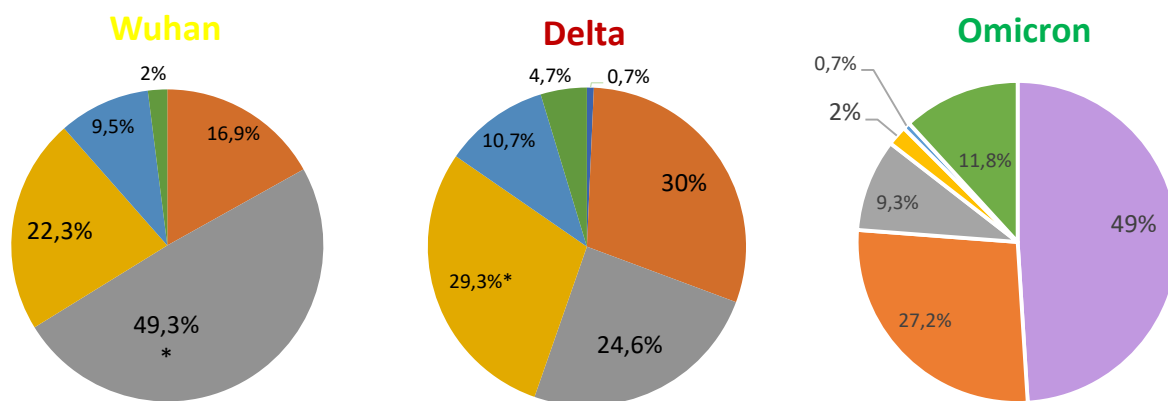
**Рисунок 26. Динамика уровня ИСНМ (26А) и ИСНЛ (26Б) в разные периоды пандемии в зависимости от сроков заболевания.**

Не получено значимых корреляционных связей ( $r_{xy}$ ) по уровню тромбоцитов, СРБ, ферритина и активности. ЛДГ у пациентов с лейкоцитозом, лейкопенией и нормальным уровнем лейкоцитов по данным клинического анализа крови во все периоды пандемии, табл.18.

**Таблица 18. Корреляционный анализ различных лабораторных показателей.**

<i>Показатель</i>	<i>Штамм</i>	<i>Тромбоциты</i>	<i>СРБ</i>	<i>Ферритин</i>	<i>ЛДГ</i>
<b>Нормальное значение лейкоцитов</b>	Wuhan N =95	201,4±78,7 ( $r_{xy}= 0,32$ )	115,2 (20,9;389,4) ( $r_{xy}= 0,31$ )	935,2 (80,8;3163,7) ( $r_{xy}= 0,01$ )	446,9 (193,81;1331,7) ( $r_{xy}= 0,21$ )
	Delta N =99	173,8±58,3 ( $r_{xy}= 0,37$ )	114,06 (9,7;311,1) ( $r_{xy}= 0,22$ )	1133,9 (33,5; 4818,5) ( $r_{xy}= - 0,07$ )	683,2 (173,5,8;2761,4) ( $r_{xy}= 0,21$ )
	Omicron N =84	230,12±86,9 ( $r_{xy}= 0,06$ )	51,9 (.0,3;306,2) ( $r_{xy}= 0,45$ )	400,1 (11,6;3097,5) ( $r_{xy}= 0,17$ )	311,7 (126,98;894) ( $r_{xy}= 0,21$ )
<b>Лейкопения</b>	Wuhan N=19	158,8±71,8 ( $r_{xy}= 0,46$ )	89,66 (14,4;296,6) ( $r_{xy}= - 0,50$ )	959,7 (118,7;2460,1) ( $r_{xy}= - 0,81$ )	740,4 (232,2;3781,8) ( $r_{xy}= 0,21$ )
	Delta N =20	169,65±50,8 ( $r_{xy}= 0,22$ )	66,8 (6,9; 129,7) ( $r_{xy}= -0,12$ )	716,3 (21,5; 2772,5) ( $r_{xy}= 0,09$ )	377,1 (53,6;868) ( $r_{xy}= 0,21$ )
	Omicron N=14	203,6±104,8 ( $r_{xy}= 0,47$ )	37,4 (0,5;121,7) ( $r_{xy}= - 0,60$ )	147,9 (5,8; 375,7) ( $r_{xy}= - 0,76$ )	296,8 (82,7,8;587,1) ( $r_{xy}= 0,21$ )
<b>Лейкоцитоз</b>	Wuhan N=35	241,1±121,1 ( $r_{xy}= -0,03$ )	153,4 (23,3;331,2) ( $r_{xy}= 0,04$ )	635,3 (34,4;2062) ( $r_{xy}= 0,19$ )	528 (170,1;1299,6) ( $r_{xy}= 0,21$ )
	Delta N =31	271,9±104,6 ( $r_{xy}= 0,15$ )	170,0 (3,1; 399,4) ( $r_{xy}= - 0,04$ )	985,1 (120,6; 5878,1) ( $r_{xy}= 0,54$ )	1020,6 (243,2,8;2509) ( $r_{xy}= 0,21$ )
	Omicron N=53	253,4±95,4 ( $r_{xy}= - 0,18$ )	86,9 (.0,5;371) ( $r_{xy}= 0,05$ )	434,8 (19,5;2257,8) ( $r_{xy}= 0,25$ )	299,4 (127,8;692) ( $r_{xy}= 0,21$ )

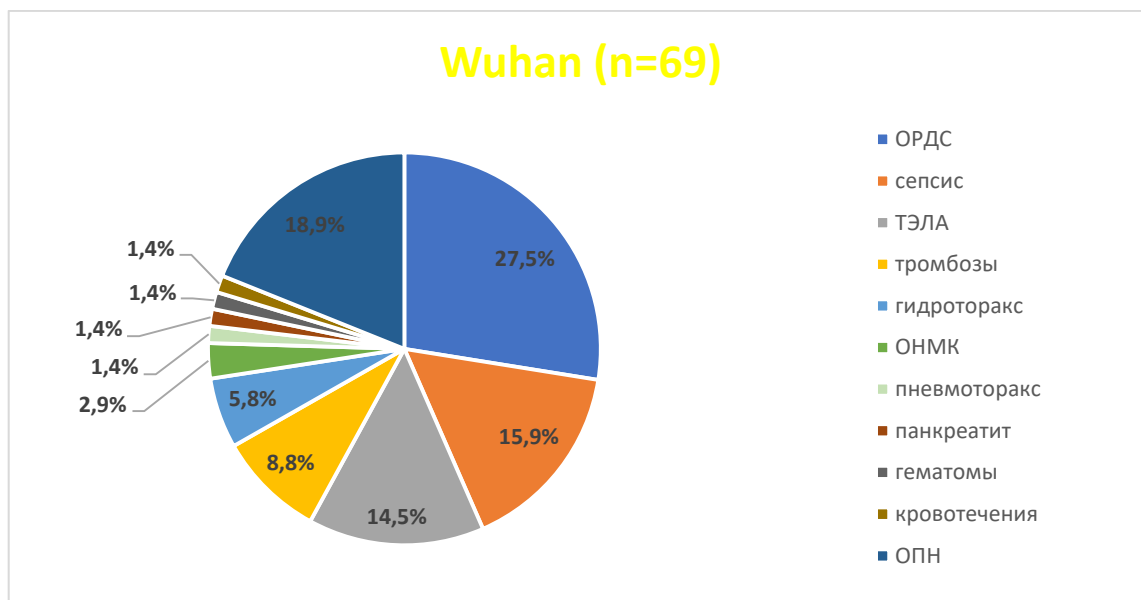
Всем пациентам при поступлении была проведена КТ ОГК для определения характера и объема поражения легочной ткани. Поражение легких достоверно чаще ( $p<0,001$ ) выявлено у пациентов I и II групп (в 100% и 99,3% случаев соответственно); в то время как в III группе регистрировали лишь в 51% случаев. При этом у пациентов I группы (в 66,2%) выявлено поражение легочной ткани до 50% (КТ 1-2), а у пациентов II группы (в 40% случаев) – субтотальное и тотальное поражение легких (КТ 3-4) а в III группе - в 49% случаев отсутствовало поражение легочной ткани (КТ-0). Так же выявлено, что пневмонии вирусно-бактериального генеза (в 8,5% случаев) и бронхиолит (в 3,3% случаев) достоверно чаще ( $p<0,001$ ) встречались в III группе пациентов. Объем и характер поражения легочной ткани по данным КТ ОГК представлен на рис.27.

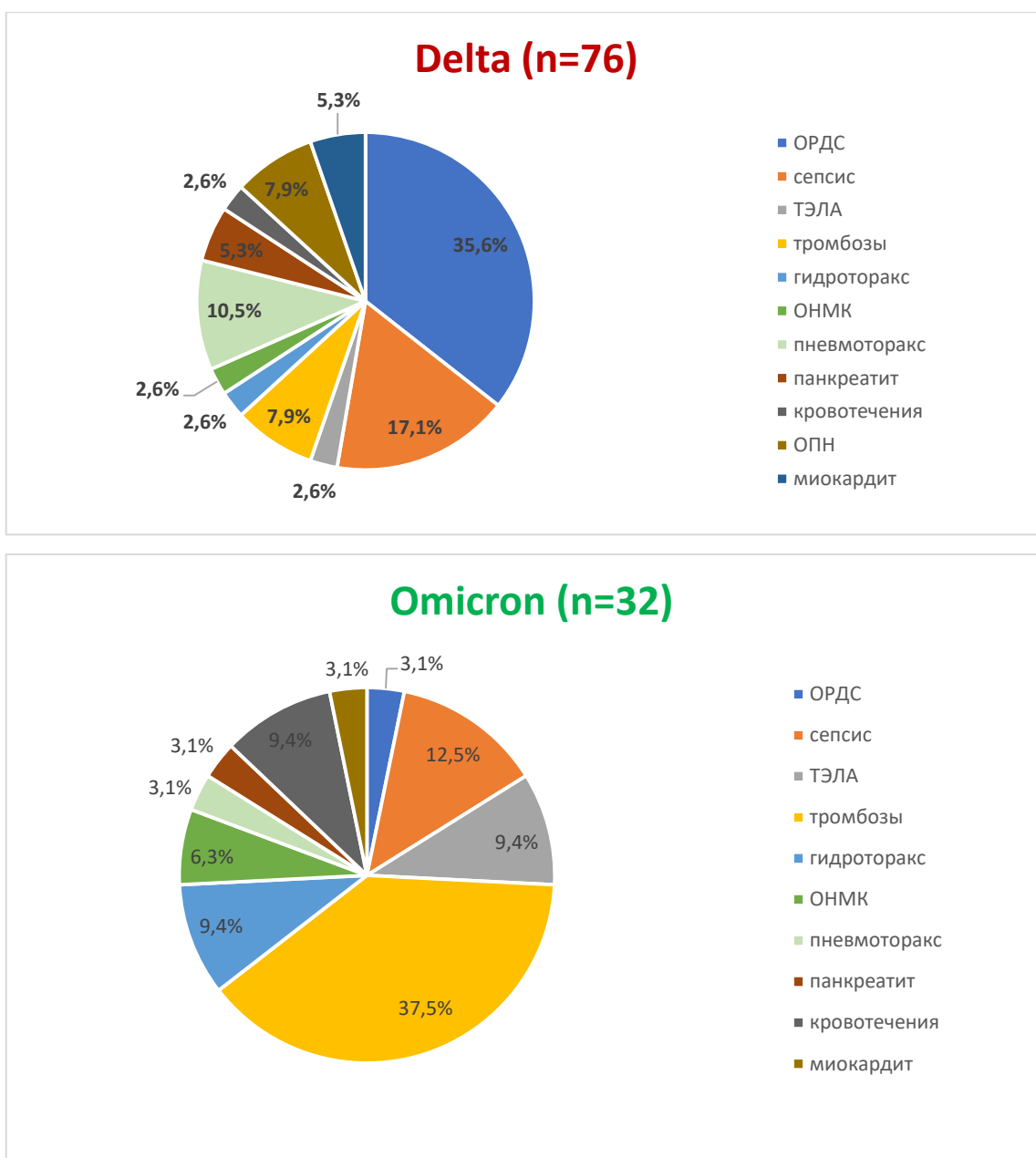


■ KT 0   ■ KT 1   ■ KT 2   ■ KT 3   ■ KT 4   ■ другие поражения легких

**Рисунок 27. Объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК в группах сравнения (в %). Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$**

Анализ структуры осложнений так же показал, что в период циркуляции геноварианта Wuhan значимо чаще выявлены ОРДС (27,5%), ОПН (18,9%), сепсис (15,9%), ТЭЛА (14,5%); при доминировании геноварианта Delta - ОРДС (35,6%), сепсис (17,1%), пневмоторакс/пневмомедиастинум (10,5%); а при Omicron варианте - тромбозы (37,5%) и сепсис (12,5%). Только у пациентов в период геноварианта Delta (в 5,3% случаев) выявлены фульминантные формы миокардита. Частота и структура осложнений представлена на рис. 28.





**Рисунок 28. Структура осложнений в период геноварианта Wuhan (28А), в период Delta (28Б) и в период Omicron (28В).**

Таким образом, по данным лабораторных методов исследования установлено, что лимфопения (в 70,5% и 76% случаев) и тромбоцитопения (в 44,9% и 48,7% случаев) в момент госпитализации были характерны для геновариантов Wuhan и Delta. В периоды Wuhan и Delta так же были характерны более высокие уровни СРБ и ферритина, при этом только в период геноварианта Delta – значимое повышение уровня ферритина, активности ЛДГ и концентрации ИЛ-6. У пациентов, поступающих на более поздних сроках заболевания в период геноварианта Delta были более высокие уровни СРБ, активности ЛДГ. При подсчете гематологических индексов в периоды Wuhan и Delta были повышены ИСНЛ, ИСНМ и ИСТЛ, при этом ИСНМ и ИСТЛ был значимо выше лишь в период геноварианта Delta.

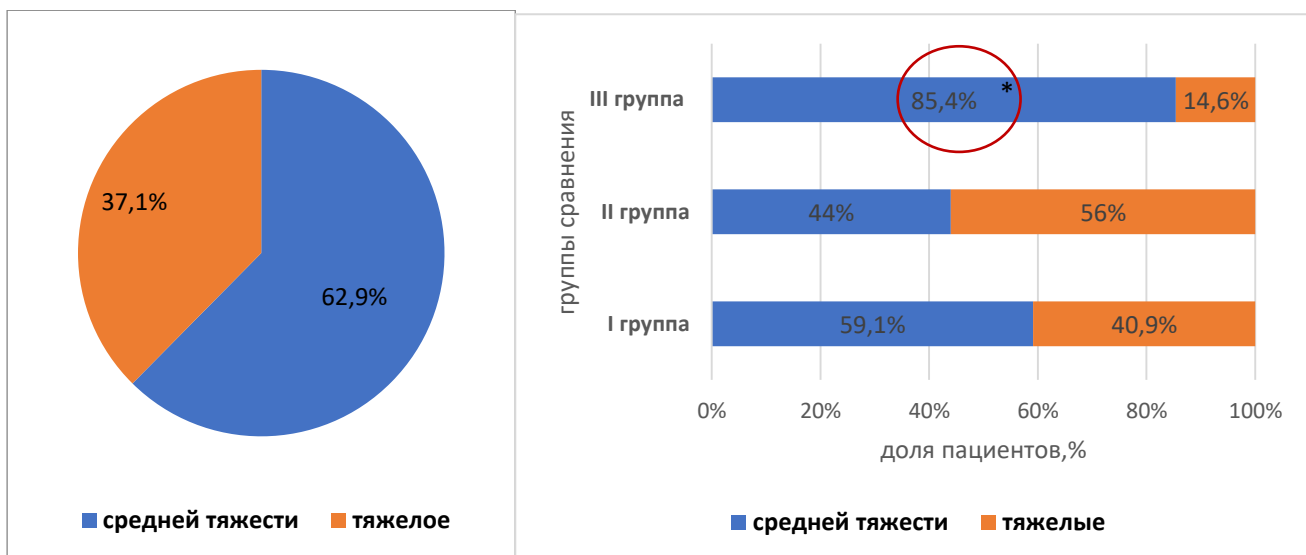


Поражение легких достоверно чаще выявлено у пациентов с COVID-19, вызванной Wuhan и Delta геновариантами (в 100% и 99,3%). При этом у 66,2% пациентов в период Wuhan выявлено поражение легочной ткани до 50% (КТ 1-2), в период геноварианта Delta, в 40% – субтотальное и тотальное поражение легких (КТ 3-4) а в период Omicron - в 49% случаев отсутствовало поражение легких. Пневмония вирусно-бактериального генеза (8,5%) и бронхиолит (3,3%) чаще выявлены у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Omicron.

В структуре осложнений ОРДС (в 27,5% и в 35,6 % соответственно) чаще регистрировали в периоды геновариантов Wuhan и Delta. ТЭЛА (14,5%) и ОПН (18,9%) чаще регистрировалась у пациентов только в период геноварианта Wuhan. Пневмоторакс/пневмомедиастинум (10,5%) чаще выявлены в период Delta геноварианта. Лишь у пациентов в период доминирования геноварианта Delta диагностирован миокардит фульминантного характера (5,3%). У пациентов с COVID-19 в период геноварианта Omicron чаще отмечены тромбозы (37,5%) и сепсис (12,5%).

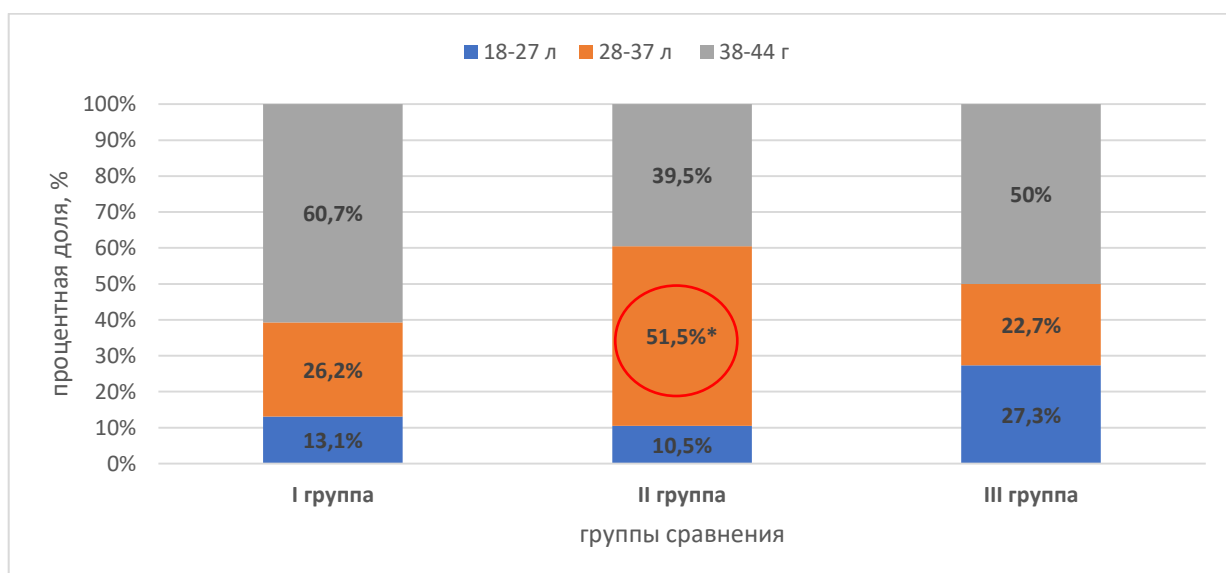
### **3.3. Особенности проявлений COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в зависимости от степени тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2**

Среди включенных в исследование пациентов молодого возраста с COVID-19 в тяжелом состоянии госпитализировано 167 пациентов (в 37,1% случаев), в состоянии средней степени тяжести - 283 пациента (в 62,9% случаев). При этом, в состоянии средней степени тяжести достоверно чаще госпитализировались пациенты ( $p < 0,001$ ) в период геноварианта Omicron, в 85,4% случаев, а в тяжелом состоянии (в 57,3%) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в период геноварианта Delta, рис.29.



**Рисунок 29. Количество пациентов в зависимости от тяжести в разные периоды пандемии. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .**

Пациенты в тяжелом состоянии только в период геноварианта Omicron были госпитализированы на более поздних сроках заболевания, в среднем на 8 (Q1 – Q3: 4-10) сутки с момента появления симптомов. Средний возраст тяжелых пациентов был выше в периоды Wuhan и Omicron и составил 39 и 40 лет соответственно,  $p < 0,001$ . В возрастной структуре достоверно больше ( $p < 0,001$ ) было пациентов в возрасте от 38 до 44 лет, при этом в период геноварианта Delta отмечено увеличение количества пациентов в возрасте от 27 до 38 лет ( $p < 0,001$ ), рис.30.



**Рисунок 30. Возрастная структура тяжелых пациентов в разные периоды пандемии. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$**

При анализе гендерной структуры в зависимости от тяжести состояния и геноварианта вируса не были получены статистические различия,  $p > 0,05$ , табл.19.

**Таблица 19. Гендерная структура в зависимости от тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

Группы	Пол	Состояние при поступлении		p
		средней тяжести	тяжелое	
I группа	мужской	66 (75,9%)	42 (68,9%)	0,345
	женский	21 (24,1%)	19 (31,1%)	
II группа	мужской	38 (59,4%)	63 (73,3%)	0,073
	женский	26 (40,6%)	23 (26,7%)	
III группа	мужской	52 (40,3%)	7 (31,8%)	0,451
	женский	77 (59,7%)	15 (68,2%)	

У большинства пациентов во все периоды наиболее частыми жалобами при поступлении были повышение температуры тела, сухой кашель, одышка, головная боль и слабость. При анализе жалоб пациентов в разных группах в зависимости от тяжести были получены статистические различия по частоте фебрильной лихорадки одышки, боли в горле и аносмии, табл. 20. Таким образом, во все периоды пандемии одышка чаще фиксирована у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии.

**Таблица 20. Симптомы при поступлении в зависимости от тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

Показатели	Группы	Состояние при поступлении		p
		средней тяжести	тяжелое	
Лихорадка фебрильная	I группа	86 (98,9%)	53 (85,2%)	<b>0,005**</b>
	II группа	62 (96,9%)	76 (88,4%)	0,151
	III группа	105 (81,4)	15 (68,2%)	<b>0,013***</b>
Одышка	I группа	50 (57,5%)	53 (86,9%)	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	34 (53,1%)	74 (86%)	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	18 (14%)	9 (40,9%)	<b>0,002*</b>
Аносмия	I группа	44 (50,6%)	25 (41%)	0,250
	II группа	14 (21,9%)	8 (9,3%)	<b>0,031****</b>
	III группа	1 (0,8%)	0	1,000
Слабость	I группа	82 (94,3%)	55 (90,2%)	0,362
	II группа	60 (93,8%)	78 (90,7%)	0,558
	III группа	0	12 (65,6%)	<b>0,027*****</b>

Примечание: \*-различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ ; \*\* - различия показателей статистически значимы  $p = 0,005$ , \*\*\*- различия показателей статистически значимы  $p = 0,013$ ., \*\*\*\*- различия показателей статистически значимы,  $p = 0,031$ ; \*\*\*\*\*- различия показателей статистически значимы,  $p = 0,027$

Во все периоды пандемии пациенты обращались за медицинской помощью на амбулаторном этапе и указывали на прием препаратов различных групп. Достоверно реже

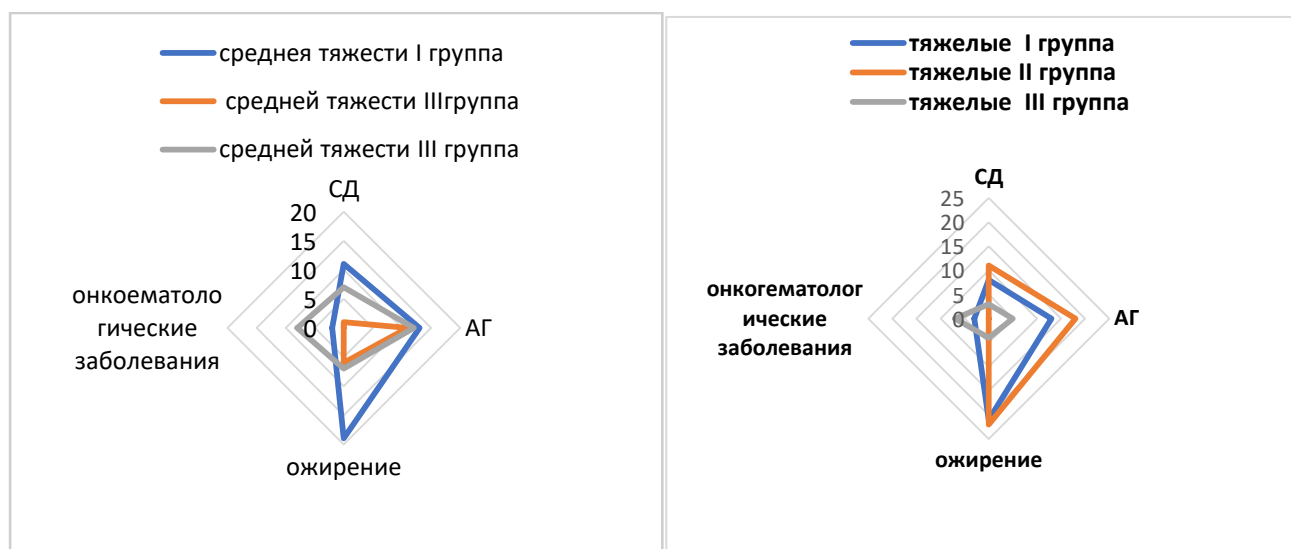
( $p=0,023$ ) за медицинской помощью на догоспитальном этапе обращались пациенты, госпитализированные в тяжелом состоянии в период циркуляции геноварианта Wuhan, табл. 21.

**Таблица 21. Лечение на догоспитальном этапе в зависимости от тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

Показатели	Группы	Состояние при поступлении		p
		средней тяжести	тяжелое	
Лечение на догоспитальном этапе	I группа	65 (74,7%)	35 (57,4%)	<b>0,023**</b>
	II группа	46 (71,9%)	59 (68,8%)	0,582
	III группа	64 (49,6%)	10 (45,5%)	0,556
Противовирусные препараты	I группа	11 (12,6%)	4 (6,6%)	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	7 (10,9%)	3 (3,5%)	0,132
	III группа	22 (17,1%)	2 (9,1%)	0,185
Антибактериальные препараты	I группа	15 (17,2%)	6 (9,8%)	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	7 (10,9%)	9 (10,5%)	0,132
	III группа	8 (6,2%)	2 (40,9%)	0,185
Комбинированная терапия (противовирусные+антибактериальные)	I группа	32 (36,8%)	10 (16,4%)	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	11 (17,2%)	10 (11,6%)	0,132
	III группа	20 (15,5%)	0	0,185

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы,  $p<0,001$ ; \*\* - различия показателей статистически значимы,  $p=0,023$

При анализе сопутствующей коморбидной патологии были получены достоверные данные ( $p<0,001$ ) по частоте выявления ожирения у пациентов молодого возраста, госпитализированных в период геновариантов Wuhan и Delta, по частоте СД – в период Delta и по частоте онкогематологических заболеваний в период геноварианта Omicron. рис.31.



**Рисунок 31. Коморбидная патология в зависимости от тяжести в группах сравнения.**

При поступлении у тяжелых пациентов во всех группах достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлены тахипноэ, снижение сатурации по данным пульсоксиметрии и повышение баллов по шкале NEWS - 2, табл.22.

**Таблица 22. Данные объективного осмотра в зависимости от тяжести COVID-19 и геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

Показатели	Группы	Состояние при поступлении				p
		средней тяжести		тяжелое		
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ЧДД	I группа	22	20-24	25	24-28	<0,001*
	II группа	20	20-22	24	22-28	<0,001*
	III группа	19	18-20	21	20-22	<0,001*
SpO2	I группа	95	93-96	88	84-91	<0,001*
	II группа	96	93-97	85	79-90	<0,001*
	III группа	97	96-98	94	88-97	<0,001*
NEWS-2	I группа	4	2-5	7	5-8	<0,001*
	II группа	3	2-3	8	5-8	<0,001*
	III группа	1	0-2	6	3-7	<0,001*

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$

При анализе гематологических показателей у пациентов с тяжелым COVID-19 лейкоцитоз выявлен достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) у пациентов в I и в III группах наблюдения (в 30,4% и в 46,1% случаев), лимфопения (в 76,1%, 86,02 и 73,02% случаев) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) у пациентов во II группе. Статистический анализ показателей биохимического анализа крови при поступлении выявил достоверные различия ( $p < 0,05$ ) только по уровню СРБ, ферритина и активности ЛДГ в группах сравнения, при этом повышение уровня ферритина и повышение активности ЛДГ наиболее значимо у пациентов в период геноварианта Delta, свидетельствующий о более тяжелом течении COVID-19 в этот период. По данным коагулограммы выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) по уровню Д-димера в группах сравнения. Во всех группах у тяжелых пациентов выявлены более высокие показатели Д-димера при поступлении, табл.23.

**Таблица 23. Показатели КАК в зависимости от тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

Показатели	Группы	Состояние при поступлении				p
		средней тяжести		тяжелое		
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	I группа	5,8	4,49-7,28	7,4	4,92-10,56	<b>0,036**</b>
	II группа	4,7	4,17-6,22	7,44	5,2-9,98	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	7,36	5,2-9,5	9,15	7,2-17,9	<b>0,036**</b>
Нейтрофилы, %	I группа	79	72,0-83,75	84,5	75,75-88,32	<b>0,008***</b>
	II группа	78	68,5-86,85	84,65	79,25-88,0	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	72,75	60,65-78,78	85,5	78,7-90,22	<b>&lt;0,001*</b>
Лимфоциты, %	I группа	15,25	10,0-21,0	12,5	8,0-16,5	0,055
	II группа	14,7	8,23-23,55	10	7,0-13,78	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	18	11,8-26,1	8,5	4,75-17,12	<b>0,001*</b>
Моноциты, %	I группа	6	4,0-7,0	4	3,0-6,0	<b>0,008***</b>
	II группа	6,15	4,72-9,2	5	3,12-6,0	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	8,15	6,47-11,07	4,95	2,85-6,55	<b>&lt;0,001*</b>
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	I группа	182,0	164,0-222,0	199,0	152,0-267,0	0,332
	II группа	163,5	162,5-200,75	192,0	156,0-253,0	<b>0,010*</b>
	III группа	232,0	183,0-276,0	192,0	125,0-225,25	<b>0,036**</b>
СРБ	I группа	85,8	44,6-131,75	146,2	74,2-212,3	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	75,0	44,65-92,3	132,8	98,55-185,2	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	21,0	6,6-89,5	91,4	58,35-155,78	<b>&lt;0,001*</b>
ферритин	I группа	510,2	218,85-1364,47	500,0	311,5-1035,2	<b>0,043****</b>
	II группа	536,05	361,8-853,15	849,0	478,2-1500,0	<b>0,015*****</b>
	III группа	193,3	98,2-396,9	584,3	287,43-693,9	<b>&lt;0,001*</b>
ЛДГ	I группа	343,0	290,9-477,7	588,2	389,2-748,15	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	303,5	255,15-412,75	678,0	486,3-1139,4	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	232,65	186,22-344,38	363,8	241,77-463,3	<b>0,015*</b>
Д-димер	I группа	513,5	340,75-795,7	1226,5	746,25-2512,75	<b>&lt;0,001*</b>
	II группа	453,5	316,75-679,0	1063,5	557,75-1541,25	<b>&lt;0,001*</b>
	III группа	475,0	252,5-941,5	1152,0	569,25-1860,25	<b>&lt;0,001*</b>

Примечание: \* различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ ; \*\* различия показателей статистически значимы,  $p = 0,036$ ; \*\*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,008$ ; \*\*\*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,043$ ; \*\*\*\*\* различия показателей статистически значимы,  $p = 0,015$

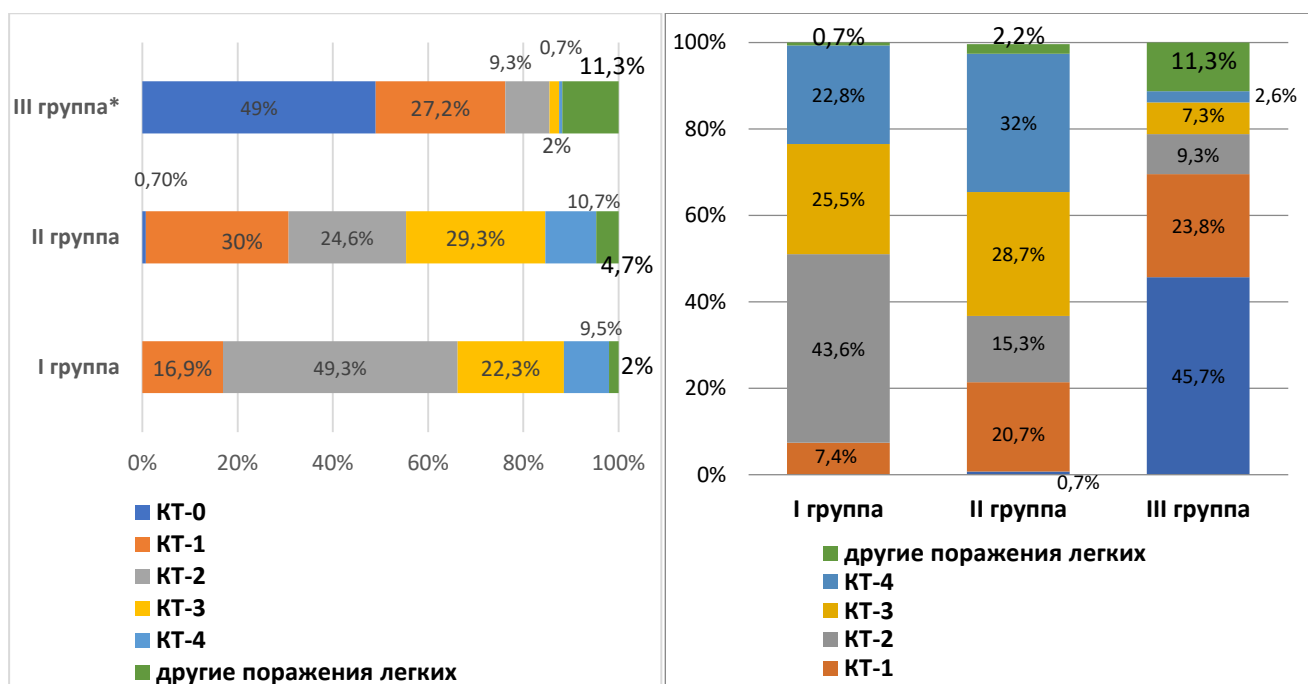
Анализ гематологических индексов показал достоверные различия ( $p < 0,05$ ) во всех группах только по уровню ИСНЛ и ИСНМ, свидетельствующей о выраженной лимфопении и моноцитопении у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии, табл.24

**Таблица 24. Показатели гематологических индексов в зависимости от тяжести и геноварианта вируса SARS-CoV-2.**

Показатели	Группы	Состояние при поступлении				p
		средней тяжести		тяжелое		
		Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
ЛИИ	I группа	9,11	5,86-14,62	11,33	7,09-18,0	0,150
	II группа	8,07	4,65-15,41	13,08	9,26-20,86	<0,001*
	III группа	8,62	5,58-15,61	13,71	8,12-22,73	0,012**
ИСНЛ	I группа	5,18	3,44-8,2	6,64	4,79-11,12	0,043***
	II группа	5,24	2,77-10,4	8,8	5,89-12,69	<0,001*
	III группа	3,98	2,38-6,8	10,06	4,65-20,48	<0,001*
ИСНМ	I группа	13,57	10,0-20,91	19,05	12,41-27,83	0,008****
	II группа	11,74	7,88-17,43	17,3	12,71-27,71	<0,001*
	III группа	8,66	5,64-11,73	17,43	12,31-32,34	0,001*
ИСТЛ	I группа	225,0	144,0-313,0	212,0	154,0-350,0	0,775
	II группа	211,0	161,0-334,0	284,0	193,0-391,0	0,020*****
	III группа	194,0	137,0-281,0	208,0	146,0-262,0	0,919
ИИР	I группа	2,88	1,69-4,0	2,71	1,82-4,29	0,937
	II группа	2,43	1,71-3,37	2,1	1,51-3,19	0,387
	III группа	3,76	2,74-4,84	2,66	1,52-4,0	0,040*****

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ , \*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,012$ , \*\*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,043$ , \*\*\*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,008$ , \*\*\*\*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,020$ , \*\*\*\*\* - различия показателей статистически значимы,  $p = 0,040$

Наибольшее число больных, госпитализированных в ОРИТ минуя приемное отделение было во II группе (в 43,2% случаев по сравнению с 25,4% и 10,1%). На первой неделе стационарного лечения в отделение реанимации было переведено 26 пациентов, из них 14 (в 9,4% случаев) в I группе, 10 (в 6,7% случаев) - во II группе и 2 пациента (в 1,3% случаев) - в III группе; на 8-10 сутки лечения в стационаре было переведено 4 пациента (в 2,7% случаев) - в I группе и 3 (в 2% случаев) - во II группе. Основными причинами для госпитализации и перевода в ОРИТ были прогрессирование ДН. При поступлении ДН II-III степени значимо чаще ( $p < 0,001$ ) выявлена у пациентов во II группе (в 36,7% и 10% случаев). Основными причинами ДН были развитие пневмонии, ТЭЛА и ОРДС. Вирусное поражение легких тяжелой степени (КТ-4) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлены у пациентов в период циркуляции геноварианта Delta, а ТЭЛА ( $p < 0,05$ ) в период геноварианта Wuhan. В динамике во всех группах отмечалось прогрессирование и увеличение площади поражения легочной ткани, при этом до КТ-4 достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) во II группе сравнения, рис.32.



**Рисунок 32. Объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК при поступлении (32А) и в динамике (32Б) в группах сравнения (в %). Примечание:\* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$**

При анализе осложнений было установлено, что у пациентов во всех группах, госпитализированных в состоянии средней тяжести также были выявлены осложнения на фоне терапии, которые привели к ухудшению и нередко летальному исходу, при этом ОНМК и ОПН выявлены только у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии. Структура осложнений и частота их выявления у пациентов, госпитализированных в тяжелом и среднетяжелом состоянии в трех группах сравнения представлена в табл. 25.



**Таблица 25. Частота и структура осложнений в зависимости от тяжести и генотипа вируса.**

Показатели	Группы	Состояние при поступлении		p
		средней тяжести	тяжелое	
ОРДС	I группа	2	17	<0,001*
	II группа	5	22	0,005**
	III группа	0	1	0,020***
тромбозы	I группа	1	5	0,082
	II группа	0	6	0,038****
	III группа	6	6	<0,001*
сепсис	I группа	0	11	<0,001*
	II группа	5	8	1,00
	III группа	1	3	0,010*
ТЭЛА	I группа	4	6	0,319
	II группа	0	2	0,507
	III группа	1	2	0,056
Летальный исход	I группа	3	24	<0,001*
	II группа	6	27	0,001*
	III группа	1	10 (45,5%)	<0,001*

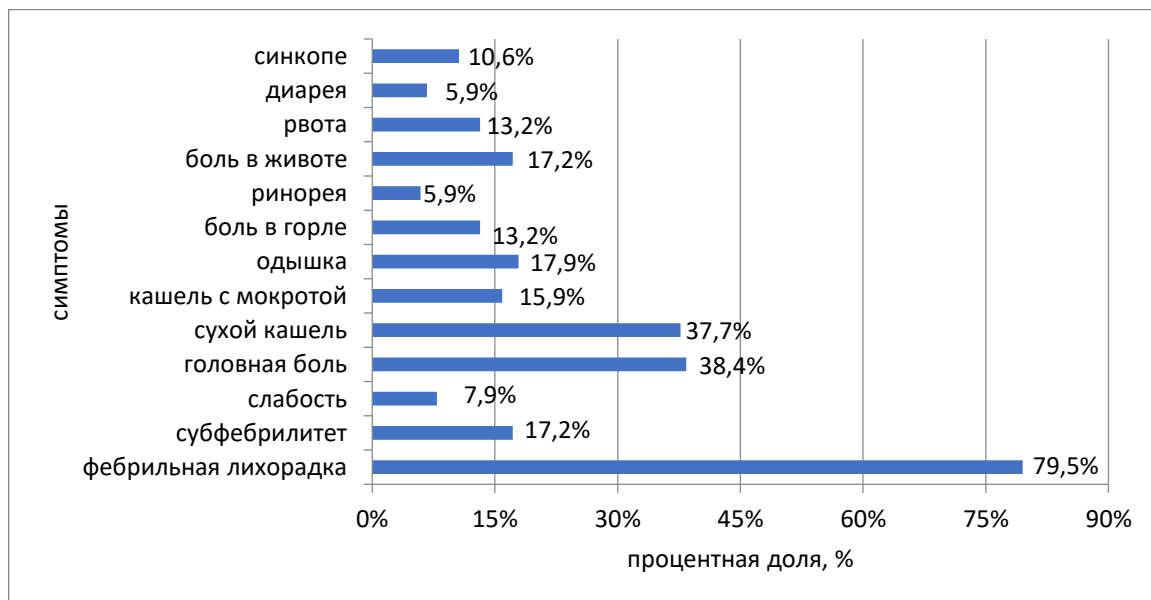
Примечание: \* достоверность различий,  $p < 0,001$ , \*\* достоверность различий,  $p = 0,005$ , \*\*\* достоверность различий,  $p = 0,020$ , \*\*\*\* достоверность различий,  $p = 0,038$

Таким образом, из включенных в исследование пациентов молодого возраста с COVID-19 каждый третий (в 37,6%,  $n=169$ ) был госпитализирован в тяжелом состоянии, при этом достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) с увеличением количества пациентов в возрасте от 27 до 38 лет в период генотипа Delta. Во все периоды пандемии, пациенты, госпитализированные в тяжелом состоянии чаще предъявляли жалобы на одышку. В структуре коморбидной патологии в период Wuhan чаще выявлены ожирение, в период Delta – ожирение и СД, а в период Omicron- онкогематологические заболевания. Лабораторно, у пациентов с тяжелым COVID-19 во все периоды чаще выявлены лейкоцитоз, лимфопения, моноцитопения с более высокими значениями ИСНМ, ИСНЛ при поступлении. Так же выявлены более высокие уровень ферритина и активности ЛДГ у тяжелых пациентов с COVID-19 в период генотипа Delta и Д-димера во все периоды. Среди осложнений чаще выявлены ТЭЛА и ОРДС, при этом ОРДС достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в период генотипа Delta, а ТЭЛА – в период Wuhan. Только у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии выявлены ОПН и ОНМК. В ходе лечения, в группе пациентов, госпитализированных в среднетяжелом состоянии утяжеление состояния вплоть до летального исхода отмечено во все периоды пандемии, однако достоверно чаще у пациентов в период генотипа Delta.

### 3.4. Клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста в период доминирования геноварианта Omicron

С 24 ноября 2021 года по настоящее время геновариант Omicron вируса SARS-CoV-2 является доминирующим, в том числе и на территории России [5]. В период циркуляции геноварианта Omicron с 01.12.2021г. по 01.03.2022 в ММКЦ «Коммунарка» было госпитализировано 845 больных молодого возраста с подтвержденной коронавирусной инфекцией. В наше исследование был включен 151 пациент, из них 60,9% (n=92) мужчин и 39,1% (n=59) женщин. Средний возраст составил  $33,6 \pm 7,4$  лет. Медиана койко-дней составила 5 дней (Q1 – Q3: 3-8). Максимальное количество пациентов (47%) было госпитализировано на 4-7 сутки с момента заболевания.

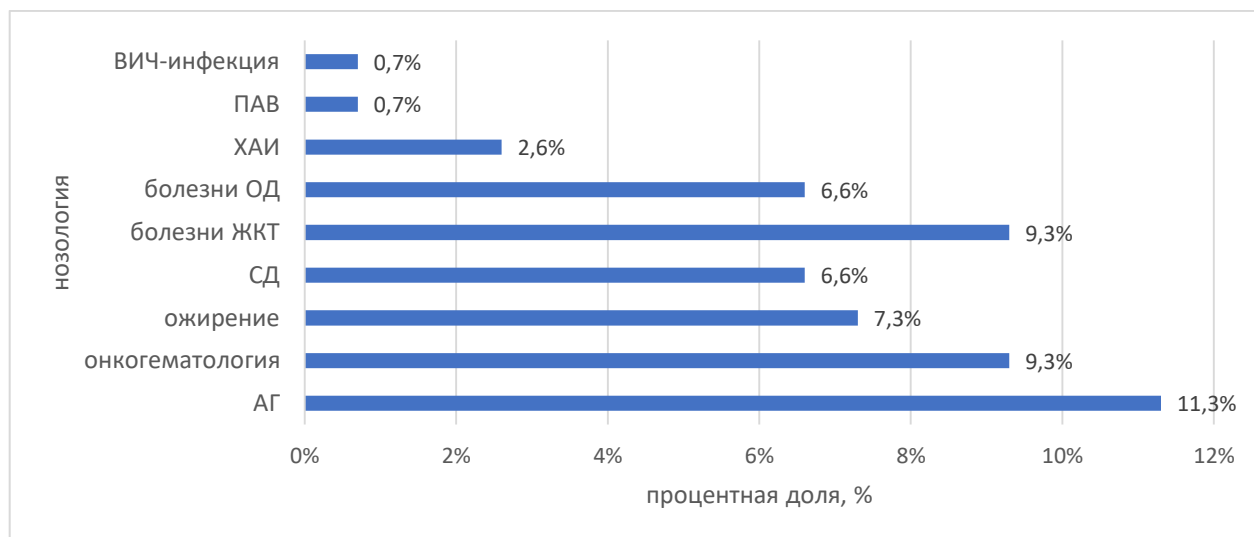
Основными симптомами при поступлении были фебрильная лихорадка (в 79,5% случаев), головная боль (в 38,4%) и сухой кашель (в 37,7%). В структуре катаральных симптомов так же отмечен кашель с мокротой (в 15,9%), боль в горле (в 13,2% случаев) и ринорея (в 5,9%). Абдоминальный синдром был выявлен в 17,2% случаев и диспепсические симптомы в 19,2%. Так же в 10,2% случаев пациенты предъявляли жалобы на синкопальное состояние. Частота встречаемости симптомов COVID-19 в период Omicron геноварианта представлена на рис.33.



**Рисунок 33.** Клиническая характеристика COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста в период Omicron геноварианта.

Коморбидная патология имела место в 50,9% случаев, в структуре которой преобладали АГ (в 11,3% случаев), онкогематологические заболевания (в 9,3%) и ожирение (в 7,3% случаев).

Сочетанная коморбидная патология выявлена в 6,6% случаев. Полная структура коморбидной патологии представлена на рис.34.



**Рисунок 34. Структура сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Omicron.**

В структуре хронических заболеваний ОД преобладали бронхиальная астма, а в структуре заболеваний ЖКТ хронический гастрит и язвенная болезнь желудка.

Большая часть пациентов (85,4%) госпитализирована в состоянии средней тяжести. Лишь 22 пациента (14,6%) доставлены в стационар в тяжелом состоянии, при этом 15 пациентов (10,1%) доставлены напрямую в отделение реанимации. При физикальном осмотре в 11,9% случаев выявлена ДН I степени и в 5,3% - ДН II степени.

По данным клинического анализа крови значимых изменений выявлено не было. Показатели клинического анализа крови представлены в табл. 26.

**Таблица 26. Параметры клинического анализа крови у пациентов молодого возраста с COVID-19 в период геноварианта Omicron.**

<i>Показатели</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>
<b>WBC, лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	3,98-9,0	8	5-10
<b>Neutro, нейтрофилы, %</b>	48,0-78,0	6	3-8
<b>Lymph, лимфоциты, %</b>	19,0-37,0	17	9-25
<b>Mon, моноциты, %</b>	3,0-11,0	8	6-10
<b>PLT, тромбоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	180,0-320,0	179	182-268
<b>RBC, эритроциты, 10<sup>12</sup>/л</b>	4,10-5,10	5	4-5
<b>HGB, концентрация гемоглобина</b>	120-150	139	128-154

При анализе биохимического анализа крови у большинства пациентов – в 81,5% случаев выявлено повышение СРБ выше референсных значений, повышение ЛДГ - в 45,1%, а повышение уровня ферритина лишь в 27,8%. Показатели биохимического анализа крови представлены в табл.27.

**Таблица 27. Параметры биохимического анализа крови у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 в период геноварианта Omicron.**

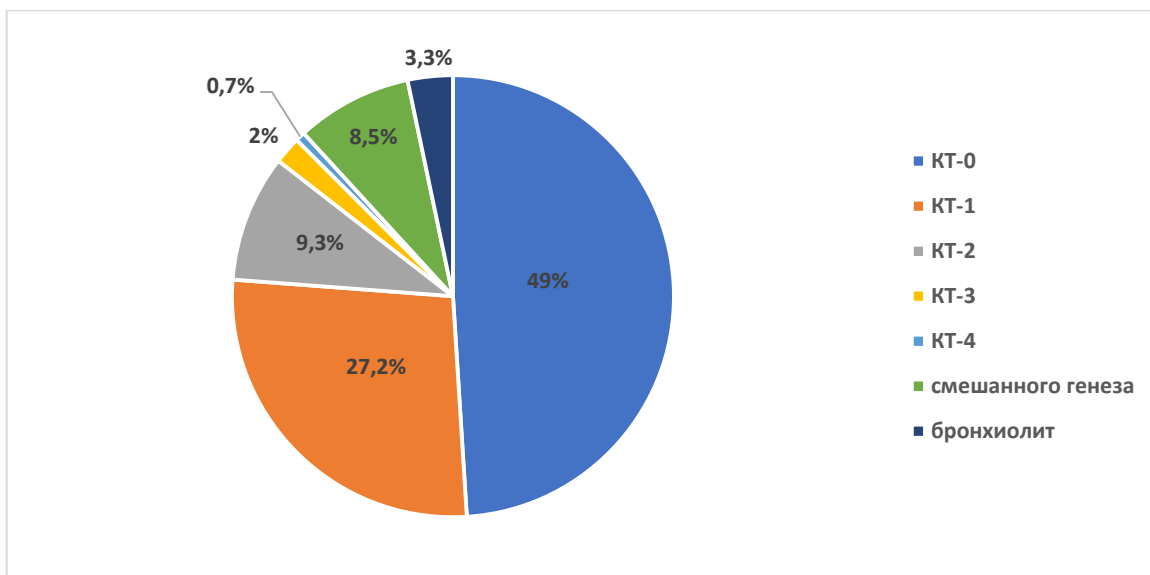
<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	0,0 – 248,0	239	188-378
С-реактивный белок, Мг/л	0,0 – 5,0	30	8-102
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	0,0 – 50,0	24	16-42
Аспаргатаминотрансфераза, ЕД/л	0,0 – 50,0	30	21-43
Билирубин общий, Мкмоль/л	5,0 – 21,0	10	7-14
Мочевина, Мкмоль/л	2,0 – 7,2	4	3-6
Креатинин, Мкмоль/л	49,0 – 104,0	87	75-100
Глюкоза, Ммоль/л	4,1 – 5,9		
Ферритин, Мг/л	10,0 – 250,0	227	110-584

В коагулограмме почти в половине случаев (в 50,9%) наблюдалась повышение Д-димера и фибриногена (в 55,6%) выше референсных значений. Показатели коагулограммы представлены в табл.28.

**Таблица 28. Параметры коагулограммы у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 в период геноварианта Omicron.**

<i>Показатель</i>	<i>Референсные значения</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>
Фибриноген	2,0 – 3,93	5	3-6
Протромбиновое время	9,4 – 12,5	12	11-13
Д-димер	0,0 – 500,0	609	289-1187

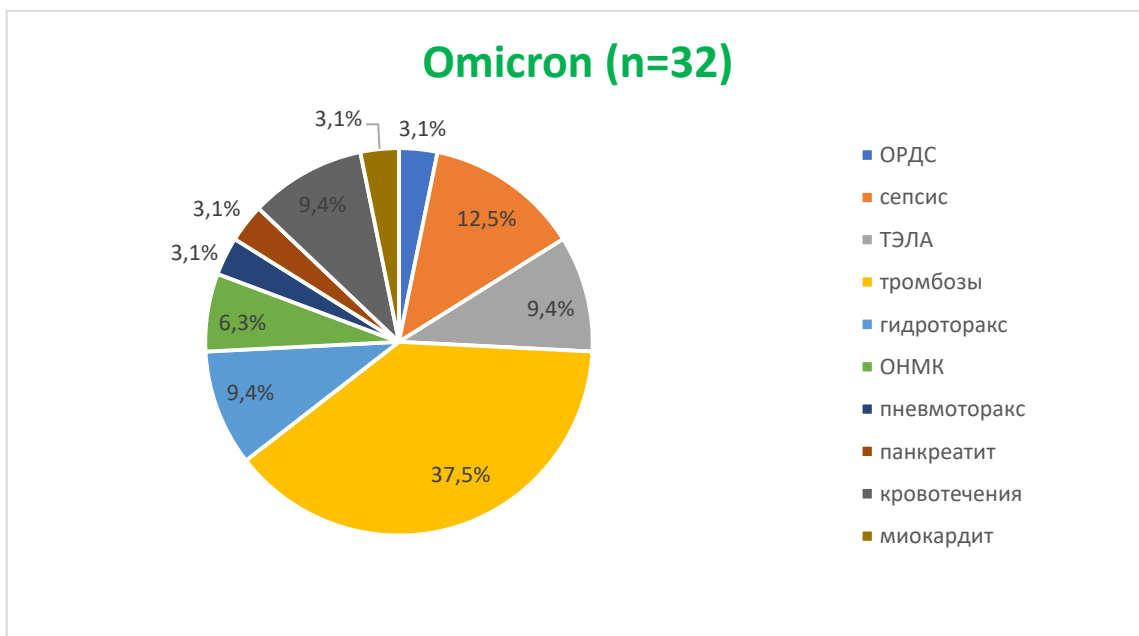
По данным КТ ОГК, выполненного при поступлении установлено, что у более четверти больных (в 27,2% случаев) выявлено интерстициальное поражение легких до 25% (КТ-1), в 9,3% - поражение легких до 50% (КТ-2), пневмонии вирусно-бактериального генеза - в 8,5% случаев и бронхолит – в 3,3% случаев. Тяжелые поражения легких – КТ -3 выявлены у 3 пациентов (в 2%) случаев и КТ - 4 лишь у одного пациента (в 0,7% случаев), рис.35.



**Рисунок 35. Поражение респираторного тракта у госпитализированных молодых пациентов с COVID-19 в период геноварианта Omicron.**

В динамике, в 6,6% случаев (n=10) отмечалось увеличение объема поражения легочной ткани, при этом у 8 пациентов (5,3%) отмечалось прогрессирование до КТ-3 и еще у двух пациентов (1,4%) - прогрессирование на более 75% до КТ-4.

В структуре осложнений, в 37,5% пациентов выявлены тромбозы различной локализации и в 12,5% - сепсис, рис.36.



**Рисунок 36. Структура осложнений у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 в период геноварианта Omicron.**

Так же в 19,2% случаев диагностированы различные хирургические заболевания, в структуре которых доминировали аппендицит (у 13 – 44,8%) и гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей различной локализации (у 12 – 41,4%).

В нашем исследовании в группе молодых пациентов с COVID-19 в период Omicron геноварианта летальность составила 7,3%, при этом летальность среди всех госпитализированных в стационар пациентов молодого возраста составила 3,5%.

Таким образом, на основании полученных данных установлено, что COVID-19 в период Omicron геноварианта у лиц молодого возраста характеризуется острым началом заболевания. Основными клиническими симптомами являются фебрильная лихорадка (в 79,5%), катаральные и диспепсические симптомы. В структуре катаральных симптомов так же отмечено увеличение доли пациентов с симптомами поражения верхних дыхательных путей (боль в горле -13,2%, ринорея – 5,9%). Отмечено увеличение пациентов с синкопальными состояниями (10,6%), послужившими показаниями для госпитализации. Отмечается снижение частоты развития тяжелых поражений легочной ткани. В структуре осложнений значимо чаще выявлены тромбозы различной локализации (37,5%) и сепсис (12,5%). В 19,2% случаев диагностированы различные хирургические заболевания, в структуре которых доминировали аппендицит (44,8%) и гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей различной локализации (41,4%).

### **3.4.1 Клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста с хирургической патологией и без хирургической патологии в период доминирования геноварианта Omicron**

Из 151 включенного в исследование пациента молодого возраста, госпитализированных в период геноварианта Omicron, у 29 (в 19,2% случаев) диагностированы различные хирургические заболевания. Был проведен сравнительный анализ в группах пациентов с хирургической патологией и без хирургической патологии. В гендерной структуре в группе пациентов с хирургической патологией статистически чаще ( $p < 0,001$ ) преобладали лица мужского пола (в 68,9% случаев), а в группе пациентов без хирургической патологии статистических различий нет.

Сопутствующая патология (ожирение, СД и АГ) были выявлены лишь в группе пациентов без хирургической патологии. В группе пациентов с хирургической патологией сопутствующая патология была только у 5 пациентов (в 17,2% случаев), при этом у 2 пациентов

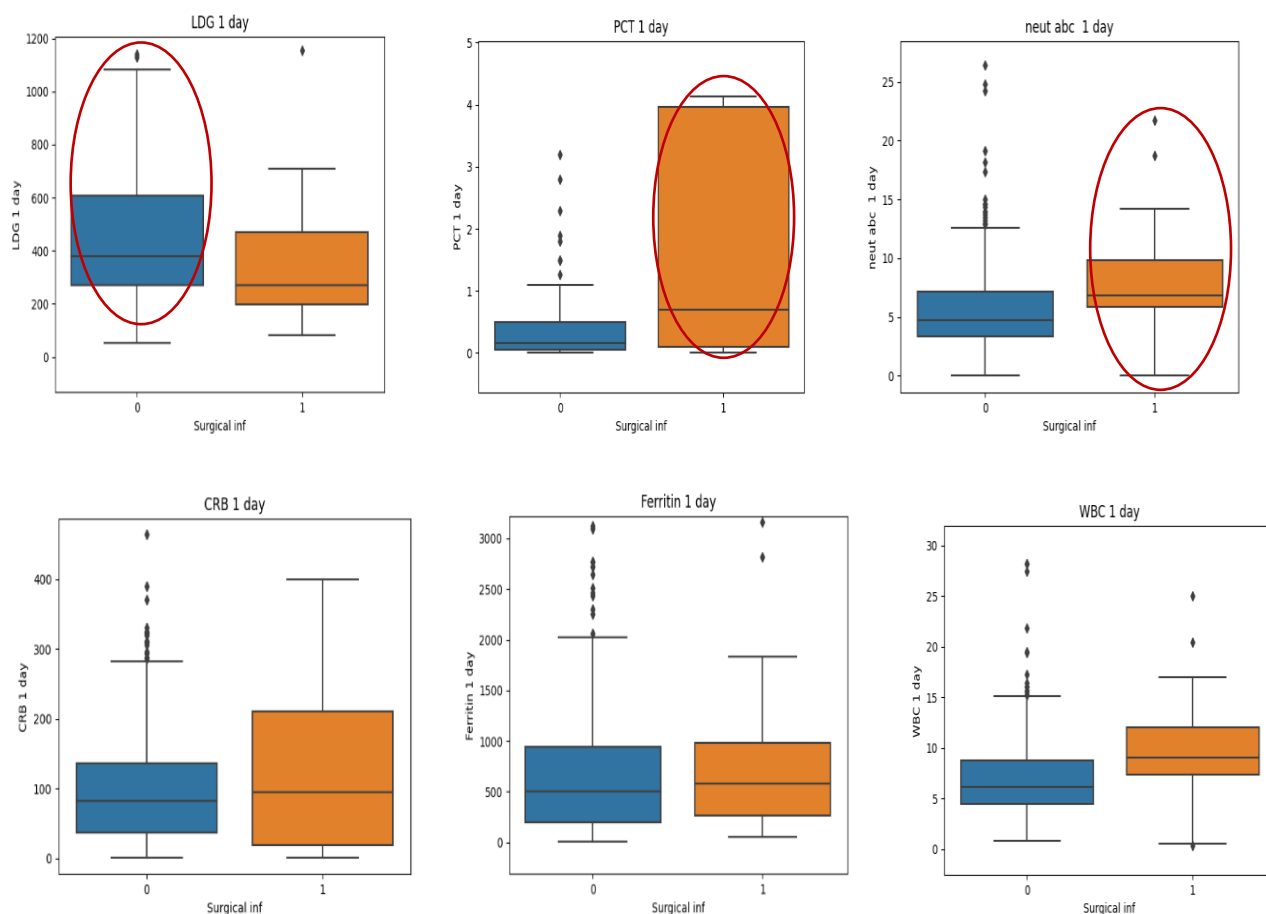
(6,9%) – онкогематологические заболевания и болезни ЖКТ (язвенный колит и желчнокаменная болезнь).

Сравнительный анализ клинических симптомов выявил, что в группе пациентов с хирургической патологией статистически чаще выявлена боль в животе ( $p < 0,001$ ), табл. 29.

**Таблица 29. Характеристика COVID-19 у лиц молодого возраста с хирургической и без хирургической патологии в период геноариаанта Omicron.**

<i>Симптом</i>	<i>Группа с хирургической патологией, n=29</i>	<i>Группа без хирургической патологии, n=122</i>	<i>Достоверность различий, p</i>
<b>Фебрильная лихорадка</b>	22 (75,9%)	97 (79,5%)	0,67
<b>Субфебрильная лихорадка</b>	7 (24,1%)	17 (13,9%)	0,18
<b>Сухой кашель</b>	12 (41,4%)	45 (36,9)	0,65
<b>Кашель с мокротой</b>	2 (6,9%)	21 (17,2%)	0,16
<b>Боль в горле</b>	3 (10,3%)	17 (13,9%)	0,61
<b>Боль в животе</b>	15 (51,7%)	10 (8,2%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Рвота</b>	6 (20,7%)	13 (10,7%)	0,14
<b>Диарея</b>	3 (10,3%)	6 (4,9%)	0,27
<b>Синкопе</b>	1 (3,4%)	15 (12,3%)	0,6

По результатам лабораторных методов исследования статистически значимые различия получены только по уровню прокальцитонина, нейтрофилов и ЛДГ. У пациентов с хирургической патологией были более высокая концентрация прокальцитонина и уровня нейтрофилов, рис.37



**Рисунок 37. Основные лабораторные показатели в группах пациентов молодого возраста с хирургической и без хирургической патологии.**

По данным КТ ОГК в группе с хирургической патологией у троих пациентов (10,3%) при поступлении диагностировано вирусное поражение легких до 25% (КТ-1). В динамике у двух пациентов отмечена отрицательная динамика до КТ-3 с летальным исходом.

В структуре хирургических заболеваний доминировали аппендицит (у 13 – 44,8%) и гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей различной локализации (у 12 – 41,4%). В единичных случаях диагностированы острый холецистит (у 2 – 6,9%), острый панкреатит (у 1 пациента – 3,4%) и эмпиема плевры (у 1 – 3,4%).

По результатам микробиологического исследования содержимого абсцесса – в 75% выявлен рост *Staphylococcus aureus*.

Таким образом, среди 151, включенных в исследование пациентов - 29 (19,2%) имели острую хирургическую патологию, потребовавшую экстренного оперативного вмешательства. При этом лишь у 3 (10,3%) пациентов присутствовало вирусное поражение легких до 25% и с отрицательной динамикой за период госпитализации у двух пациентов с летальным исходом. Представленные данные свидетельствуют об увеличении числа больных с хирургической патологией в период доминирования геноварианта Omicron и требует вирусологического



обследование для назначения своевременной противовирусной терапии всем пациентам с хирургической патологией, даже при отсутствии катаральных симптомов.

### ***Клинический пример №1.***

*Пациент, 41 год. ИБ 35497-20.*

*08.11.2020 г. доставлен БСМП в приемное отделение с жалобами на повышение температуры тела, частый сухой кашель, тяжесть в области грудной клетки, слабость.*

*Из анамнеза известно, что заболел остро 3 дня назад – повышение температуры тела до 38,5 С, появление сухого кашля. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал арбидол в течение 2 дней.*

*При поступлении состояние средней степени тяжести. Оценка по шкале NEWS-2 – 4 балла. В сознании. Температура тела 38С. Кожный покров физиологической окраски, тургор сохранен. ПЖК развита умеренно. Цианоз отсутствует. ЧДД 20 в минуту. SpO2 93% на атмосферном воздухе, на инсуффляции O2 с потоком 3 л/мин через носовые канюли SpO2 98% . АД 122/93 мм рт.ст. ЧСС 94 ударов в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.*

*При поступлении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».*

*По результатам лабораторных методов исследования выявлено: в КАК относительный нейтрофилез (80%) и лимфопения (15,5%); в б/х анализе крови - повышение активности ЛДГ – до 507,7 ЕД/л, АСТ- до 48 ЕД/л, повышение уровня СРБ – до 205,98 мг/л, ферритина – до 356,9 мкг/л. По данным коагулограммы – повышение уровня фибриногена – до 8,55 г/л.*

*Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.*

*По КТ ОГК – в различных отделах легких отмечены множественные отдельно расположенные и сливные субплевральные и перибронховаскулярные воспалительные инфильтраты по типу « матового стекла» средней плотности, неоднородной структуры с наличием разной степени выраженности ретикулярных изменений в толще. Объем поражения паренхимы правого легкого 40%, левого легкого 30%. КТ2.*

*На УЗИ вен нижних конечностей - данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей не выявлено.*

*По результатам дообследования выставлен клинический диагноз:*

*Основное заболевание: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ 2.*

Для дальнейшего лечения госпитализирован в отделение, где была назначена этиотропная (противовирусная) терапия фавипиравиром в дозировке 1800 мг 2 р/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2р/сут со 2 по 10 день, патогенетическая терапия ( ГКС-дексаметазон по 8 мг 2р/сутки; антикоагулянты – эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут подкожно) и симптоматическая (жаропонижающее – парацетамол) терапия.

На фоне терапии состояние с положительной лабораторно-инструментальной динамикой. По КТ ОГК в динамике от 08.02.2022 может соответствовать стадии обратного развития.

Динамика лабораторных показателей представлена в табл.30.

**Таблица 30. Основные гематологические показатели при поступлении и в динамике.**

Показатель	При поступлении	3 сут	5 сут	10 сут
<b>Клинический анализ крови</b>				
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	4,44	6,67	8,1	
Нейтрофилы, отн. %	80,0	88,7	79,5	
Лимфоциты, отн. %	15,5	8,2	11,5	
<b>Биохимический анализ крови</b>				
СРБ, мг/л	205,98	54,9	14	6,5
Ферритин, мкг/л	356,9	217,9	176,7	164,2
IL-6, пг/мл	4,6	3,2		
ЛДГ, ЕД/л	507,7	450,3		247,3
<b>Коагулограмма</b>				
Фибриноген, г/л	8,55			2,72
Д-димер, нг/мл	609			31762, 0

На 10 сутки стационарного лечения состояние с отрицательной динамикой. Пациент предъявлял жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке. По КТ ОГК – КТ-картина двусторонней массивной ТЭЛА. КТ-признаки пневмомедиастинума. Газ в мягких тканях шеи. По ЭХО-КГ – умеренная легочная гипертензия (СДЛА 35-40 мм рт.ст.). Лабораторно отмечено значимое повышение концентрации Д-димера до 31762. Для дальнейшего лечения пациент переведен в ОРИТ. Проведена коррекция антикоагулянтной терапии НФГ в болюсной дозе 7500 ЕД затем 18 ЕД/кг/час.

Состояние с положительной динамикой, ДН регрессировала. На 21 сутки стационарного лечения выписан на амбулаторное долечивание.

Таким образом, в данном клиническом примере показано развитие гиперкоагуляционного осложнения COVID-19 в виде массивной ТЭЛА в период циркуляции геноварианта Wuhan у пациента молодого возраста без отягощенного анамнеза.

## **Клинический пример №2.**

Пациент, 34 года. ИБ№ 58206-21.

14.06.2021 г. доставлен БСМП в приемное отделение. Жалобы при поступлении на повышение температуры тела до 38С, сухой кашель, общая слабость.

Из анамнеза заболевания: заболел остро 5 дней назад с повышения температуры тела до 38С, появления сухого кашля. За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно принимал амоксилав и клопидогрел.

По данным эпидемиологического анамнеза: вакцинацию от COVID-19, контакты с больными, выезд за пределы РФ в эндемичные районы отрицает. Хронических заболеваний нет.

При поступлении состояние средней степени тяжести. Оценка по шкале NEWS-2 – 2 балла. В сознании. Температура тела 37,2С. Кожный покров физиологической окраски, тургор сохранен. ПЖК развита умеренно. Цианоз отсутствует. ЧДД 20 в минуту. SpO2 99% на атмосферном воздухе. ЧСС 75 ударов в минуту. АД 110/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» проведено полное лабораторно-инструментальное обследование

По результатам лабораторных методов исследования выявлено: в КАК относительная лимфопения (10,9%); легкая тромбоцитопения ( $163 \times 10^9/\text{л}$ ).

В б/х анализе крови все показатели были в пределах референсных значений.

По данным коагулограммы – повышение концентрации фибриногена до 4,1 г/л.

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.

По КТ ОГК – КТ-признаков пневмонии не выявлено.

На УЗИ вен нижних конечностей - данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не выявлено.

По результатам дообследования выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов).

Для дальнейшего лечения госпитализирован в отделение, где была назначена этиотропная (противовирусная) терапия фавипиравиром в дозировке 1800 мг 2 р/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2р/сут со 2 по 10 день, патогенетическая терапия (антикоагулянты – эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут подкожно) и симптоматическая (жаропонижающее – парацетамол) терапия.

На 3 сутки лечения в стационаре сохранялась лихорадка до 38С, сухой навязчивый кашель и появилась одышка при физической нагрузке. Физикально – снижение SpO2 до 93% на атмосферном воздухе, начата инсуффляция O2 с потоком 3 л/мин через носовые канюли.

Выполнено КТ ОГК – отмечается отрицательная динамика в виде появления новых множественных участков уплотнения паренхимы по типу «матового стекла» неоднородной структуры с ретикулярными изменениями. Объем поражения каждого легкого до 15%. КТ-1, рис. 38.



**Рисунок 38. Объем поражения легких по данным КТ ОГК при поступлении.**

Лабораторно – отмечено повышение уровня СРБ до 120,0 г/л и ферритина до 767,2 нг/мл. В КАК лейкопения –  $3,7 \times 10^9$ /л, легкая тромбоцитопения -  $138 \times 10^9$ /л, табл.31.

По данным физикального и лабораторно-инструментального обследования назначена терапия генно-инженерными биологическими препаратами – олокизумаб в дозировке 64 мг однократно подкожно.

На 8 сутки состояние с выраженной отрицательной динамикой, снижение SpO2 до 86% на атмосферном воздухе.

Осмотрен реаниматологом, для дальнейшего лечения переведен в ОРИТ, проведена эскалация респираторной поддержки, начата ВПО и терапия ГКС (дексаметазон по 8 мг 2р/сут). В динамике по КТ ОГК – выраженная отрицательная динамика в виде увеличения объема поражения паренхимы каждого легкого до 85%. КТ-4, рис.39.

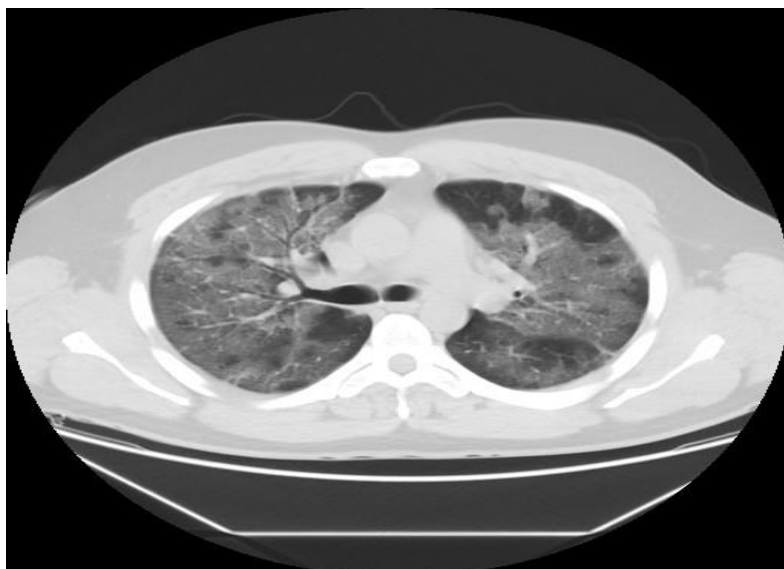


Рисунок 39. Объем поражения легких по данным КТ ОГК в динамике.

Таблица 31. Основные гематологические показатели при поступлении и в динамике.

Показатель	При поступлении	3 сут	5 сут	10 сут	14 сут
<b>Клинический анализ крови</b>					
Лейкоциты, $10^9/л$	4,2	3,7	3,2	7,6	8,9
Нейтрофилы, отн. %	78,8	76,0	74,0	91,0	77,0
Лимфоциты, отн. %	10,9	21,0	22,0	4,0	5,5
Тромбоциты, $10^9/л$	163,0	138,0	174,0	275,0	340,0
<b>Биохимический анализ крови</b>					
СРБ, мг/л	3,0	120,0 ↑	15,9	1,8	2,0
Ферритин, мкг/л		767,2		2326,0 ↑	1713,5
ЛДГ, ЕД/л	184,5			760,9	343,5
<b>Коагулограмма</b>					
Фибриноген, г/л	4,1			7,22	

На фоне терапии состояние с положительной лабораторно-инструментальной динамикой. Лабораторно отмечена нормализация уровня лейкоцитов, тромбоцитов по данным КАК и СРБ по данным б/х анализа крови, снижение уровня ферритина и активности ЛДГ, табл.

На 17 сутки стационарного лечения выписан для дальнейшего амбулаторного лечения.

В данном клиническом примере показано тяжелое течение коронавирусной инфекции у пациента молодого возраста без сопутствующей патологии в период циркуляции геноварианта Delta.

### **Клинический пример №3.**

Пациент, 38 лет. ИБ№ 14206-22.

03.02.2022г. доставлен в стационар БСМП с жалобами на повышение температуры тела, максимально до 39С, сухой кашель, эпизод потери сознания, общую слабость.

Из анамнеза известно, что болен в течение 2 суток. Заболел остро с повышения температуры тела до 39С, появления сухого кашля. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился. На следующие сутки эпизод потери сознания.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что вакцинирован от коронавирусной инфекции 3 месяца назад вакциной ГАМ-Ковид-ВАК.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести.

Оценка по шкале NEWS-2 – 0 баллов. В сознании. Температура тела 36.9С. Кожный покров физиологической окраски. В области 10-11 ребер справа гематома размером до 10 см, без нарушения целостности кожных покровов. Развитие ПЖК умеренно. Цианоз отсутствует. ЧДД 18 в минуту. SpO2 96% на атмосферном воздухе. АД 146/102 мм рт.ст. ЧСС 88 ударов в минуту. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул оформленный, регулярный. Мочеиспускание не нарушено. Моча светлая.

При поступлении осмотрен неврологом: менингеальной и очаговой симптоматики на момент осмотра не выявлено. Убедительных данных за острую неврологическую патологию не выявлено.

По результатам лабораторных методов исследования: в КАК – относительный лимфоцитоз до 38,2%. В б/х анализе крови умеренное повышение активности АСТ до 42 ЕД/л, АЛТ – до 44 ЕД/л, ЛДГ – до 472 ЕД/л, повышение уровня СРБ – до 8,2 мг/л. По данным коагулограммы – удлинение ПВ до 12,9 с.

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.

По КТ ОГК – КТ-признаков патологических изменений в легких не выявлено. Переломы 4,5,6,7 ребер справа.

На УЗИ вен нижних конечностей- данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен обеих нижних конечностей не выявлено. На УЗИ ОБП – ЭХО-признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

По результатам дообследования выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов).

Осложнение: Синкопе от 02.02.2022г.

*Конкурирующее заболевание: закрытый неосложненный перелом 4,5,6,7 ребер справа со смещением отломков. Ушиб грудной клетки справа от 02.02.2022г.*

*Пациент госпитализирован в отделение травматологии.*

*Назначена этиотропная (противовирусная) терапия – фавипиравир, патогенетическая (антикоагулянты) и симптоматическая (жаропонижающее) терапия. На фоне терапии с положительной динамикой. Длительность лихорадки составила – 4 дня, кашля- 6 дней. На 6 сутки стационарного лечения пациент выписан.*

Данный клинический пример иллюстрирует форму коронавирусной инфекции COVID-19 без поражения легочной ткани у пациента молодого возраста в период циркуляции геноварианта Omicron, при этом с развитием синкопального состояния и как следствие перелом ребер, что послужило поводом для госпитализации в стационар.

## ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С COVID-19

### 4.1 Анализ клинико – эпидемиологических данных в группах сравнения в зависимости от исхода COVID-19

Имеется недостаточно информации о роли коморбидной патологии и некоторых лабораторных параметров (лейко-/лимфопения, повышение уровня СРБ, ферритина, активности ЛДГ и повышение активности П-6) для прогноза тяжелого течения и летального исхода у больных молодого возраста с COVID-19. Выявление предикторов, влияющих на неблагоприятное течение COVID-19 у молодых больных позволит определить группы риска в данной возрастной категории для оказания им своевременной медицинской помощи.

Для отбора предикторов летального исхода COVID-19 все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы (рис. 42): в 1 группу вошли пациенты с благоприятным исходом, выписанные из стационара ( $n=379$ ), из них 255 (67,3%) мужчин и 124 (32,7%) женщины; во 2 группу включены пациенты с летальным исходом ( $n=71$ ), из них 25 (35,2%) женщин и 46 (64,8%) - мужчин. Статистически значимых различий по гендерному признаку в группах сравнения не установлено ( $p=0,682$ ), рис.40.

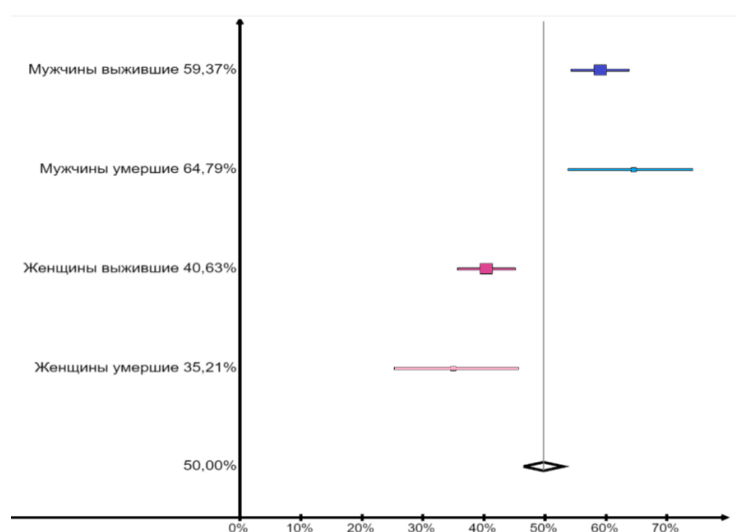
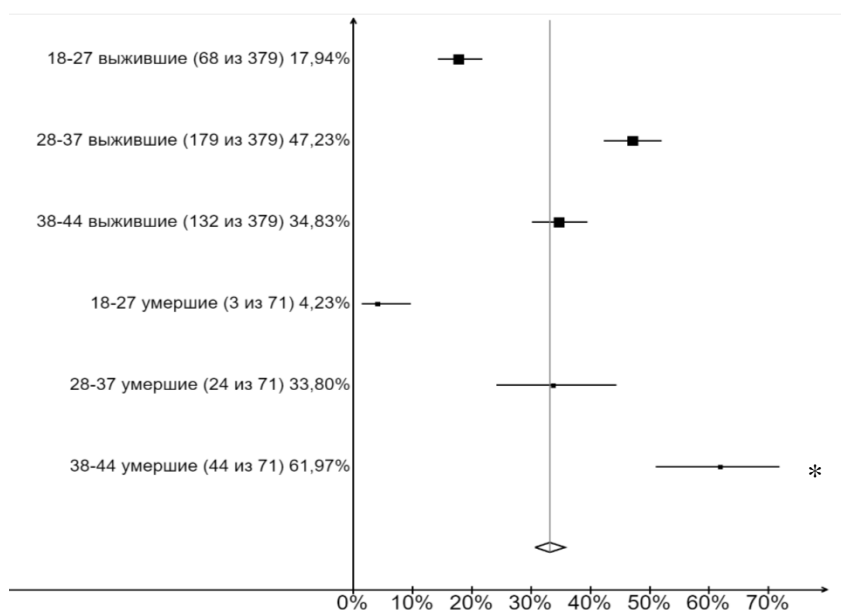


Рисунок 40. Гендерная структура в группах сравнения.

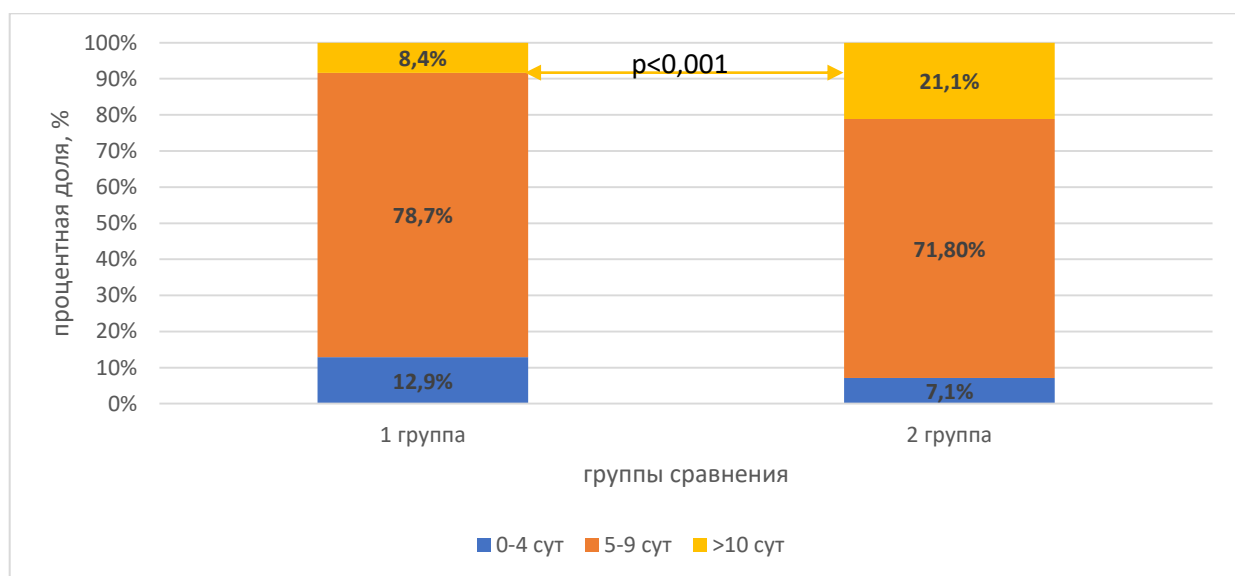


Медиана возраста больных в 1 группе была достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) и составила 35 лет (Q1-Q3: 30-40 лет) против 39 лет во 2 группе (Q1-Q3: 36-42 г.). В 1 группе преобладали пациенты в возрасте 27-38 лет в то время, как во 2 группе – от 38 до 44 лет. ( $p < 0,001$ ), рис.41.



**Рисунок 41. Возрастная структура в группах сравнения. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .**

Было установлено, что в 1 группе больные госпитализированы в более ранние сроки, а во 2 группе - в более поздние сроки, см. рис.42.



**Рисунок 42. Сроки госпитализации молодых пациентов в группах сравнения.**

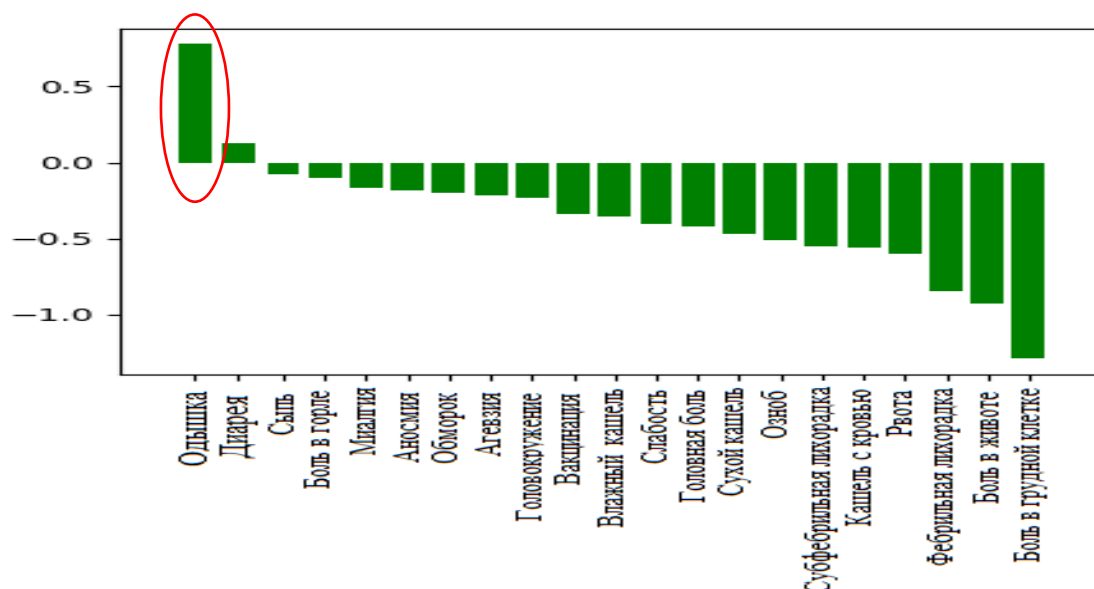
В обеих группах, заболевание характеризовалось ярко выраженной манифестацией симптомов: фебрильная лихорадка, слабость, сухой кашель и одышка. При анализе клинических симптомов получены достоверные данные по частоте лихорадочно-интоксикационного синдрома: фебрильная лихорадка, головная боль, одышка ( $p < 0,001$ ), слабость ( $p = 0,01$ ) и катарального синдрома: сухой кашель ( $p = 0,032$ ), см. табл. 31. При вычислении рисков летального исхода установлено, что риск выше при наличии у пациентов ДН (RR: 2,416; 95% ДИ: 1,478-3,951), табл.32.

**Таблица 32. Симптомы при поступлении в группах сравнения.**

<i>Показатель</i>	<i>Группы</i>	<i>Частота выявления</i>	<i>OR (95% ДИ)</i>	<i>p</i>
<b>Лихорадка фебрильная</b>	1 группа	346 (91,3%)	OR: 0,243; 95% ДИ:0,130-0,456 RR: 0,787; 95% ДИ: 0,678-0,913	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	51 (71,8%)		
<b>Головная боль</b>	1 группа	127 (33,5%)	OR: 0,279; 95% ДИ:0,109-0,715 RR: 0,321; 95% ДИ:0,133-0,772	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	5 (7,0%)		
<b>Слабость</b>	1 группа	232 (61,2%)	OR: 0,00; 95% ДИ:0,00 RR:0,449; 95% ДИ: 0,279-0,723	<b>0,01***</b>
	2 группа	55 (77,5%)		
<b>Кашель сухой</b>	1 группа	235 (62,1%)	OR: 0,576; 95% ДИ: 0,346-0,958 RR:0,630; 95% ДИ: 0,411-0,964	<b>0,032****</b>
	2 группа	34 (47,9%)		
<b>Одышка</b>	1 группа	187 (49,3%)	<b>OR: 2,81; 95% ДИ: 1,601-4,933</b> <b>RR: 2,416; 95% ДИ: 1,478-3,951</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	52 (73,2%)		

Примечание: \* достоверность различий,  $p < 0,001$ , \*\* достоверность различий,  $p = 0,003$ , \*\*\* достоверность различий,  $p = 0,005$ , \*\*\*\* достоверность различий,  $p = 0,002$ , \*\*\*\*\* достоверность различий,  $p = 0,032$

С помощью модели логистической регрессии для определения значимости клинических симптомов установлено, что наличие одышки в момент госпитализации значимо влияет на неблагоприятный исход болезни, см. рис.43.



**Рисунок 43. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от симптомов заболевания.**

В момент госпитализации у пациентов с летальным исходом достоверно чаще выявлена ДН со снижением SpO2 меньше 95%, табл. 33.

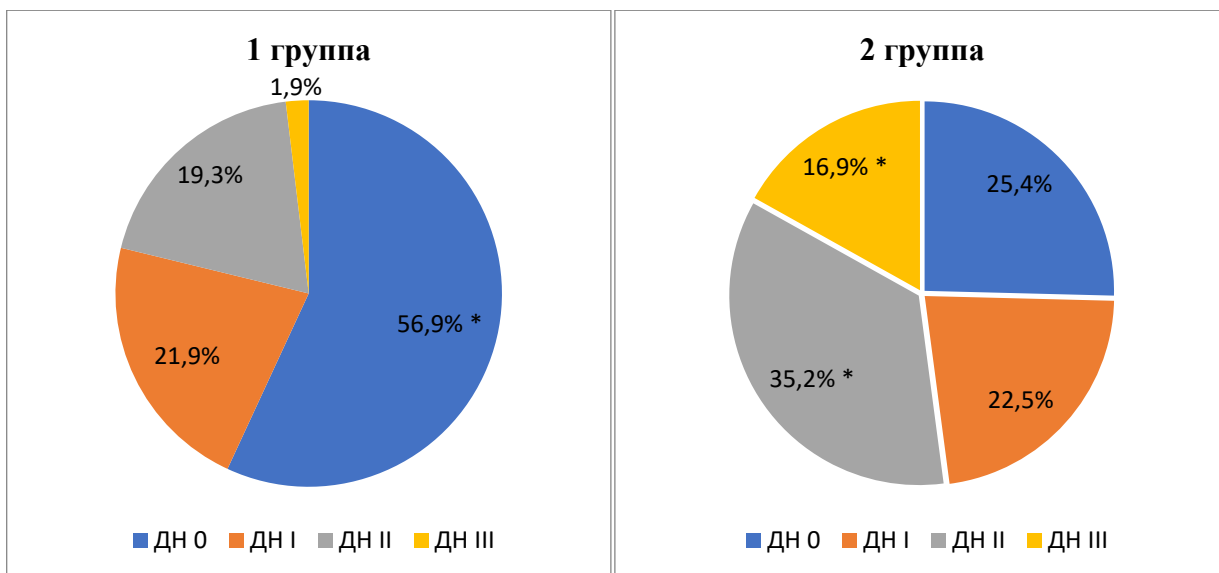
**Таблица 33. Физикальные данные при поступлении в группах сравнения.**

Показатель	Группы	Me	Q1-Q3	Достоверность различий, p
ЧСС	1 группа	92±16	90-94	<0,001*
	2 группа	98±21	93-103	
ЧДД	1 группа	21	19-24	<0,001*
	2 группа	24	22-28	
SpO2	1 группа	95	90-97	<0,001*
	2 группа	88	80-93	

Примечание: \* достоверность различий, p<0,001

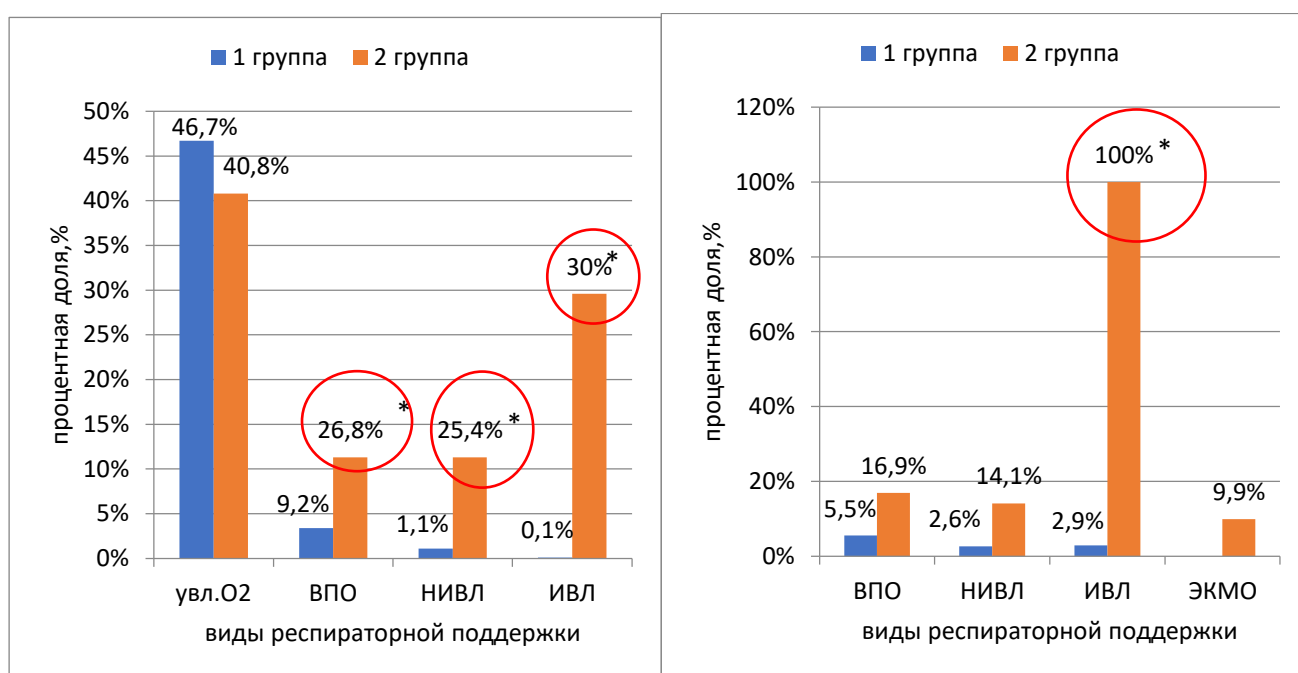
Структура ДН в группах сравнения представлена на рис. 46.

Наличие ДН у пациентов в сравниваемых группах требовало проведение респираторной поддержки. Пациентам 2 группы при поступлении чаще проводилась ВПО, НИВЛ и ИВЛ с эскалацией на ИВЛ в 100% случаев. (OR:10,809; 95%ДИ: 4,090-28,564, RR: 4,614; 95%ДИ: 3,040-7,003), p=0,02, рис.44.



**Рисунок 44. Структура ДН в группах сравнения. Примечание: \* различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$**

Виды респираторной поддержки при поступлении и в динамике представлены на рис.45.

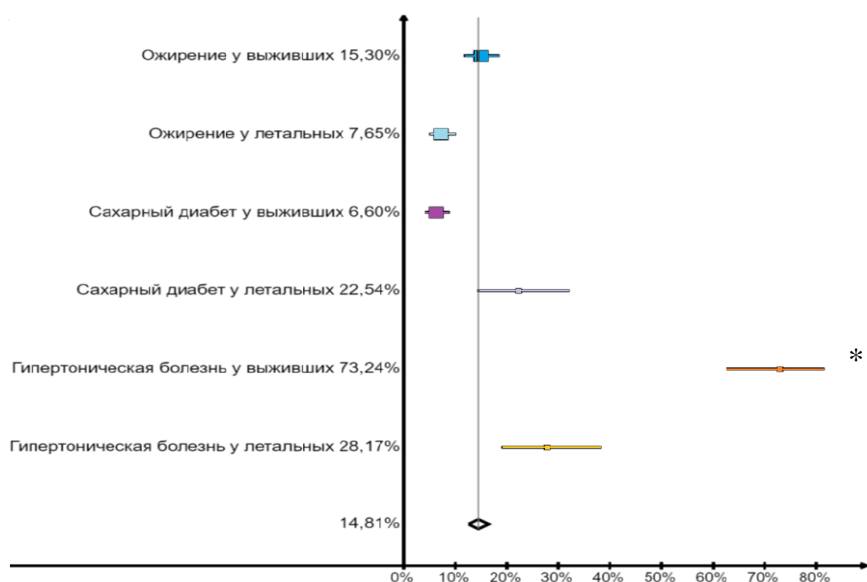


**Рисунок 45. Респираторная поддержка при поступлении (47А) и в динамике (47Б) в группах сравнения, Примечание: \* различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$**

Риск летального исхода значимо повышается при необходимости проведения ИВЛ в момент госпитализации (OR:79,170;95% ДИ:18,020-347,831, RR: 7,797; 95% ДИ: 5,838-10,414) ,  $p < 0,001$  .

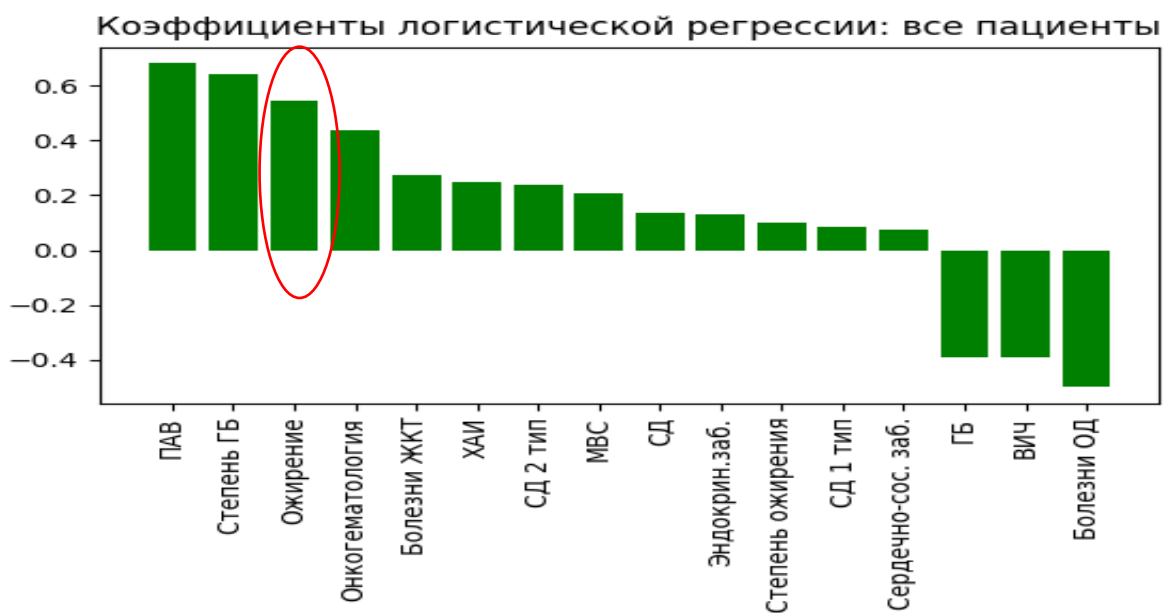
Из числа вакцинированных пациентов летальный исход зафиксирован лишь у 4 пациентов. Все пациенты с летальным исходом были вакцинированы вакциной ГАМ-Ковид-ВАК. Оценка влияния вакцинопрофилактики на исход заболевания показала, что у вакцинированных пациентов риск летального исхода ниже в 2,6 раза (RR: 2,577; 95% ДИ: 0,950-6,808).

В структуре сопутствующих заболеваний во 2 группе преобладали пациенты с ожирением (в 7,6% случаев), СД (в 22,5% случаев) и АГ (в 28,2% случаев). Расчет относительного риска выявил, что риск летального исхода выше у пациентов с полиморбидностью (RR: 2,990; 95% ДИ: 1,938-4,614), ожирением (ИМТ более 30кг/м<sup>2</sup>; 3,193; 95% ДИ: 2,126-4,797), онкогематологическими заболеваниями в анамнезе (RR:3,121; 95% ДИ: 1,825-5,337) и с нарушениями углеводного обмена (RR: 2,902; 95% ДИ:1,842-4,573), p<0,001, рис.46.



**Рисунок 46. Сопутствующая патология в группах сравнения. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы, p<0,001.**

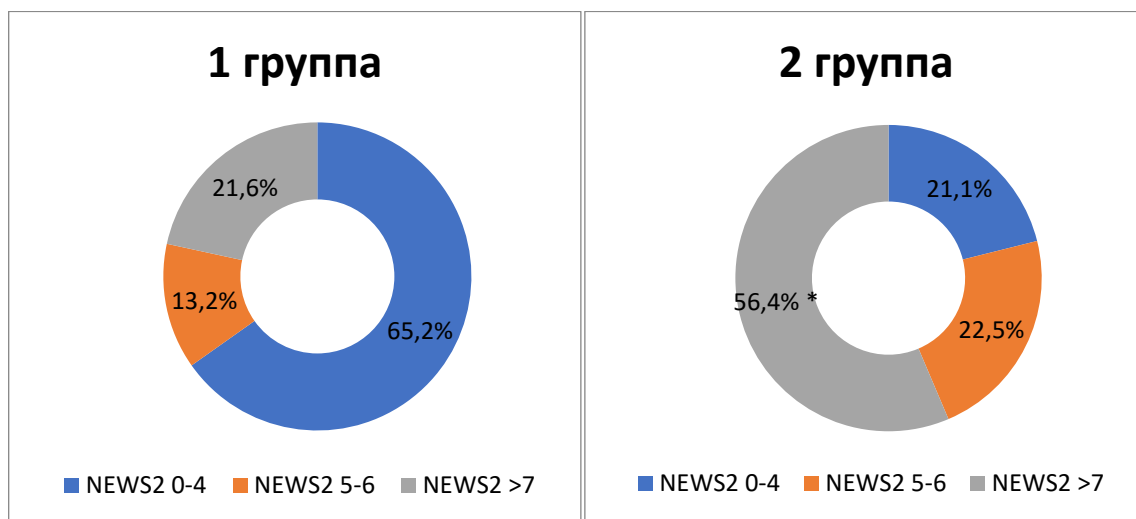
С помощью модели логистической регрессии установлено, что риск летального исхода выше у больных молодого возраста с COVID-19 с ожирением (ИМТ>30кг/м<sup>2</sup>), рис.47.



**Рисунок 47. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от сопутствующей коморбидной патологии.**

Все лица, употреблявшие ПАВ (n=4) были в группе пациентов с летальным исходом. Несмотря на высокий риск летального исхода значимость фактора «употребления ПАВ» требует более детального изучения на большей выборке, достоверность различий,  $p > 0,05$ .

Первичная оценка по шкале NEWS - 2 в 7 и более баллов увеличивает риск развития летального исхода заболевания более чем в 3 раза (RR - 3,469; 95% ДИ:2,2784-5,282), рис.48.



**Рисунок 48. Шкала NEWS2 в исследуемых группах. Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

#### 4.2 Анализ лабораторно-инструментальных данных и структура осложнений в зависимости от исхода COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста

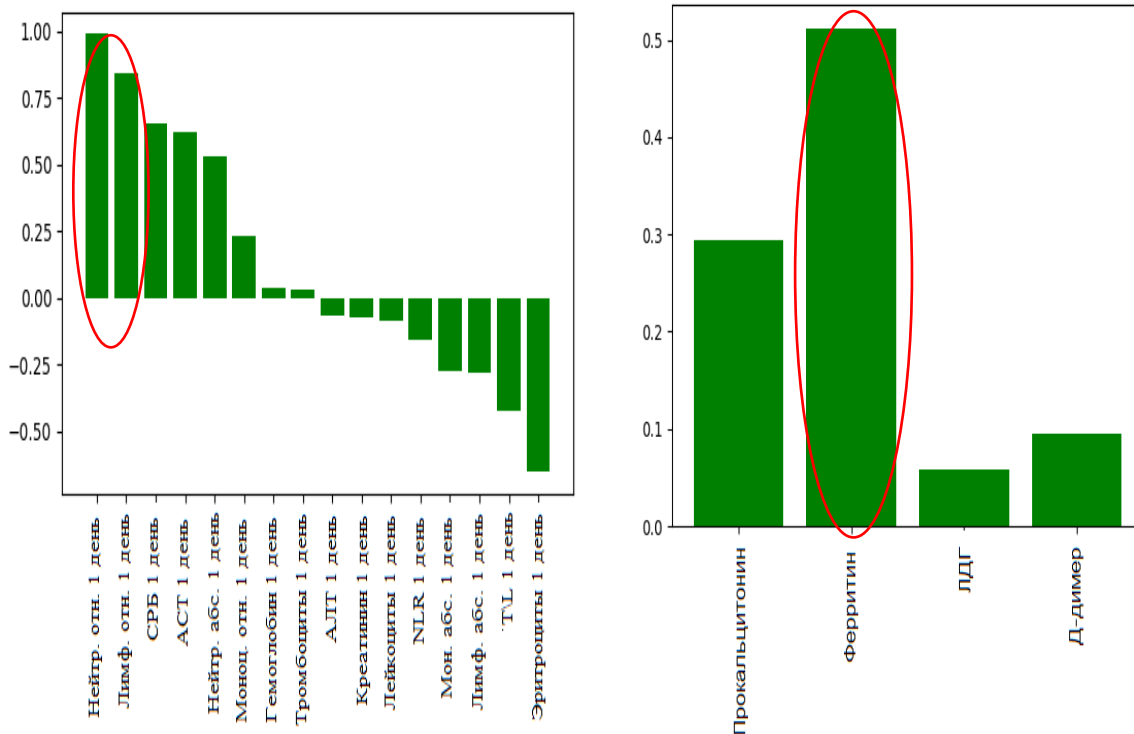
В группе пациентов с летальным исходом значимо чаще ( $p < 0,05$ ) выявлены лимфопения при более высоких значениях СРБ, ферритина, Д-димера и ЛДГ, табл. 34.

Таблица 34. Показатели гемограммы в группах сравнения.

Показатель	Группы	Me	Q1-Q3	Достоверность различий, p
Лимфоциты, %	1 группа	14	8-22	0,003**
	2 группа	10	7-17	
Моноциты, %	1 группа	6	4-9	<0,001*
	2 группа	5	3-6	
Тромбоциты, $10^9/л$	1 группа	199	162-255	0,039****
	2 группа	174	128-255	
СРБ	1 группа	78	30-133	<0,001*
	2 группа	130	71-231	
Ферритин	1 группа	469	182-853	<0,001*
	2 группа	661	420-1963	
ЛДГ	1 группа	347	237-548	<0,001*
	2 группа	538	391-908	
АСТ	1 группа	37	26-61	<0,001*
	2 группа	64	4-106	
АЛТ	1 группа	34	20-58	<0,001*
	2 группа	47	30-64	
Мочевина	1 группа	4	4-6	<0,001*
	2 группа	6	4-8	
Креатинин	1 группа	89	76-102	0,012*****
	2 группа	96	79-121	
Д-димер	1 группа	628	367-1132	<0,001*
	2 группа	1121	625-2753	

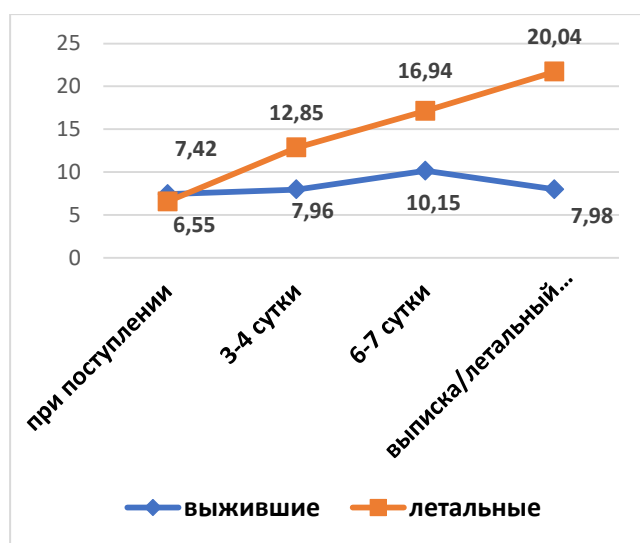
Примечание: \* достоверность различий,  $p < 0,001$ , \*\* достоверность различий,  $p = 0,003$ , \*\*\* достоверность различий,  $p = 0,039$ , \*\*\*\* достоверность различий,  $p = 0,012$

Значимые лабораторные показатели определены с использованием модели логистической регрессии и установлено, что нейтрофилез, лимфопения и повышение уровня ферритина в момент госпитализации являются независимыми факторами риска летального исхода, рис. 49.

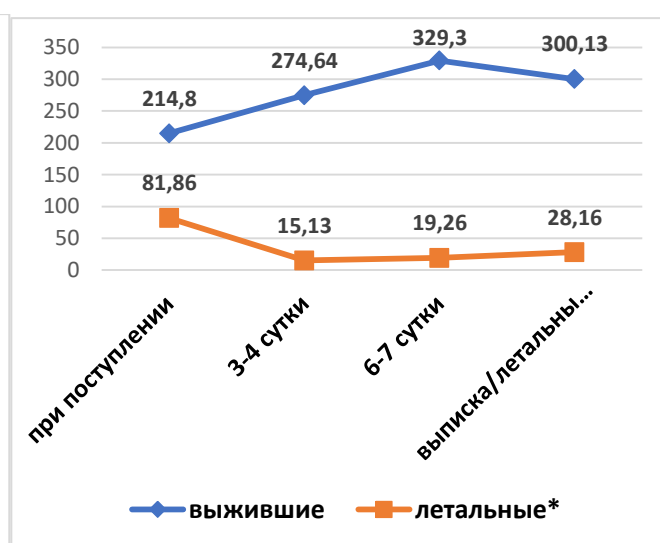


**Рисунок 49. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных факторов.**

Показатели гемограммы в динамике отличались в зависимости от исхода COVID-19. Сравнительный анализ в динамике выявил значимое повышение уровня лейкоцитов при снижении уровня тромбоцитов и лимфоцитов у пациентов с летальным исходом ( $p < 0,001$ ), рис.50-57.



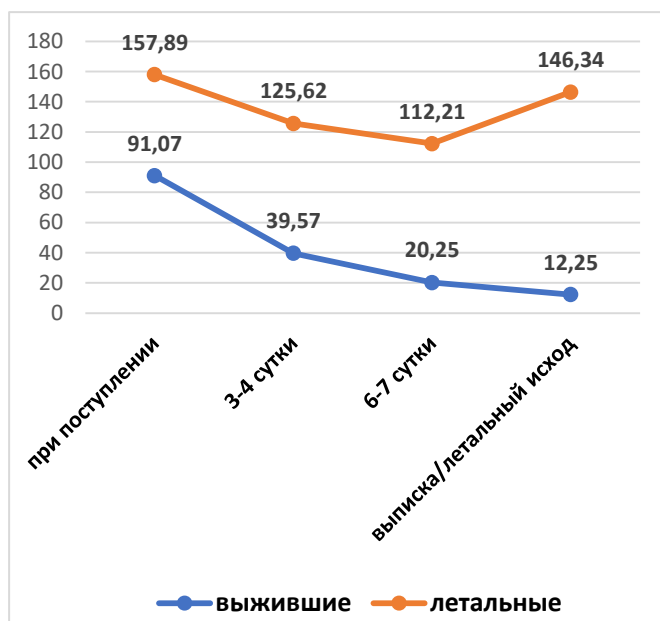
**Рисунок 50. Динамика уровня лейкоцитов в КАК у выписанных и летальных .**



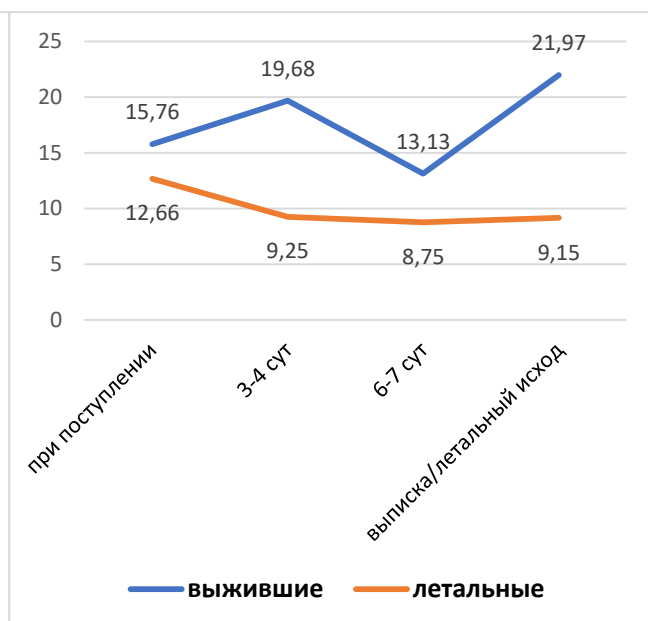
**Рисунок 51. Динамика уровня тромбоцитов в КАК у выписанных и летальных.**



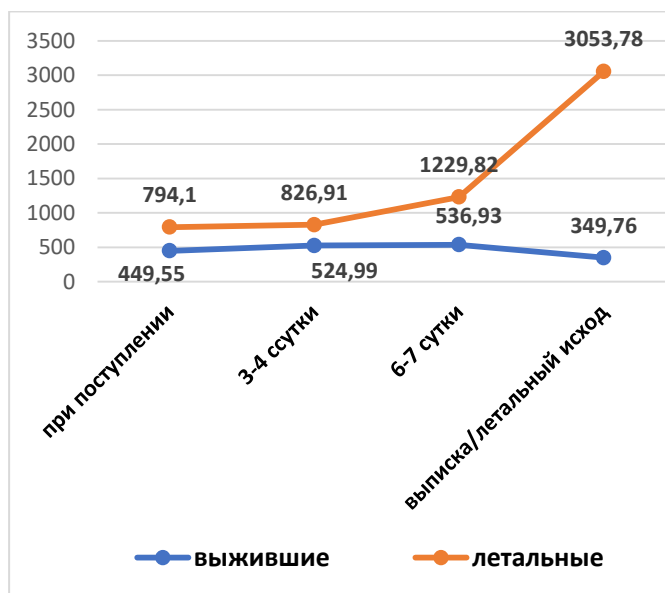
Отмечается тенденция к повышению активности ЛДГ, уровня СРБ, ферритина, прокальцитонина и Д-димера на весь период стационарного лечения у пациентов с летальным исходом, рис. 53-58.



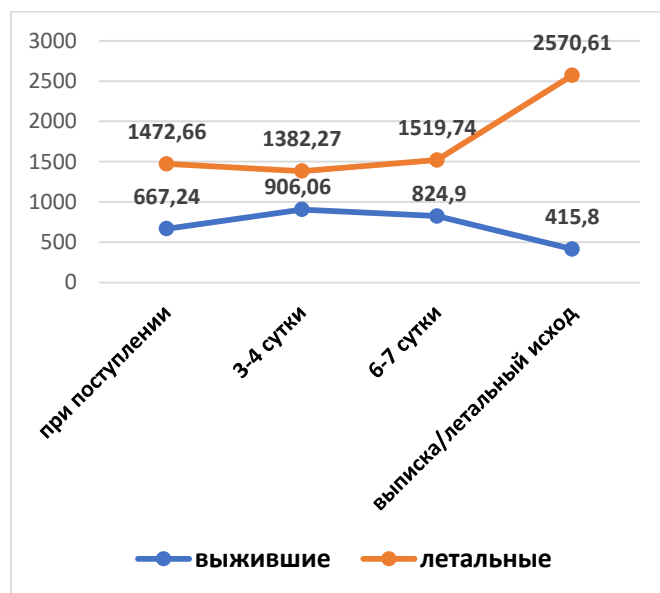
**Рисунок 52.** Динамика уровня СРБ в группе выписанных и летальных пациентов.



**Рисунок 53.** Динамика уровня лимфоцитов в группе выписанных и летальных пациентов.



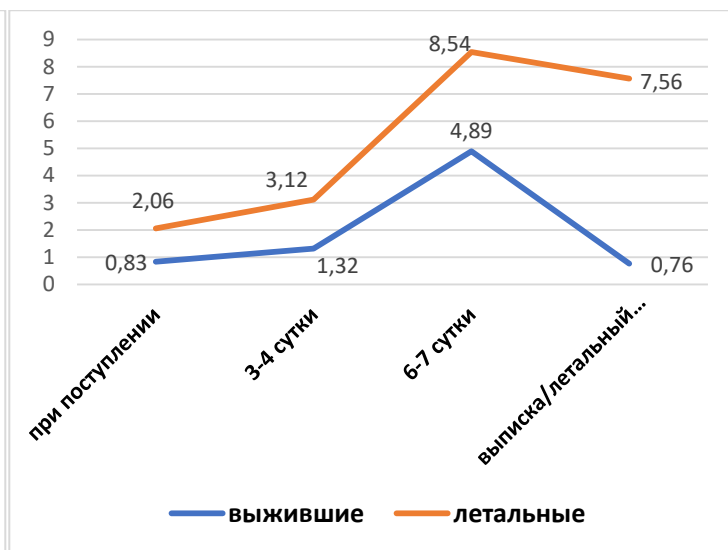
**Рисунок 54.** Динамика активности ЛДГ в группе выписанных и летальных пациентов.



**Рисунок 55.** Динамика уровня ферритина в группе выписанных и летальных пациентов.

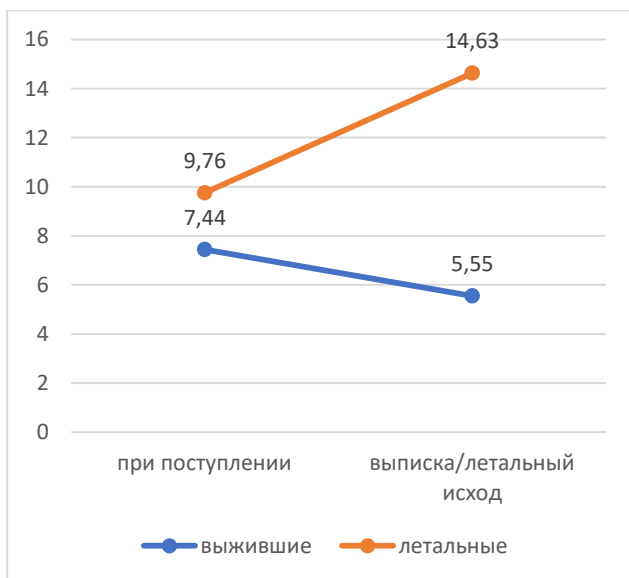


**Рисунок 56.** Динамика уровня Д-димера у выписанных и летальных пациентов.

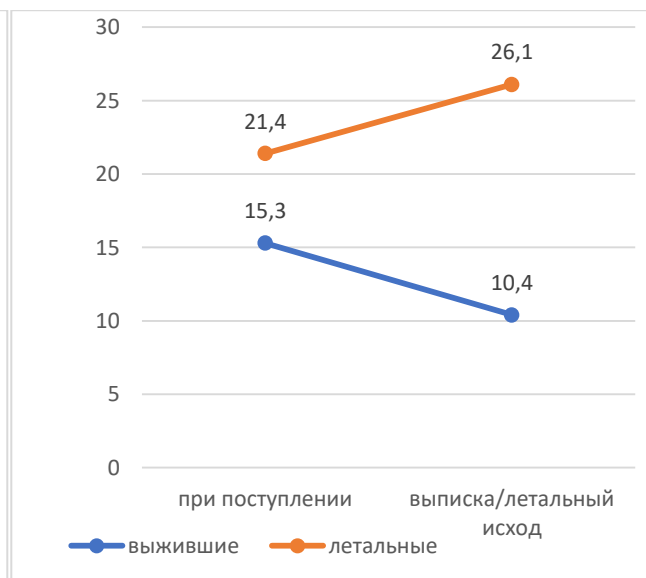


**Рисунок 57.** Динамика уровня прокальцитонина у выписанных и летальных пациентов

При подсчете интегральных гематологических[ индексов в момент госпитализации в группах сравнения достоверные данные ( $p < 0,001$ ) получены только по уровню соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) и соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ). В динамике в группе пациентов с летальным исходом установлено значимое нарастание ( $p < 0,001$ ) этих индексов, рис. 58-59.

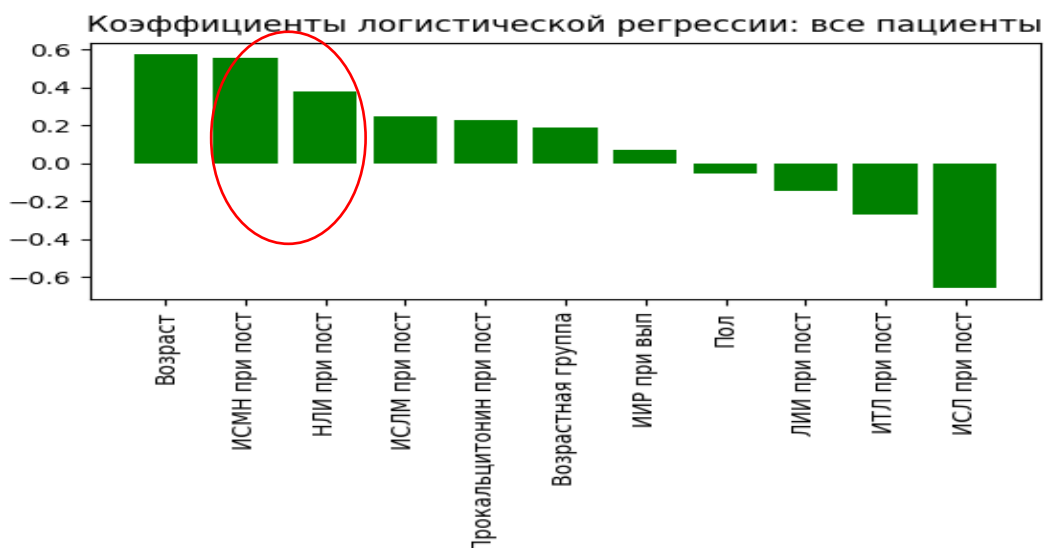


**Рисунок 58.** Динамика индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам в группе выписанных и летальных пациентов.



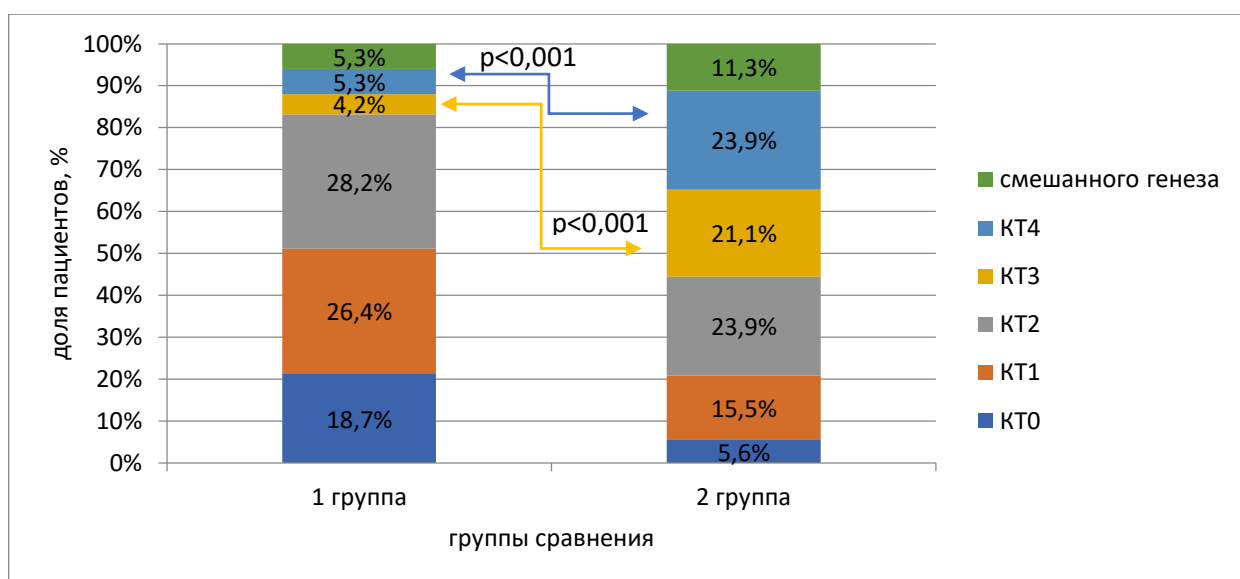
**Рисунок 59.** Динамика индекса соотношения нейтрофилов к моноцитам в группе выписанных и летальных пациентов.

При оценке интегральных гематологических индексов с использованием модели логистической регрессии установлено, что повышение уровня соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСМН) и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) так же являются независимым фактором риска летального исхода, рис.60.



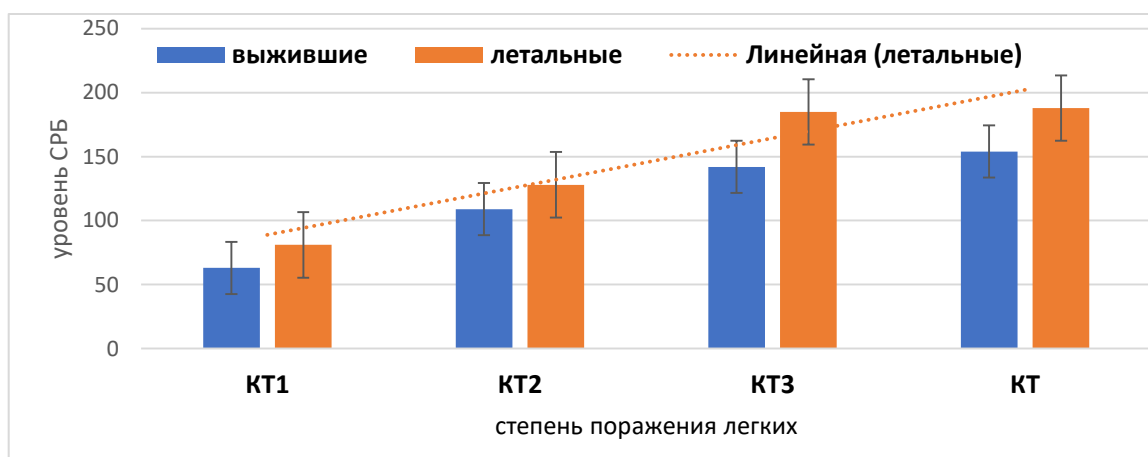
**Рисунок 60. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных факторов.**

Анализ данных КТ ОГК выявил значимое увеличение ( $p < 0,001$ ) доли пациентов с субтотальным (КТ-3) и тотальным поражением легочной ткани (КТ-4) у пациентов с летальным исходом в момент госпитализации, рис.61.

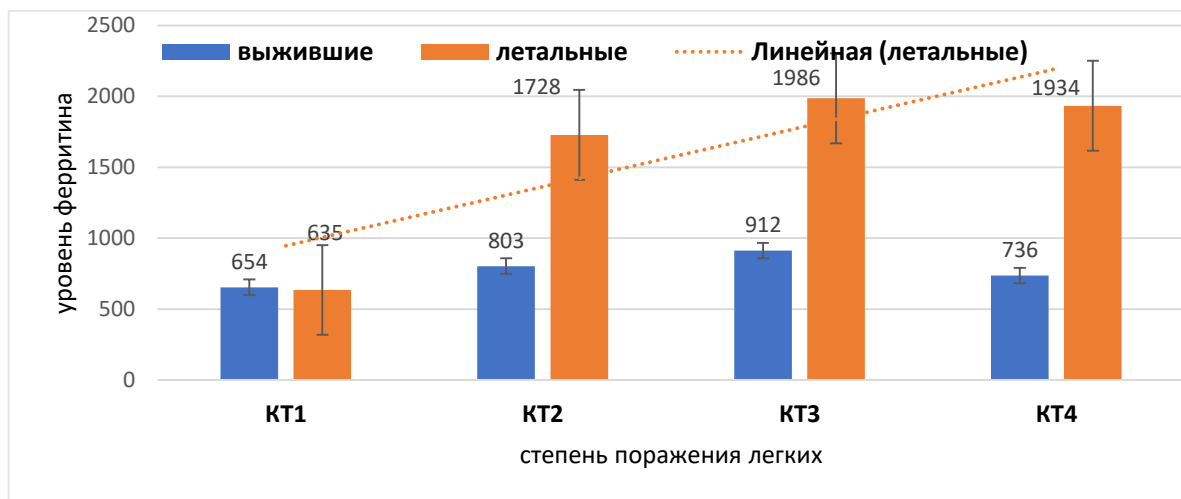


**Рисунок 61. Данные КТ ОГК при поступлении у выживших и летальных пациентов. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .**

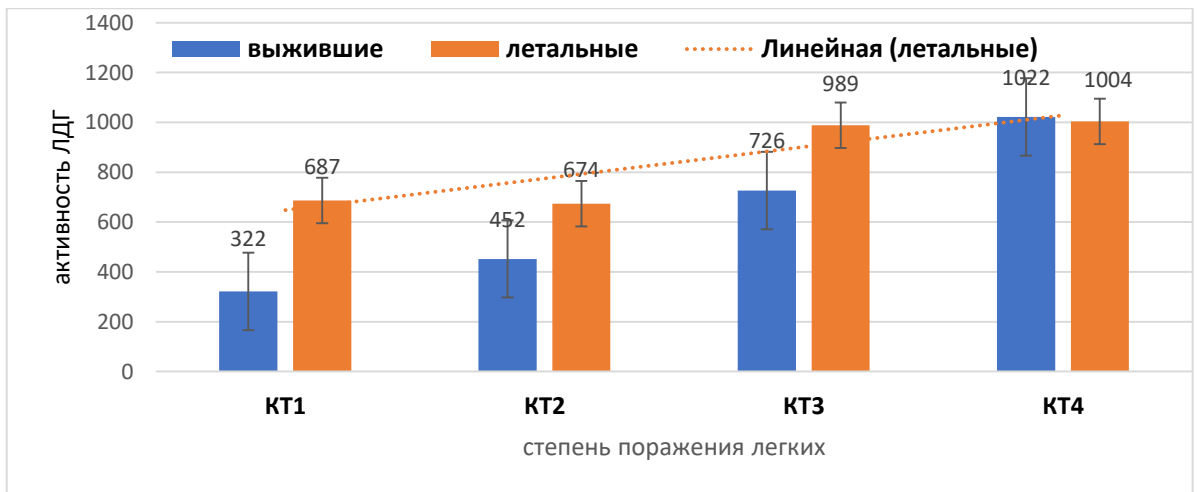
Проанализирована динамика значимых гематологических показателей (СРБ, ЛДГ, ферритин, Д-димер, прокальцитонин, нейтрофилов) в зависимости от степени поражения легочной ткани и исхода заболевания. По результатам полученных данных отмечена тенденция к увеличению СРБ, ферритина и ЛДГ при увеличении объема поражения легочной ткани. При этом у пациентов с летальным исходом выявлено лишь значимое увеличение уровня ферритина с увеличением объема поражения легочной паренхимы. Полученные данные представлены на рисунках 62-66.



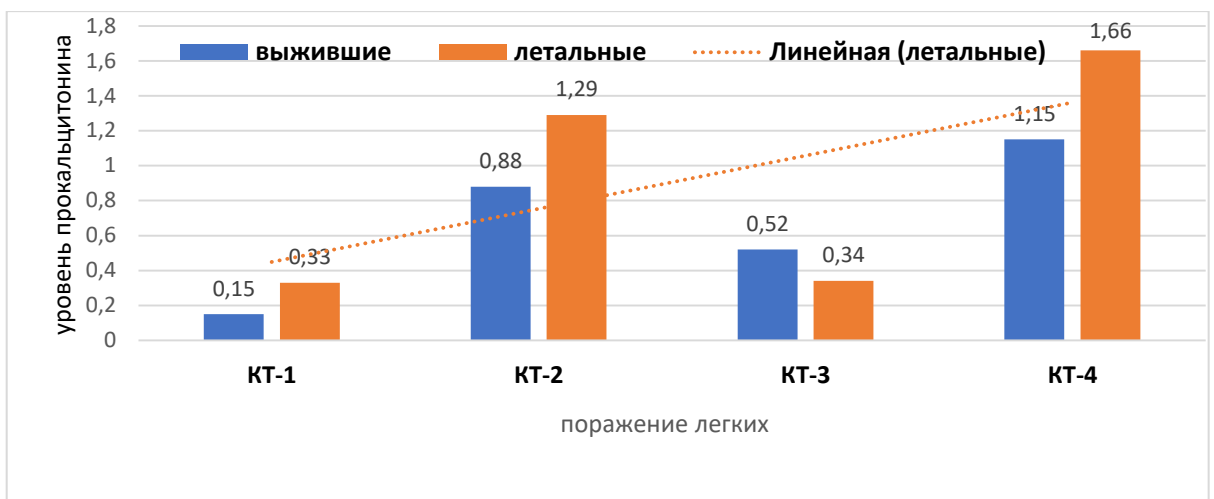
**Рисунок 62.** Динамика уровня СРБ в зависимости от степени поражения легких и исхода заболевания.



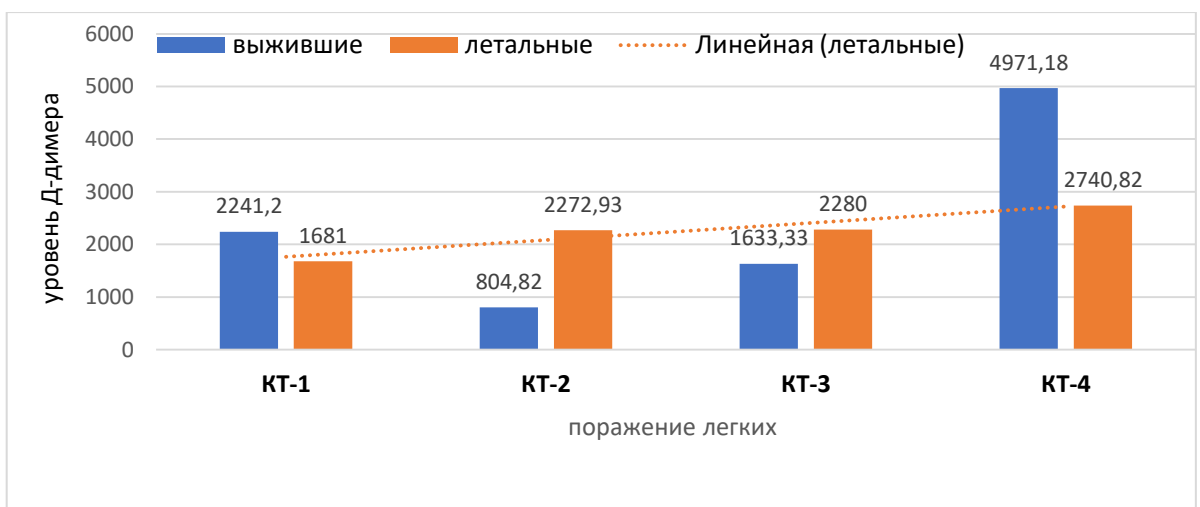
**Рисунок 63.** Динамика уровня ферритина в зависимости от степени поражения легких и исхода заболевания.



**Рисунок 64.** Динамика активности ЛДГ в зависимости от степени поражения легких и исхода заболевания.



**Рисунок 65.** Динамика уровня прокальцитонина в зависимости от степени поражения легких и исхода заболевания.



**Рисунок 66.** Динамика уровня Д-димера в зависимости от степени поражения легких и исхода заболевания.

Корреляционный анализ получил сильную положительную корреляция ( $r_{xy} = 0,9$ ) уровня ферритина с объемом поражения легочной ткани более 50%. у пациентов с летальным исходом.

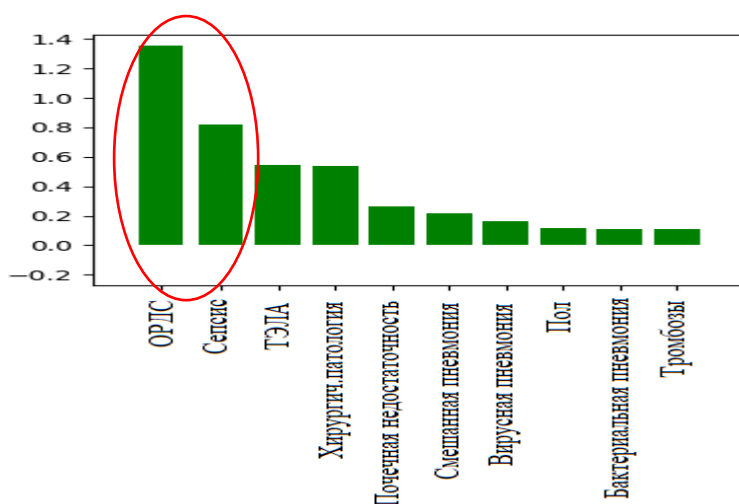
Факторами риска развития летального исхода являются так же и осложнения COVID-19 у лиц молодого возраста, в структуре которых достоверно чаще выявлены сепсис, ОРДС. Риск летального исхода значимо выше при развитии ОРДС (RR:12,207; 95% ДИ: 8,315-17,921) и сепсиса (RR:9,248; 95% ДИ: 6,930-12,342), табл.35.

**Таблица 35. Структура осложнений в исследуемых группах.**

<i>Показатель</i>	<i>Группы</i>	<i>Частота выявления</i>	<i>OR (95% ДИ)</i>	<i>p</i>
<b>ОРДС</b>	1 группа	6 (1,6%)	<b>OR:101,309;95% ДИ: 39,647-258,873 RR:12,207; 95% ДИ: 8,315-17,921</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	44 (62%)		
<b>ТЭЛА</b>	1 группа	3 (0,8%)	OR: 25,492; 95% ДИ: 6,985-93,032 RR: 5,898; 95% ДИ:4,170-8,344	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	12 (16,9%)		
<b>тромбозы</b>	1 группа	12 (3,2%)	OR: 6,220; 95% ДИ:2,669-14,496 RR: 3,610; 95% ДИ: 2,268-5,747	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	12 (16,9%)		
<b>сепсис</b>	1 группа	1 (0,3%)	<b>OR:231,955;95%ДИ:30,763-1748,961 RR:9,248; 95% ДИ: 6,930-12,342</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	27 (38%)		
<b>миокардит</b>	1 группа	1 (0,3%)	OR: 22,567; 95% ДИ:2,484-205,037 RR: 5,313; 95% ДИ: 3,253-8,679	<b>0,003**</b>
	2 группа	4 (5,6%)		
<b>ОПН</b>	1 группа	5 (1,3%)	OR: 18,372; 95% ДИ: 6,375-52,948 RR: 5,572; 95% ДИ: 3,881-7,998	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	14 (19,7)		
<b>панкреатит</b>	1 группа	2 (0,5%)	OR: 11,254; 95% ДИ:2,021-62,670 RR: 4,418; 95% ДИ: 2,407-8,109	<b>0,007***</b>
	2 группа	4 (5,6%)		
<b>гидроторакс</b>	1 группа	5 (1,3%)	OR: 4,466; 95% ДИ:1,169-17,059 RR: 2,925; 95% ДИ: 1,364-6,274	<b>0,038****</b>
	2 группа	4 (5,6%)		
<b>пневмоторакс/ пневмомедиастинум</b>	1 группа	3 (0,8%)	OR: 13,708; 95% ДИ:3,455-54,394 RR: 4,813; 95% ДИ: 3,024-7,659	<b>&lt;0,001*</b>
	2 группа	7 (9,9%)		

Примечание: \* достоверность различий,  $p < 0,001$ , \*\* достоверность различий,  $p = 0,003$ , \*\*\* достоверность различий,  $p = 0,007$ , \*\*\*\* достоверность различий,  $p = 0,038$

Анализ логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от наличия осложнений показал, что развитие ОРДС и сепсиса увеличивало риск летального исхода, рис.67.



**Рисунок 67. Модель логистической регрессии прогнозирования летального исхода в зависимости от наличия осложнений.**

Корреляционный анализ так же выявил сильную положительную корреляцию ( $r=0,9$ ) ОРДС и сепсиса с риском развития летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов молодого возраста.

На основании проведенного анализа анамнестических, объективных и лабораторно-инструментальных данных госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID-19 во все периоды пандемии можно составить определенный портрет пациента с высоким риском летального исхода - это молодой пациент в возрасте от 38 до 44 лет с отягощенным онкогематологическим анамнезом, с метаболическим синдромом (ожирение) и полиморбидностью, с жалобами на одышку и наличием ДН III ст., оценкой по шкале NEWS-2 в 7 и более баллов в момент госпитализации.

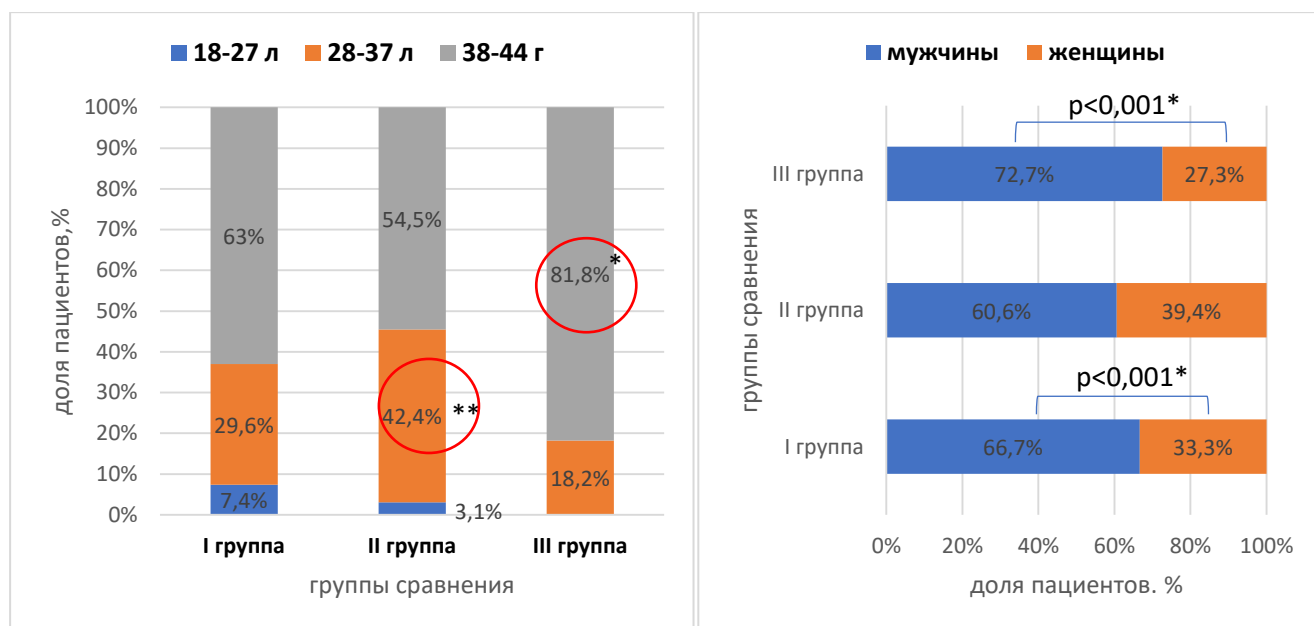
Независимым лабораторными факторами риска летального исхода по модели логистической регрессии являются нейтрофилез, лимфопения, повышение уровня ферритина, а также индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. Выявлено значимое повышение уровня ферритина с увеличением объема поражения легочной паренхимы у пациентов с летальным исходом и сильная положительная корреляция ( $r=0,9$ ) уровня ферритина с поражением легочной ткани более 50% (КТ-3, КТ-4).

Оценка влияния вакцинопрофилактики на исход заболевания показала, что у вакцинированных пациентов риск летального исхода ниже в 2,6 раза (RR: 2,577; 95% ДИ: 0,950-6,808). Риск летального исхода значимо выше при развитии ОРДС и сепсиса по данным логистического анализа и оценки факторов риска. Сильная положительная корреляция ( $r=0,9$ ) летального исхода COVID-19 у лиц молодого возраста выявлена так же с развитием ОРДС и сепсиса.

### 4.3. Определение предикторов летального исхода у больных молодого возраста с COVID-19 в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2

Проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с летальным исходом в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2. В группе наблюдения (госпитализированные пациенты молодого возраста  $n=450$ ) летальность в период циркуляции геноварианта Wuhan (I группа  $n=149$ ) составила 18,1% ( $n=27$ ), в период циркуляции геноварианта Delta (II группа  $n=151$ ) – 22% ( $n=33$ ) и в период геноварианта Omicron (III группа  $n=150$ ) – 7,3% ( $n=11$ ).

Средний возраст пациентов был значимо выше в III группе и составил  $40\pm 4,04$  лет (в I группе –  $37,9\pm 5,7$  лет; во II группе –  $37,7\pm 4,7$ ). В возрастной структуре в период геноварианта Omicron достоверно чаще ( $p<0,001$ ) преобладали пациенты в возрасте от 38 до 44 лет, а в период геноварианта Delta отмечено увеличение ( $p=0,02$ ) пациентов в возрасте от 28 до 37 лет. В группе пациентов с летальным исходом в I и III группах достоверно чаще ( $p<0,001$ ) преобладали лица мужского пола, рис.68.



**Рисунок 68. Возрастная и гендерная структура летальных пациентов в группах сравнения в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы,  $p<0,001$ , \*\* -  $p=0,02$ .**

Учитывая основные клиничко-лабораторные особенности в момент госпитализации в разные периоды пандемии на модели логистической регрессии установлено, что во всех группах сравнения одышка в момент госпитализации явилась независимым фактором высокого риска летального исхода в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2, рис. 69-71.



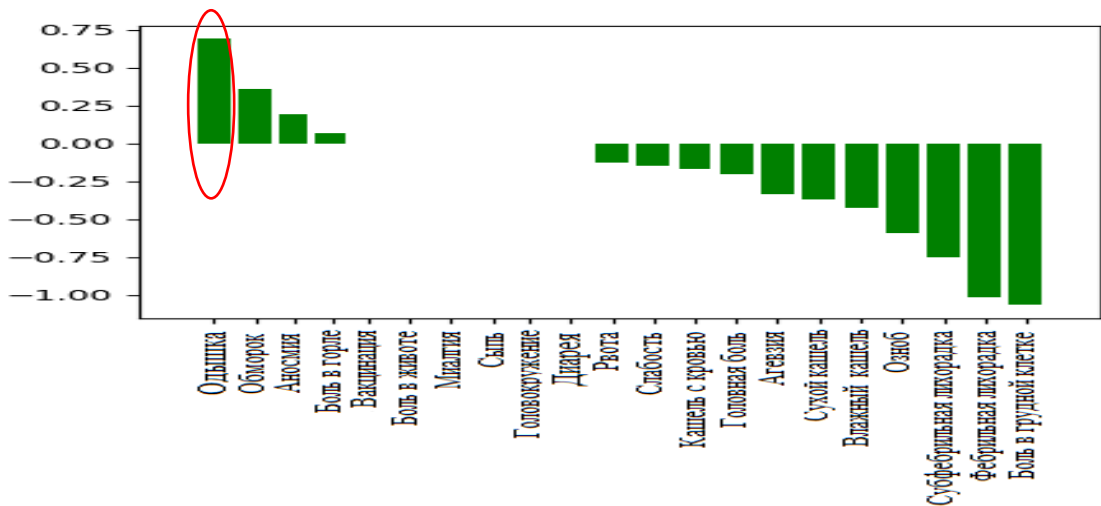


Рисунок 69. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от симптомов заболевания у пациентов в период циркуляции штамма Wuhan.

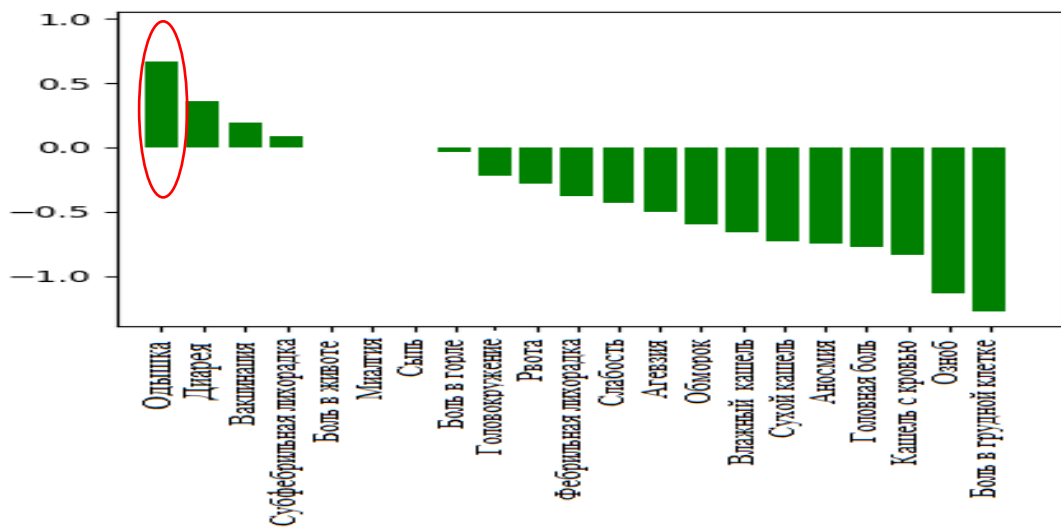
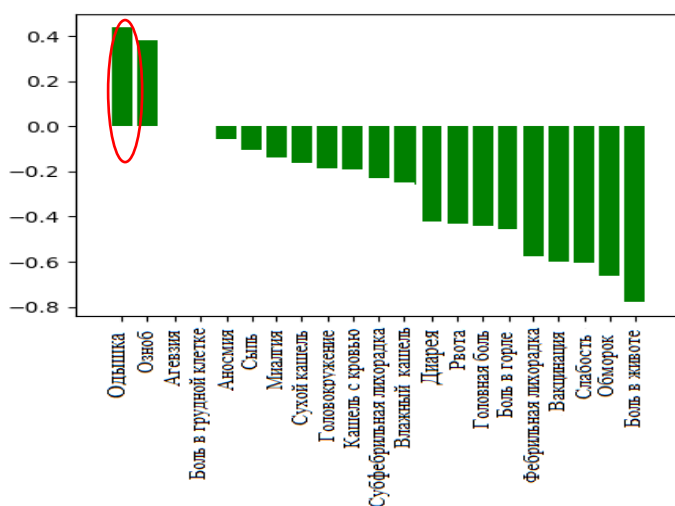


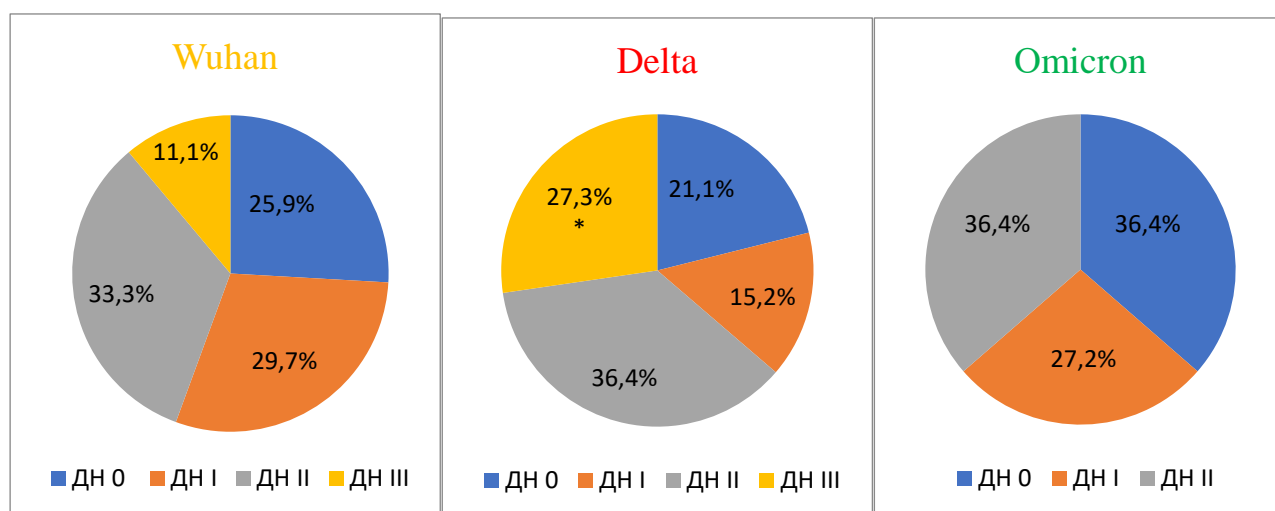
Рисунок 70. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от симптомов заболевания у пациентов в период циркуляции штамма Delta.



**Рисунок 71. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от симптомов заболевания у пациентов в период циркуляции штамма Omicron.**

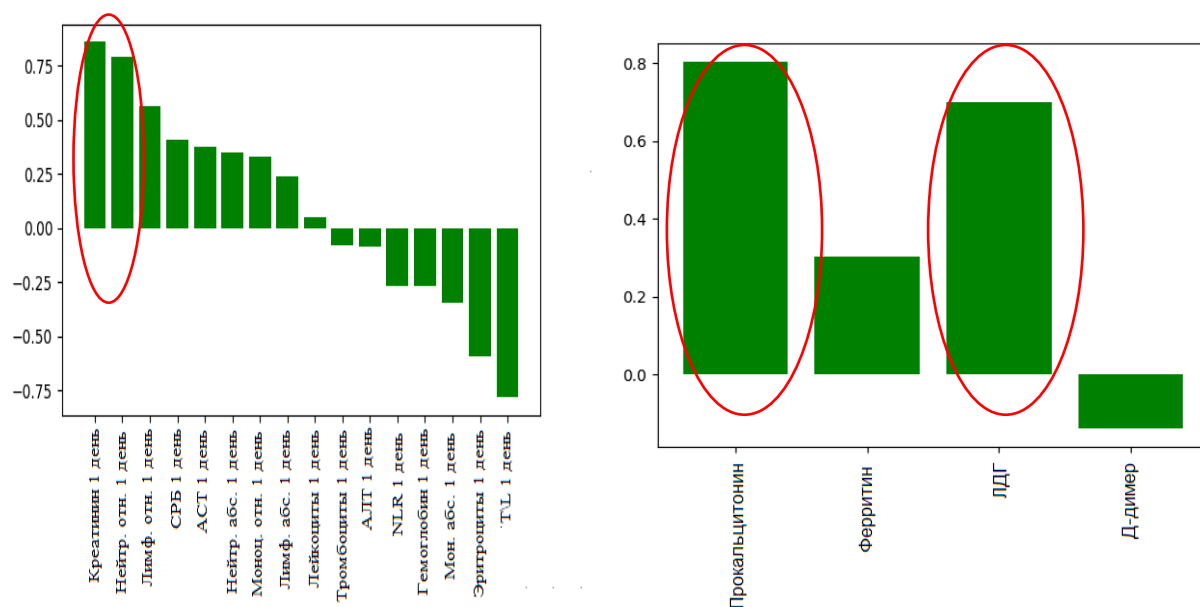
В структуре сопутствующей патологии у пациентов молодого возраста с летальным исходом в ранние периоды пандемии (в I и II группах) значительно чаще преобладали ожирение, а в последний подъем заболеваемости 2022 г - III группе - онкогематологические заболевания. При этом достоверные данные ( $p < 0,05$ ) получены лишь по частоте выявления ожирения и онкогематологических заболеваний.

При физикальном осмотре ДН III степени достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлена у госпитализированных пациентов с летальным исходом во время циркуляции геноварианта Delta (в 27,3% случаев), в то время как при циркуляции геноварианта Omicron ДН III степени не выявлена в момент госпитализации у молодых пациентов с COVID-19. Структура ДН в группах сравнения представлена на рис. 72.



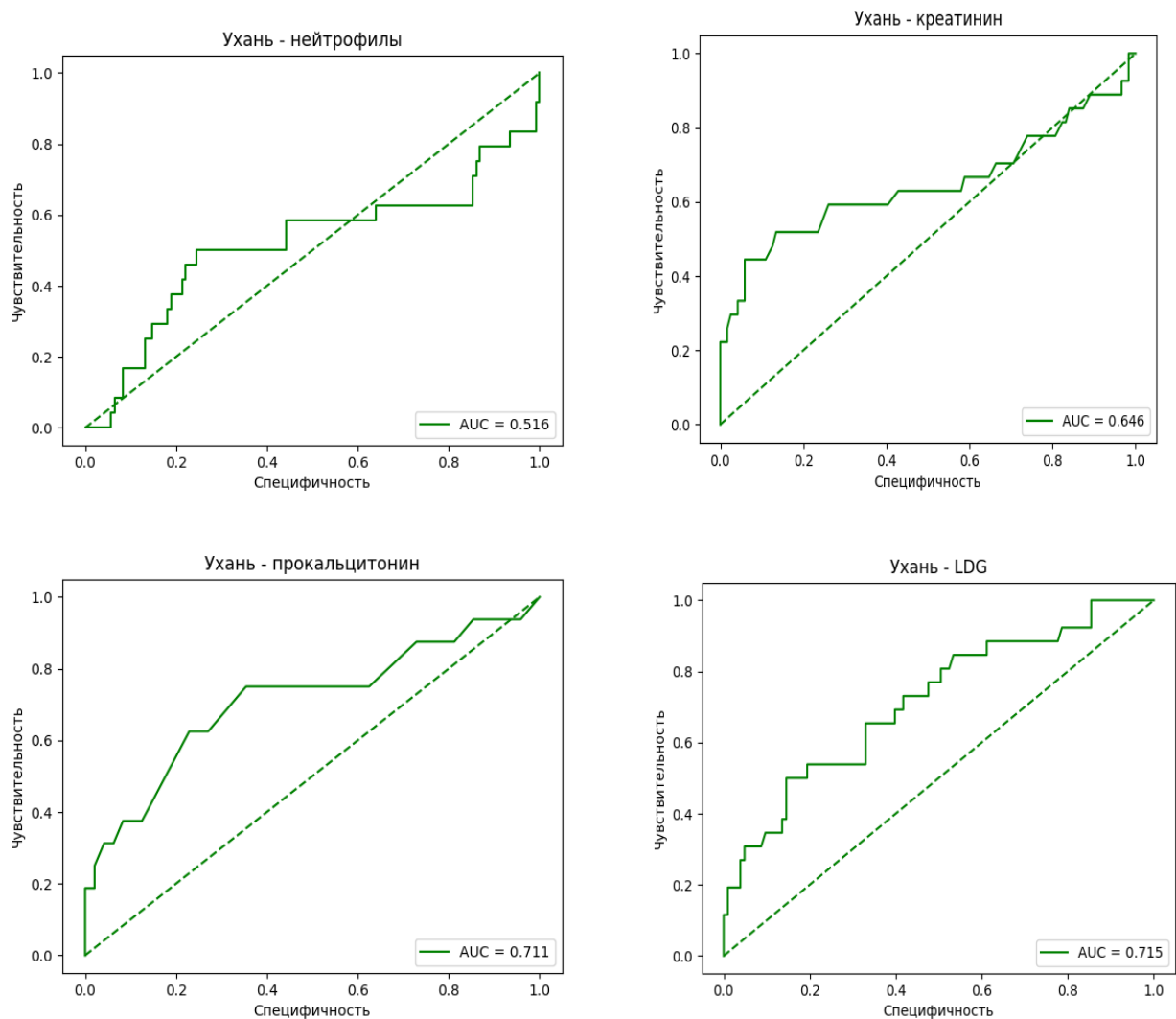
**Рисунок 72. Структура ДН у летальных пациентов в группах сравнения, \* $p < 0,001$ .**

При анализе лабораторных данных пациентов при летальном исходе модель логистической регрессии показала, что наиболее значимыми факторами риска в период циркуляции геноварианта Wuhan были повышение уровня прокальцитонина, креатинина, количества нейтрофилов и активности ЛДГ, рис.73.



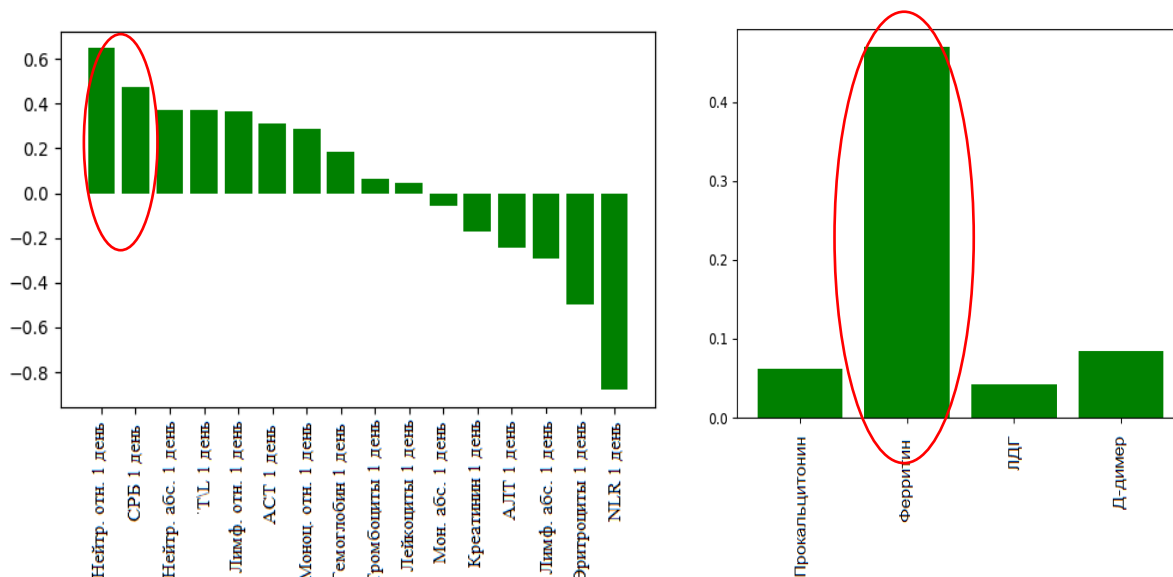
**Рисунок 73. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период циркуляции геноварианта Wuhan.**

При помощи ROC-анализа (рис.74) ретроспективно была проанализирована чувствительность и специфичность полученных показателей в качестве маркеров летального исхода: ЛДГ и прокальцитонин имеют низкую чувствительность и высокую специфичность. Установлено, что летальный исход прогнозировался при повышении активности ЛДГ выше 1016 ЕД/л и прокальцитонина выше 2,4 нг/мл. Нейтрофилы (AUC=0,516) и креатинин (AUC=0,646) обладают меньшей диагностической значимостью.

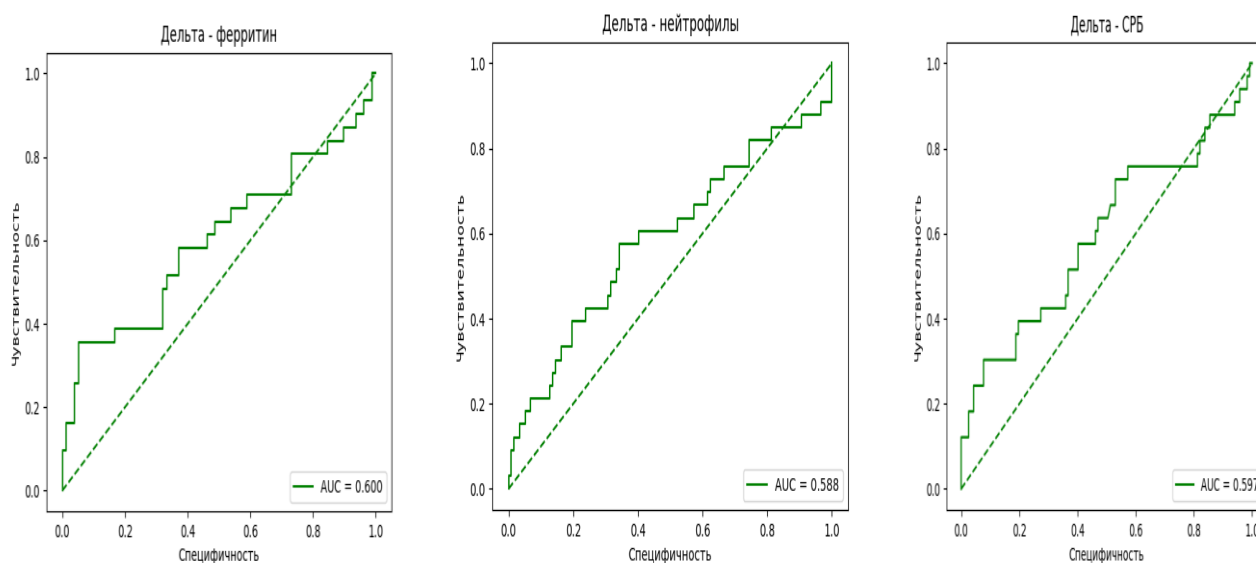


**Рисунок 74. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня нейтрофилов (74А), ЛДГ (74Б), прокальцитонина (74В) и креатинина (74Г) у пациентов с COVID-19 в период циркуляции штамма Wuhan.**

В период циркуляции геноварианта Delta с помощью модели логистической регрессии выявлено, что наиболее значимыми факторами риска являются повышение количества нейтрофилов, уровня СРБ и ферритина, (рис. 75), однако при проведении ROC-анализа (рис.76) данные показатели имеют низкую чувствительность и низкую специфичность и не имеют диагностической значимости.



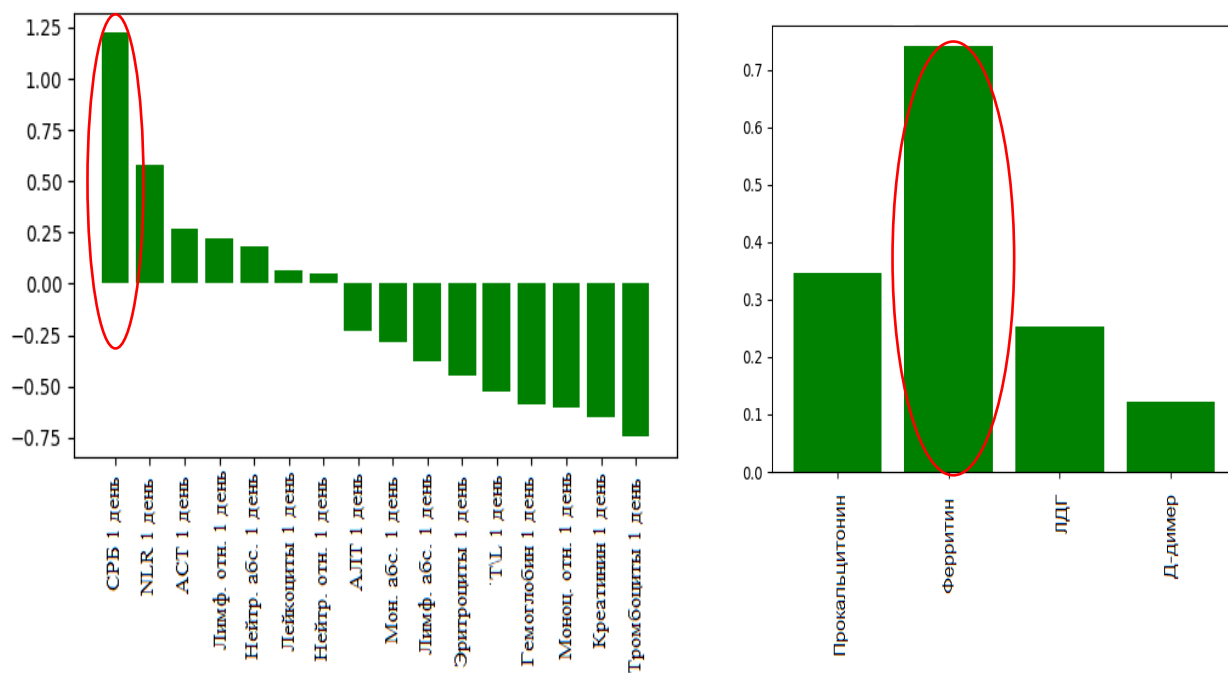
**Рисунок 75. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период циркуляции штамма Delta.**



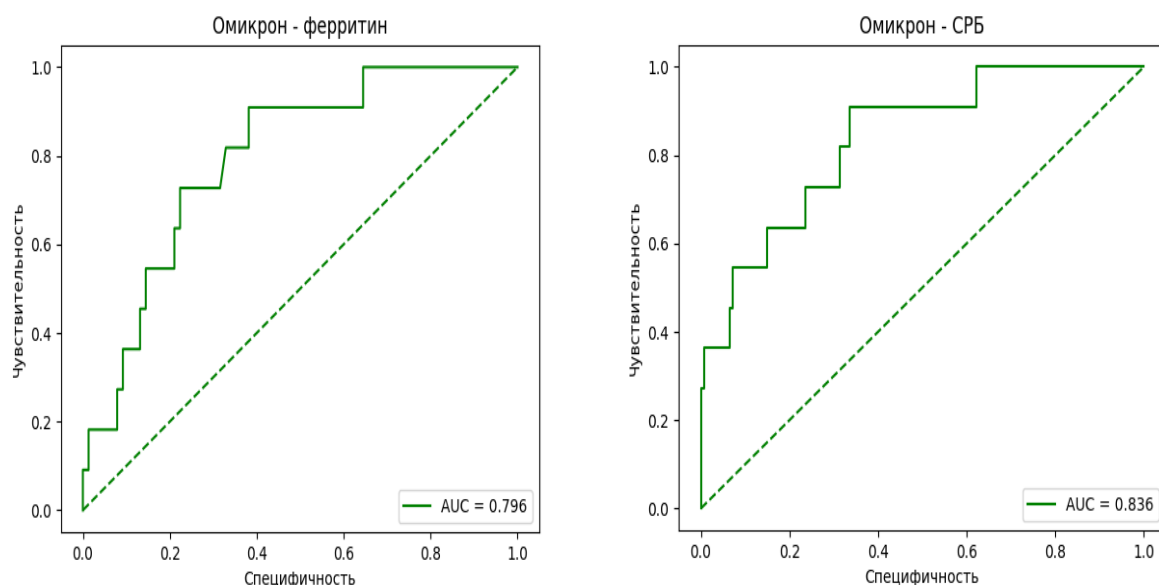
**Рисунок 76. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня ферритина (79А), СРБ (79В) и нейтрофилов (79В) у пациентов с COVID-19 в период циркуляции штамма Delta.**

В период геноварианта Omicron значимыми факторами летального исхода по данным модели логистической регрессии были повышение уровня СРБ и ферритина (рис.77). Ретроспективно при помощи ROC-анализа (рис.78) была проанализирована чувствительность и специфичность полученных показателей в качестве маркеров летального исхода и показано, что данные показатели имеют низкую чувствительность и высокую специфичность. Установлено,

что у пациентов с уровнем ферритина выше 2419 мкг/л и уровнем СРБ выше 295 мг/л летальный исход выше.

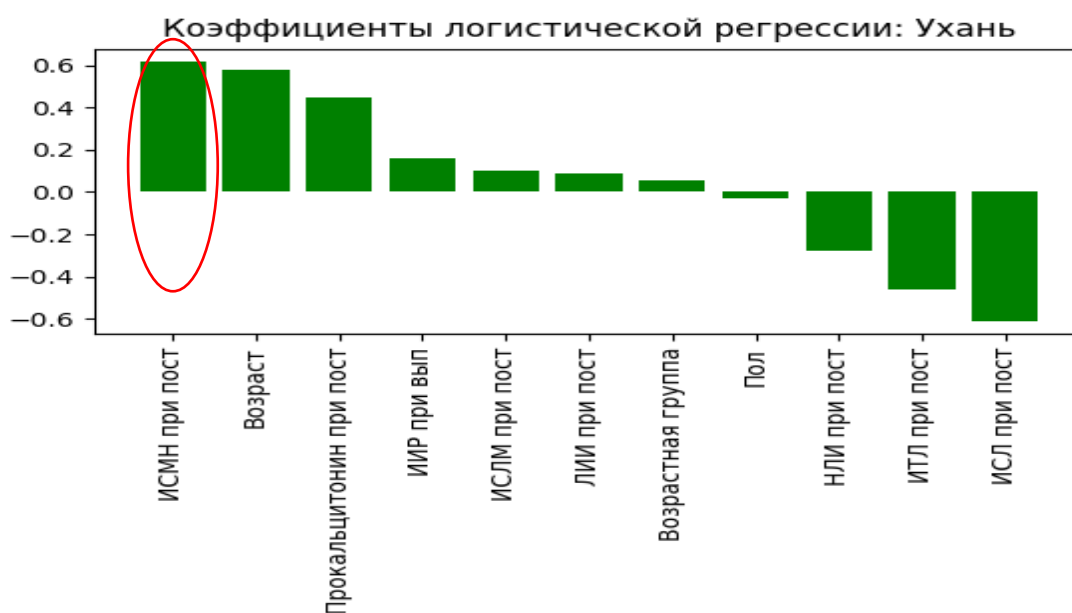


**Рисунок 77. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период циркуляции штамма Omicron.**

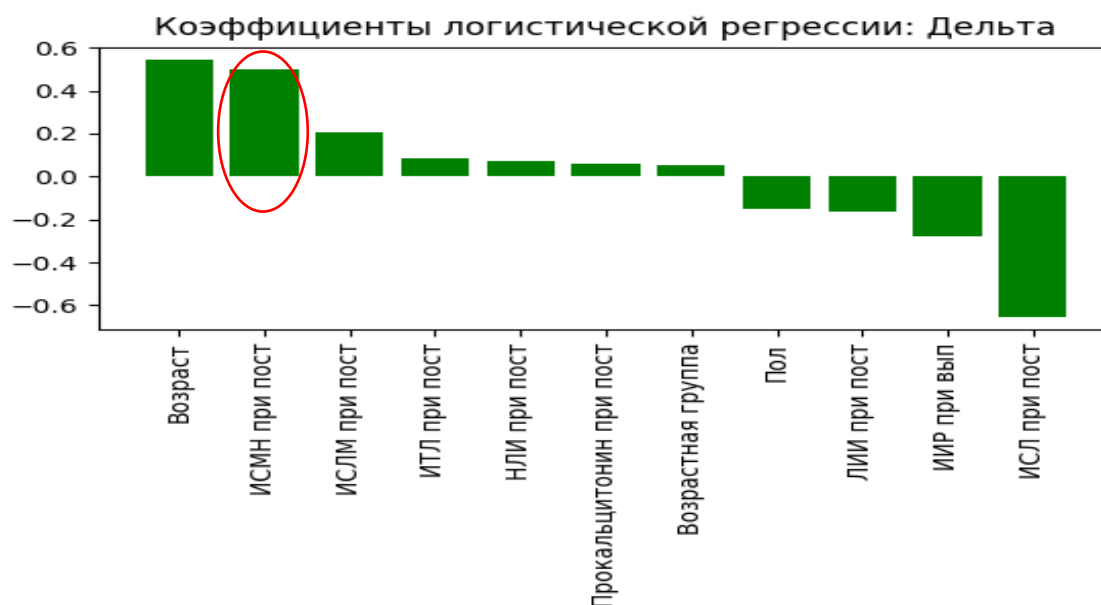


**Рисунок 78. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня ферритина (81А) и СРБ (81Б) у пациентов с COVID-19 в период циркуляции штамма Omicron.**

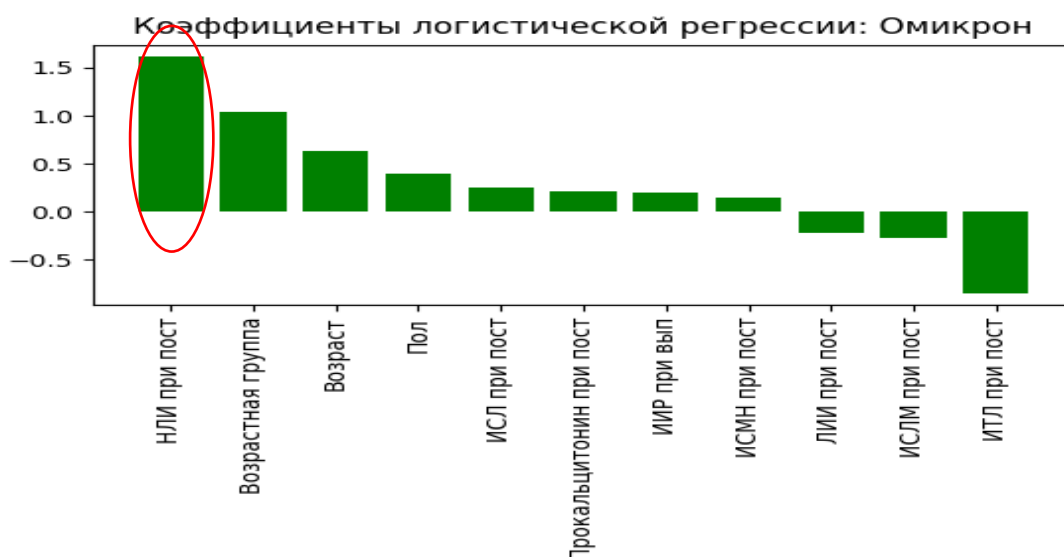
При анализе интегральных лейкоцитарных индексов с использованием модели логистической регрессии установлено, что повышение уровня соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСМН) является независимым фактором риска летального исхода в период циркуляции геноварианта Wuhan (рис.79) и Delta (рис.80) повышение уровня соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) – риск неблагоприятного исхода COVID-19 в период геноварианта Omicron, рис.81 .



**Рисунок 79. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период циркуляции геноварианта Wuhan.**

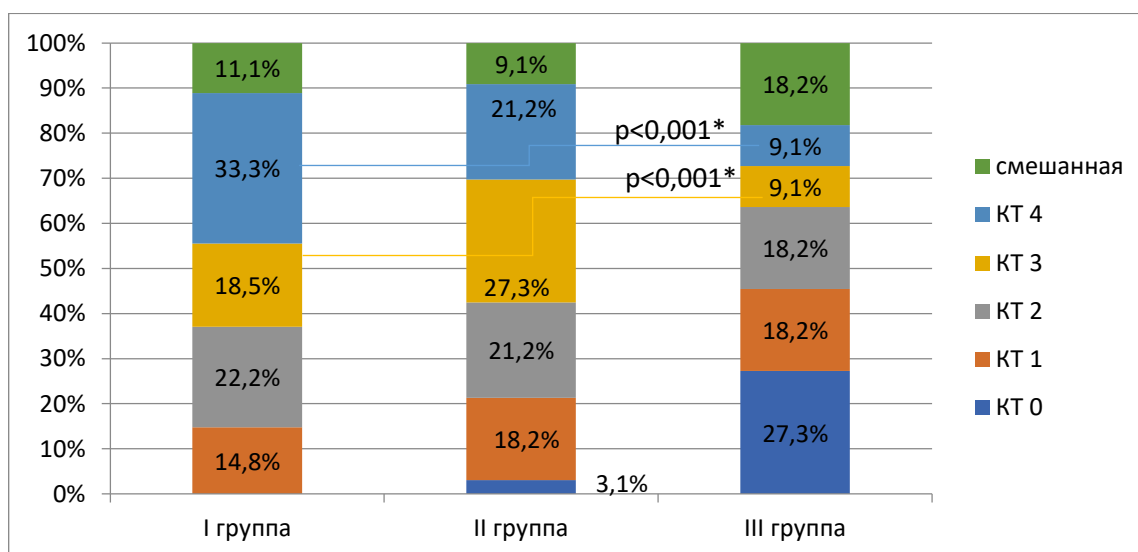


**Рисунок 80. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от показателей у пациентов в период циркуляции геноварианта Delta.**



**Рисунок 81.** Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период циркуляции геноварианта Omicron.

По данным КТ ОГК при поступлении объем поражения легочной ткани был сопоставим только в ранние периоды пандемии при циркуляции Wuhan и Delta геновариантов, рис.82.

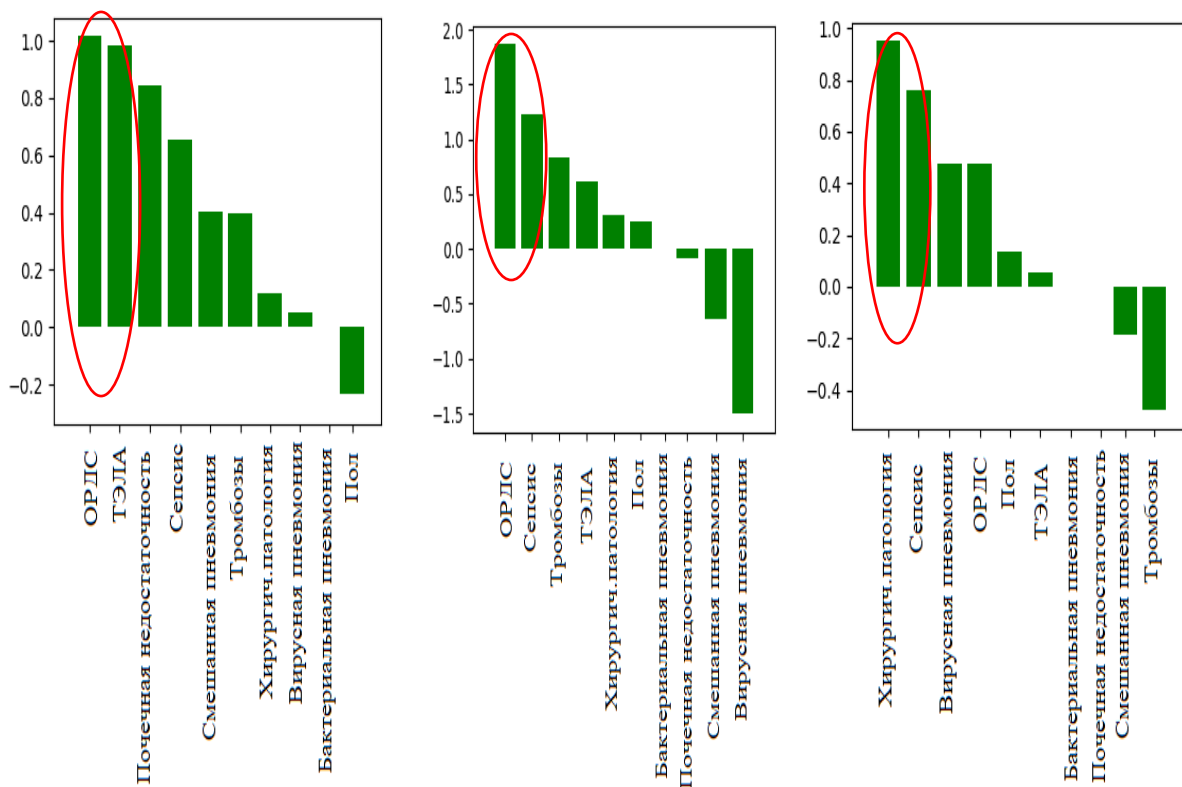


**Рисунок 82.** Данные КТ ОГК при поступлении у пациентов с летальным исходом в группах сравнения. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .

В период циркуляции геноварианта Omicron в группе молодых пациентов в момент госпитализации у трети пациентов было отсутствие поражения легких и наличие пневмонии смешанной этиологии в 18,2% случаев.



С помощью модели логистической регрессии получено, что риск летального исхода в период циркуляции геноварианта Wuhan увеличивало развитие ОРДС и ТЭЛА, в период геноварианта Delta осложнения в виде ОРДС и сепсиса, а в период штамма Omicron развитие сепсиса и осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства, рис.83/



**Рисунок 83. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от развития осложнений у пациентов молодого возраста в период циркуляции геноварианта Wuhan (83А), Delta (83Б) и Omicron (83В).**

Таким образом, риск летального исхода у госпитализированного пациента молодого возраста зависел от циркулирующего геноварианта SARS-CoV-2, который определял клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19. Так, при геноварианте Delta отмечено увеличение доли пациентов в возрастной структуре 28-37 лет. В структуре сопутствующей патологии у пациентов молодого возраста с летальным исходом в периоды Wuhan и Delta достоверно чаще преобладали ожирение, а в период геноварианта Omicron - онкогематологические заболевания.

Независимым фактором риска по модели логистической регрессии во все периоды пандемии было наличие ДН в момент госпитализации. Лабораторными факторами риска летального исхода по модели логистической регрессии и ROC-анализа у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Wuhan являются повышении активности ЛДГ выше 1016 ЕД/Л и прокальцитонина выше 2,4 нг/мл. в период геноварианта Omicron – повышение уровня

ферритина выше 2419 мкг/л и СРБ выше 295 мг/л. В период геноварианта Delta с помощью модели логистической регрессии выявлено, что наиболее значимыми факторами риска являются повышение количества нейтрофилов, уровня СРБ и ферритина, однако по данным ROC-анализа данные показатели имеют низкую чувствительность и низкую специфичность и не имеют диагностической значимости. А при анализе интегральных гематологических индексов по модели логистической регрессии установлено, что повышение ИСНМ является независимым фактором риска летального исхода в период циркуляции штамма Wuhan и Delta, а в период циркуляции штамма Omicron – ИСНЛ.

В структуре осложнений также по данным модели логистической регрессии развитие ОРДС и ТЭЛА у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Wuhan, ОРДС и сепсиса у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Delta и сепсис и осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства – у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Omicron явились независимыми факторами риска летального исхода.

#### **4.4. Алгоритм прогноза летального исхода у больных молодого возраста с коронавирусной инфекцией COVID-19**

Учитывая полученные результаты собственных исследований был разработан алгоритм прогноза исхода COVID-19 у лиц молодого возраста путем вычисления риска летальности на основе бальной шкалы, табл.36. В основе алгоритма лежит совокупность значимых объективных данных, достоверных результатов лабораторных и инструментальных исследований.

**Таблица 36. Протокол оценки рисков летального исхода.**

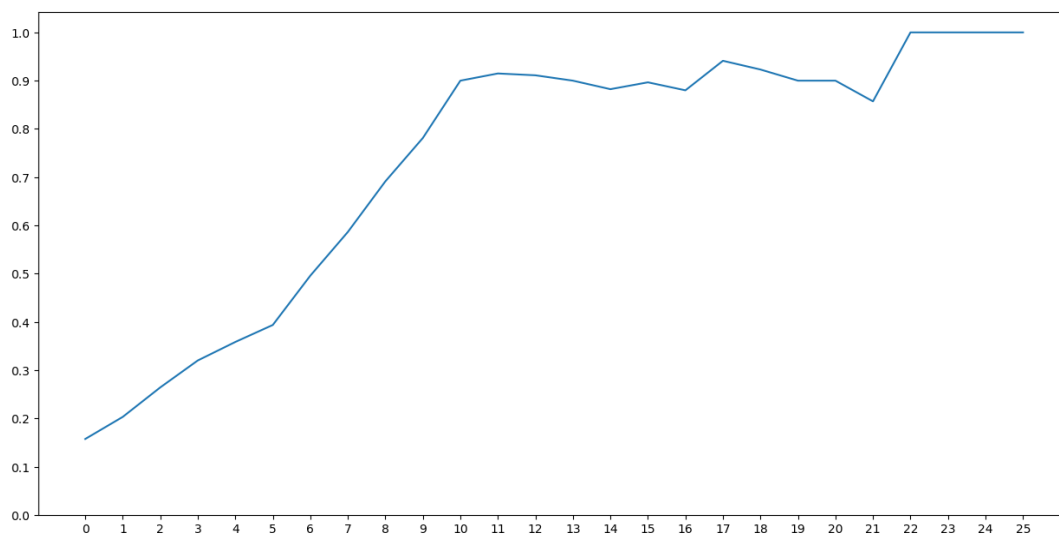
<i>Показатели</i>	<i>Балл</i>
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	4
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) >20	1
нейтрофилы >5x10 <sup>9</sup> /л	1
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин < 1 нг/мл	1
прокальцитонин > 1 нг/мл	2
степень АГ: 1-2	1
степень АГ: 3	2
ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Сепсис	7
ОРДС	7
ТЭЛА	4
0 - 5 баллов - пациент может быть расценен как имеющий низкий риск летального исхода, 6 - 9 баллов - средний риск летального исхода, от 10 и более баллов – высокий риск летального исхода.	

По результатам предложенного алгоритма в исследуемой когорте пациентов получены следующие данные, см. рис. 84.



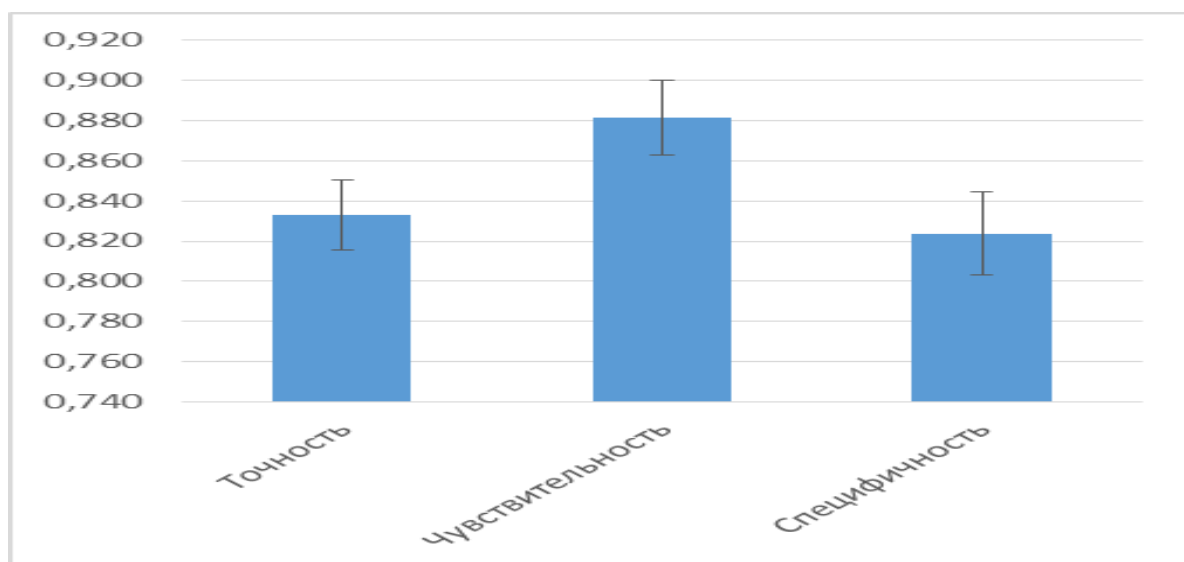
**Рисунок 84. Распределение пациентов по рискам летального исхода в группах сравнения.**

Значимость риска летального исхода от полученных данных представлена на рис. 85.



**Рисунок 85. Зависимость риска летального исхода от полученных баллов**

Предложенный алгоритм для прогнозирования летального исхода COVID-19 у больных молодого возраста продемонстрировал высокую чувствительность (0,8873) и специфичность (0,8311) различными статистическими методами (рис.86) и с использованием искусственного интеллекта, табл.37-38.



**Рисунок 86. Расчетные данные точности, чувствительности и специфичности.**

**Таблица 37. Прогноз исхода для геноварианта Wuhan.**

<i>Метод</i>	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>	<i>ROC AUC</i>	<i>P</i>
СВС	85%	93%	0.92	<0,0001*
Логистическая регрессия	56%	98%	0.88	<0,0001*
Случайный лес	48%	98%	0.96	<0,0001*
Градиентный бустинг	74%	95%	0.83	<0,0001*

Примечание: \* достоверность различий,  $p < 0,001$

**Таблица 38. Прогноз исхода для геноварианта Delta.**

<i>Метод</i>	<i>Чувствительность</i>	<i>Специфичность</i>	<i>ROC AUC</i>	<i>P</i>
СВС	79%	89%	0.88	<0,0001*
Логистическая регрессия	67%	99%	0.85	<0,0001*
Случайный лес	70%	100%	0.87	<0,0001*
Градиентный бустинг	67%	98%	0.84	<0,0001*

Примечание: \* достоверность различий,  $p < 0,001$

Применение разработанного алгоритма ретроспективно демонстрирует свою значимость на примерах ранних периодов пандемии (клинические пример 1 и 2).

Клинический пример №1.

*Пациент, П. 35 лет., 26.09.2021 г. доставлен БСМП в ОРИТ минуя приемное отделение. При поступлении предъявлял жалобы на одышку, сухой кашель, выраженную общую слабость.*

*Из анамнеза заболевания известно, что 2 дня назад повысилась температуры тела до 39С, появился сухой кашель. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал только жаропонижающее. В связи с появлением одышки, преимущественно при физической нагрузке, выраженной общей слабости вызвал СМП.*

*Хронические заболевания – Ожирение 1 ст (ИМТ 30кг/м<sup>2</sup>).*

*При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 37.7С. Сознание ясное. Кожа физиологической окраски, экзантемы нет. Периоральный цианоз. ЧДД - 26 в минуту. SpO2 65% на атмосферном воздухе. ЧСС 80 ударов в минуту. АД - 125/80мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. Оценка по шкале NEWS-2 – 8 баллов.*

*При поступлении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование согласно действующим ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».*

По КТ ОГК с внутривенным контрастированием – полисегментарно по всем отделам легких отмечены многочисленные среднекалиберные и сливные участки преимущественно плотного матового стекла, с ретикулярными изменениями структуры, участками консолидации и тяжистого уплотнения, занимающие до 65% паренхимы правого, 35-40% левого легкого. Картина 2сторонней интерстициальной пневмонии, при наличии клинико-лабораторного соответствия, КТ-3. Массивная ТЭЛА.

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония. КТ 3. ДН 3 ст.

Лабораторно – в КАК лимфопения, в биохимическом анализе крови значимое повышение уровня СРБ, ферритина и активности ЛДГ. По данным коагулограммы – повышение Д-димера. Результаты лабораторных методов исследования в момент госпитализации представлены в таб.39.

**Таблица 39. Гематологические показатели при поступлении.**

<b>Клинический анализ крови</b>	
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	4,32
<b>Нейтрофилы, абс, 10<sup>9</sup>/л</b>	13,44
<b>Лимфоциты, отн.%</b>	17,0
<b>Моноциты, %</b>	4,0
<b>ИСНЛ</b>	9,38
<b>ИСНМ</b>	42
<b>Биохимический анализ крови</b>	
<b>СРБ, мг/л</b>	321,5
<b>Ферритин, мкг/л</b>	2648,8
<b>ЛДГ, ЕД/л</b>	896,1
<b>Прокальцитонин, нг/мл</b>	1,15
<b>Коагулограмма</b>	
<b>Д-димер, нг/мл</b>	13808

Госпитализирован в ОРИТ, начата НИВЛ, однако в связи с неэффективностью проводимой респираторной поддержки на 2 сутки пребывания в ОРИТ интубирован и переведен на ИВЛ.

Назначена противовирусная терапия (фавипиравир в дозировке 1800 мг 2 р/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2р/сут со 2 по 10 день), патогенетическая терапия (ГИБПП – тоцилизумаб, ГКС-дексаметазон по 8 мг 2р/сутки; антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут подкожно) и симптоматическая терапия.

*Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. На 5 сутки стационарного лечения констатирована биологическая смерть.*

*По результатам патолого-анатомического вскрытия непосредственной причиной смерти была легочно-сердечная недостаточность.*

***По результатам предложенного алгоритма сумма баллов = 16, табл.40.***

**Таблица 40. Протокол оценки рисков летального исхода.**

<i>Показатели</i>	<i>Балл</i>
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	4
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) >20	1
нейтрофилы >5x10 <sup>9</sup> /л	1
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин <1 нг/мл	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	2
степень АГ: 1-2	0
степень АГ: 3	2
ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Сепсис	0
ОРДС	0
ТЭЛА	4
Сумма баллов = 16 Высокий риск летального исхода	

При подсчете получено 16 баллов, что соответствует высокому риску и как следствие зафиксирован летальный исход.

*Клинический пример №2.*

*Пациентка, Ш. 33 г., находилась на стационарном лечении с 15.05.2020 г. по 22.05.2020 г. Доставлена БСМП в ОРИТ минуя приемное отделение на 4 день заболевания с жалобами на одышку в покое.*

*Из анамнеза известно, что 3 дня назад повысилась температуры тела до 38С, появился сухой кашель. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала жаропонижающее (парацетамол). В связи с появлением одышки вызвала СМП.*

*По данным эпидемиологического анамнеза: 8 дней назад контакт с отцом с симптомами COVID-19.*

*Хронические заболевания – Ожирение 3 ст (ИМТ 63 кг/м<sup>2</sup>). Сахарный диабет 2 типа. АГ 3 ст. Риск ССО 4.*

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 36.5С. Сознание ясное. Кожа физиологической окраски, сыпи нет. Периоральный цианоз. ЧДД - 35 в минуту. SpO2 82% на атмосферном воздухе. ЧСС 114 ударов в минуту. АД - 128/100 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. Оценка по шкале NEWS-2 – 10 баллов.

Госпитализирована в ОРИТ, начата НИВЛ в режиме РЕЕР 5 FiO2 0.8.

При поступлении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

По КТ ОГК – картина двусторонней интерстициальной пневмонии. КТ - 3. Объем поражения паренхимы правого легкого до 55-60 %, левого легкого 50-55%. ОРДС?

Лабораторно – показатели КАК в пределах референсных значений, в биохимическом анализе крови повышение уровня СРБ, ферритина и активности ЛДГ. Результаты лабораторных методов исследования в момент госпитализации представлены в табл.41.

**Таблица 41. Гематологические показатели при поступлении.**

<i>Клинический анализ крови</i>	
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	4,91
<b>Нейтрофилы, абс. 10<sup>9</sup>/л</b>	4,6
<b>Лимфоциты, отн. %</b>	33,0
<b>Моноциты, %</b>	7,0
<b>ИСНЛ</b>	2,0
<b>ИСНМ</b>	9,42
<i>Биохимический анализ крови</i>	
<b>СРБ, мг/л</b>	124,5
<b>Ферритин, мкг/л</b>	198,7
<b>ЛДГ, ЕД/л</b>	396,5
<b>Прокальцитонин, нг/мл</b>	0,363
<i>Коагулограмма</i>	
<b>Д-димер, нг/мл</b>	635

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония. КТ 2. ДН 2 ст.

Назначена противовирусная терапия (фавипиравир в дозировке 1800 мг 2 р/сут в 1-й день, далее по 800 мг 2р/сут со 2 по 10 день), патогенетическая терапия (ГКС-дексаметазон по 8 мг 2р/сутки; антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут подкожно) и симптоматическая терапия.



На фоне терапии состояние пациентки с отрицательной динамикой. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, неэффективностью проводимой респираторной поддержки на 3 сутки пребывания в ОРИТ интубирована, переведена на ИВЛ.

Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. На 7 сутки стационарного лечения констатирована биологическая смерть.

По результатам патолого-анатомического вскрытия непосредственной причиной смерти был острый респираторный дистресс-синдром.

**По результатам предложенного алгоритма сумма баллов = 10, таб. 42.**

**Таблица 42. Протокол оценки рисков летального исхода.**

Показатели	Балл
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	0
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) >20	0
нейтрофилы >5x10 <sup>9</sup> /л	0
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин > 1 нг/мл	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	0
степень АГ: 1-2	0
степень АГ: 3	2
ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Сепсис	0
ОРДС	7
ТЭЛА	0
Сумма баллов = 11 Высокий риск летального исхода	

При подсчете получено 11 баллов, что соответствует высокому риску и как следствие зафиксирован летальный исход.

Практическое применение предложенного алгоритма способствует выявлению группы высокого риска летального исхода и определению тактики ведения пациентов молодого возраста и при циркуляции различных мутаций геноварианта Omicron. Эффективность разработанного и внедренного алгоритма демонстрируется в приведённых клинических примерах (клинические примеры 3-5).

### Клинический пример 3.

Пациент С., 40 лет, 16.01.2022г. доставлен БСМП с жалобами на повышение температуры тела до 38.5С, кашель с отхождением светлой мокроты, слабость.

Из анамнеза известно, что болен в течение 4 дней -озноб, ежедневное повышение температуры тела до 38,5С, кашель с мокротой. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно не лечился.

По данным эпидемиологического анамнеза: не вакцинирован.

Хронические заболевания: Артериальная гипертензия 2 ст., 1 ст.

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 36.9С. В ясном сознании, ориентация сохранена. Менингеальный синдром не выявлен. Кожа физиологической окраски, сыпи нет.. ЧДД - 21 в минуту. SpO2 93% на атмосферном воздухе. ЧСС 80 ударов в минуту. АД - 91/50 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Оценка по шкале NEWS-2 – 8 баллов.

По КТ ОГК – полисегментарно по всем отделам легких отмечены многочисленные участки матового стекла. Объем поражения паренхимы правого легкого до 35-40 %, левого легкого 30-35%.

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. КТ -2 . ДН I.

По результатам лабораторных методов исследования – в КАК выявлены лейкоцитоз, нейтрофилез, в биохимическом анализе крови - повышение уровня СРБ, ферритина и активности ЛДГ. Результаты лабораторных методов исследования в момент госпитализации представлены в табл.43.

**Таблица 43. Гематологические показатели при поступлении.**

<b>Клинический анализ крови</b>	
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	12,15
<b>Нейтрофилы, отн.%</b>	90,3
<b>Лимфоциты, отн.%</b>	8,1
<b>Моноциты, %</b>	1,4
<b>ИСНЛ</b>	11,14
<b>ИСНМ</b>	33,45
<b>Биохимический анализ крови</b>	
<b>СРБ, мг/л</b>	288,1
<b>Ферритин, мкг/л</b>	662,3
<b>ЛДГ, ЕД/л</b>	692,0
<b>Прокальцитонин, нг/мл</b>	12,8
<b>Коагулограмма</b>	
<b>Д-димер, нг/мл</b>	999

Госпитализирован в ОРИТ. Начата оксигенотерапия через лицевую маску.

*Состояние пациента с отрицательной динамикой. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, неэффективностью проводимой респираторной поддержки на 3 сутки пребывания в ОРИТ, интубирован, переведен на ИВЛ.*

*Состояние пациента прогрессивно ухудшалось. На 24 сутки стационарного лечения констатирована биологическая смерть.*

*По результатам патолого-анатомического вскрытия непосредственной причиной смерти был септический шок.*

**По результатам предложенного алгоритма сумма баллов = 16, табл.44.**

**Таблица 44** Протокол оценки рисков летального исхода.

Показатели	Балл
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	4
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) >20	1
нейтрофилы >5x10 <sup>9</sup> /л	0
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин <1 нг/мл	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	2
степень АГ: 1-2	1
степень АГ: 3	0
ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	0
Сепсис	7
ОРДС	0
ТЭЛА	0
Сумма баллов = 16. Высокий риск летального исхода	

*При подсчете получено 16 баллов, что соответствует высокому риску и как следствие зафиксирован летальный исход.*

*Клинический пример 4.*

*Пациент Б., 42 лет 02.02.22г. доставлен БСМП с жалобами на повышение температуры тела до 38,6С, кашель с мокротой, одышку.*

*Из анамнеза заболевания известно, что болен более 10 дней- повышение температуры тела, максимально до 38,6С, кашель с мокротой. Обращался за медицинской помощью, принимал АБТ – амоксиклав и цефтриаксон, ПВТ – ингавирин и жаропонижающее. Учитывая длительность сохранения симптомов и отсутствие эффекта от терапии, вызвал СМП, доставлен в ПО.*

*Хронические заболевания отрицает. Не вакцинирован.*

При поступлении состояние тяжелое. Температура тела 36.6С. Сознание ясное. Кожа физиологической окраски, экзантемы нет. ЧДД - 26 в минуту. SpO2 94% на атмосферном воздухе. ЧСС - 123 удара в минуту. АД - 101/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Стул, диурез в норме. Оценка по шкале NEWS-2 – 7 баллов.

При поступлении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование согласно действующим ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

По КТ ОГК – КТ картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно бактериального генеза.

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Веболическая двусторонняя полисегментарная пневмония неуточненная.

Результаты лабораторных методов исследования в момент госпитализации представлены в табл.45.

**Таблица 45. Гематологические показатели при поступлении.**

<i>Клинический анализ крови</i>	
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	9,74
<b>Нейтрофилы, 10<sup>9</sup>/л</b>	7,98
<b>Лимфоциты, отн.%</b>	9
<b>Моноциты, %</b>	2
<b>ИСНЛ</b>	6,83
<b>ИСНМ</b>	24,84
<i>Биохимический анализ крови</i>	
<b>СРБ, мг/л</b>	371,4
<b>Ферритин, мкг/л</b>	705,5
<b>ЛДГ, ЕД/л</b>	267,6
<b>Прокальцитонин, нг/мл</b>	12,8
<i>Коагулограмма</i>	
<b>Д-димер, нг/мл</b>	999

По результатам микробиологического исследования крови и мокроты – рост не выявлен.

Пациент госпитализирован в терапевтическое отделение, где проводилась кислородотерапия через лицевую маску. Начата АБТ по стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) – меропенем.

На фоне терапии состояние пациентки с отрицательной динамикой. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности, неэффективностью проводимой респираторной поддержки на 3 сутки переведен в ОРИТ, начата ВПО с потоком 40 л/мин. Однако состояние

пациентки прогрессивно ухудшалось, на 6 сутки стационарного лечения интубирован, переведен на ИВЛ и на 8 сутки констатируется летальный исход.

По результатам патолого-анатомического вскрытия непосредственной причиной смерти был септический шок.

**По результатам предложенного алгоритма сумма баллов = 12, табл.46.**

**Таблица 46. Протокол оценки рисков летального исхода.**

Показатели	Балл
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	0
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) >20	1
нейтрофилы >5x10 <sup>9</sup> /л	1
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин < 1 нг/мл	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	2
степень АГ: 1-2	0
степень АГ: 3	0
ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	0
Сепсис	7
ОРДС	0
ТЭЛА	0
Сумма баллов = 12. Высокий риск летального исхода	

При подсчете получено 12 баллов, что соответствует высокому риску летального исхода.

В данном клиническом примере показано тяжелое течение коронавирусной инфекции с летальным исходом у молодого пациента без коморбидной патологии.

#### Клинический пример 5.

Пациент К., 26 лет 12.02.2022 г. доставлен БСМП с жалобами на повышение температуры тела до 39С, кашель с мокротой, боль в левой половине грудной клетки, слабость.

Анамнез заболевания: болен в течение 5 дней- повышение температуры тела, до 39С, кашель с отхождением мокроты белого цвета. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал жаропонижающее и отхаркивающие препараты (названия уточнить не может). Учитывая отсутствие эффекта от терапии и появления боли в грудной клетке обратился в поликлинику, где выполнено КТ ОГК и по результатам КТ БСМП доставлен в ПО.

Хронические заболевания: АГ 3 степени. Наблюдается терапевтом.

При поступлении состояние средней тяжести Температура тела 38.4С. Сознание ясное. Кожа физиологической окраски, экзантемы нет. ПЖК развита удовлетворительно. ЧДД - 20 в минуту. SpO2 96% на атмосферном воздухе. ЧСС103 удара в минуту. АД - 125/75мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Физиологические отправления в норме. Оценка по шкале NEWS-2 – 3 балла.

При поступлении проведено полное лабораторно-инструментальное обследование согласно действующим ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

По КТ ОГК – КТ-картина двусторонней (преимущественно справа, нижнедолевой) полисегментарной пневмонии, вероятнее, неспецифического (бактериального характера).

Результаты лабораторных методов исследования в момент госпитализации представлены в табл.47.

**Таблица 47. Гематологические показатели при поступлении.**

<i>Клинический анализ крови</i>	
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	17,27
<b>Нейтрофилы, 10<sup>9</sup>/л</b>	14,01
<b>Лимфоциты, 10<sup>9</sup>/л</b>	2,08
<b>ИСНЛ</b>	8,75
<b>ИСНМ</b>	11,57
<i>Биохимический анализ крови</i>	
<b>СРБ, мг/л</b>	130,1
<b>Ферритин, мкг/л</b>	227
<b>ЛДГ, ЕД/л</b>	166,6
<b>Прокальцитонин, нг/мл</b>	0,07

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Вебольшничная двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН 0.

Госпитализирован в терапевтическое отделение. На фоне терапии состояние с положительной динамикой, на 6 сутки выписан на амбулаторный этап долечивания.

**По результатам предложенного алгоритма сумма баллов = 4, табл.48.**

**Таблица 48. Протокол оценки рисков летального исхода.**

Показатели	Балл
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	0
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) >20	0
нейтрофилы >5x10 <sup>9</sup> /л	1
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин > 1 нг/мл	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	0
степень АГ: 1-2	0
степень АГ: 3	2
ожирение (ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	0
Сепсис	0
ОРДС	0
ТЭЛА	0
Сумма баллов = 4, низкий риск летального исхода	

*При подсчете получено 4 баллов, что соответствует низкому риску летального исхода.*

Таким образом, предложенный алгоритм прогноза исхода COVID-19 у лиц молодого возраста позволяет стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода уже на этапе приемного отделения. Расчет риска летального исхода позволит оптимизировать стратегию ведения и лечения у данной категории больных. На клинических примерах показано практическое применение данного алгоритма при формировании групп низкого и высокого риска летального исхода.

## **ГЛАВА V. АНАЛИЗ СХЕМ ТЕРАПИИ, ПРОВОДИМЫХ В СТАЦИОНАРЕ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

Всем пациентам, госпитализированным в стационар, терапия назначалась согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [11-20]. В ходе пандемии менялся подход к терапии коронавирусной инфекции.

По результатам полученных данных отмечено достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение доли пациентов, получавших противовирусную терапию (ПВТ) в период циркуляции штамма Omicron, увеличение доли пациентов с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в период геноварианта Delta и увеличение доли пациентов с антикоагулянтной терапией, преимущественно НМГ в периоды Delta и Omicron.

Терапия моноклональными антителами (МкАт) была проведена только в период геноварианта Omicron. При этом в период циркуляции геноварианта Wuhan чаще ( $p = 0,027$ ) использована тромболитическая терапия (ТЛТ) для лечения ТЭЛА.

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) у лиц молодого возраста статистически чаще ( $p < 0,001$ ) применялась в периоды Wuhan и Delta. Так же отмечено, что во все периоды пациентам молодого возраста чаще назначали однократное введение ГИБП.

Анализ различных групп лекарственных препаратов для лечения коронавирусной инфекции в разные периоды пандемии, проводимые в стационаре представлен в табл.49.



**Таблица 49. Анализ терапии в разные периоды пандемии COVID-19.**

Группа препаратов	Препараты	Штамм			p
		Wuhan	Delta	Omicron	
ГИБП	тоцилизумаб	39 (26,4%)	35 (23,3%)	8 (5,3%)	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3)&lt;0,001</b> <b>p (2-3)&lt;0,001</b> <b>p (1-2)&lt;0,001</b>
	олокизумаб	22 (14,9%)	26 (17,3%)	6 (4%)	
	левилимаб	14 (9,5%)	40 (26,7%)	23 (15,2%)	
	левилимаб+тоцилизумаб	1 (0,7%)	2 (1,3%)	1 (0,7%)	
ПВТ	молнупиравир	0	0	2 (1,3%)	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (2-3)&lt;0,001</b>
	фавипиравир	59 (39,9%)	52 (34,7%)	71 (47%)	
	ремдесивир	3 (2,1%)	32 (21,3%)	5 (3,3%)	
МКА	регданвимаб	0	0	13 (8,6%)	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3)&lt;0,001</b> <b>p (2-3)&lt;0,001</b>
	сотровимаб			15 (9,9%)	
	бамланвивимаб+этесивимаб			8 (5,3%)	
АБТ	пенициллины	0	0	7 (4,6%)	0,329
	цефалоспорины	6 (4,2%)	9 (6%)	22 (14,6%)	
	карбапенемы	14 (9,5%)	27 (18%)	8 (5,3%)	
	фторхинолоны	11 (7,4%)	0	1 (0,7%)	
	полимиксины	4 (2,7%)	3 (2%)	0	
ГКС	дексаметазон	100 (67,6%)	116 (77,3%)	38 (25,2%)	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3)&lt;0,001</b> <b>p (2-3)&lt;0,001</b>
Антикоагулянты	пероральные	36 (24,3%)	22 (14,7%)	14 (9,3%)	<b>&lt; 0,001*</b> <b>p (1-3)&lt;0,001</b> <b>p (1-2)&lt;0,001</b>
	НМГ	68 (45,9%)	128 (85,3%)	137 (90,7%)	
ТЛТ	актилизе	5 (3,4%)	0	1 (0,7%)	<b>0,027**</b>

Примечание: различия показателей статистически значимы, \* p<0,001, \*\* p=0,027.

В период циркуляции геноварианта Wuhan пациенты в большинстве случаев (в 56,3%) получали комбинированную терапию: в 24,8% случаев (n=37) – комбинацию из ПВТ, ГИБП и ГКС; в 18,1% случаев (n=27) - ГИБП и ГКС, в 13,4% (n=20) - ПВТ и ГКС. Монотерапия противовирусными препаратами была назначена лишь в 2,1% случаев (n=3) и монотерапия ГКС – в 14,1% случаев (n=21). Из группы ГИБП статистически чаще (p<0,05) назначался антагонист рецептора IL-6 (тоцилизумаб). В 99,3% случаев проводилось однократное введение ГИБП.

После введения ГИБП отрицательная динамика легочных изменений по данным КТ ОГК отмечалась в 19,5% случаев (n=29), при этом прогрессирование на 1 стадию – в 10,1%, на 2 стадии – 7,6% и на 3 стадии – в 1,3% случаев. Из них достоверно чаще (p<0,05) на фоне терапии тоцилизумабом – в 60% случаев. На фоне монотерапии ГКС прогрессирование легочных изменений были в 3,4% случаев (n=5).

На фоне терапии ГКС вторичные бактериальные осложнения были выявлены в 4% случаев (n=6), при этом назначение ГКС не увеличивало риск развития бактериальных осложнений (RR=0,503; 95% ДИ: 0,162-1,562).

Антикоагулянтная терапия молодым пациентам была назначена в 70,2% случаев (n=104). На фоне антикоагулянтной терапии тромботические осложнения развились в 2,7% случаев (n=4), из них у 3 пациентов – массивная ТЭЛА и у одного пациента – тромбоз суральных вен правой нижней конечности. ТЭЛА развилась у всех пациентов на фоне терапии НМГ в профилактической дозе.

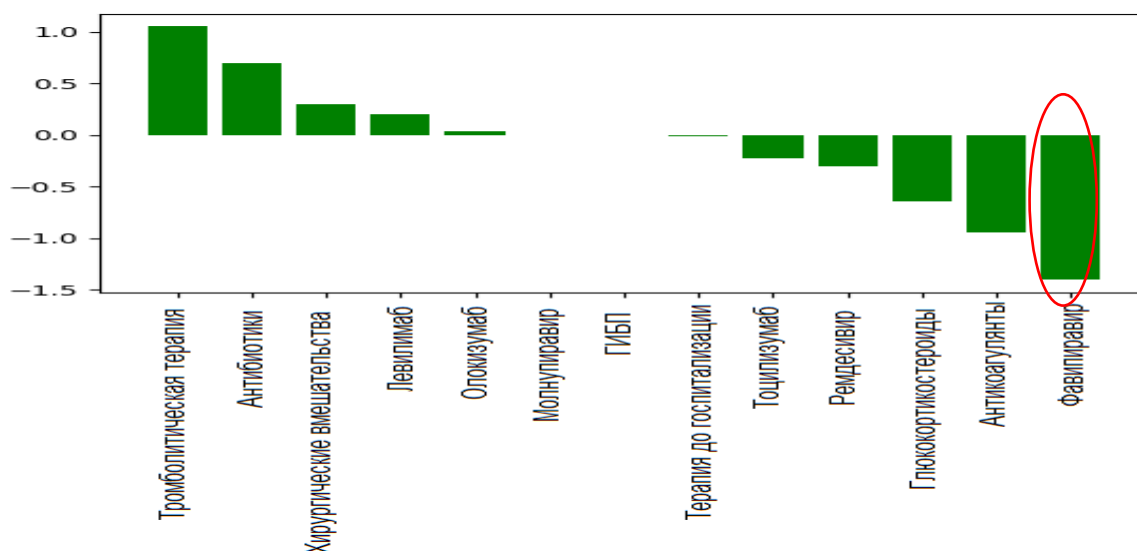
Для выявления факторов риска проведен анализ различных групп терапии в группах сравнения в зависимости от исхода и установлено, что отсутствие противовирусной терапии в 32 раза увеличивало риск летального исхода у госпитализированных пациентов молодого возраста в период геноварианта Wuhan, табл.50.

**Таблица 50. Анализ терапии в группах сравнения у пациентов в период циркуляции геноварианта Wuhan.**

<i>Показатель</i>	<i>Группы</i>	<i>Частота назначения</i>	<b>OR (95% ДИ)</b>	<i>p</i>
<b>АБТ</b>	выжившие	20 (16,4%)	OR: 0,024; 95% ДИ: 0,005-0,112 RR: 4,00; 95% ДИ: 2,073-7,719	<b>&lt;0,001*</b>
	летальные	15 (55,6%)		
<b>ПВТ</b>	выжившие	61 (50%)	<b>OR: 32,741; 95% ДИ: 4,304-249,051</b> <b>RR: 22,425; 95% ДИ: 3,124-160,997</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	летальные	1 (3,7%)		
<b>ГКС</b>	выжившие	89 (72,9%)	OR: 0,255; 95% ДИ: 0,107-0,606 RR: 0,337; 95% ДИ: 0,169-0,670	<b>&lt;0,001*</b>
	летальные	11 (40,7%)		
<b>ГИБП</b>	выжившие	69 (56,6%)	OR: 0,269; 95% ДИ: 0,106-0,683 RR: 0,336; 95% ДИ: 0,151-0,747	<b>&lt;0,001*</b>
	летальные	7 (25,9%)		

Примечание: различия показателей статистически значимы, \* p<0,001, \*\* p=0,027.

Модель логистической регрессии установила, что назначение ПВТ (фавипиравир) оказало положительное влияние на исход COVID-19 в период геноварианта Wuhan, рис.87.



**Рисунок 87. Модель логистической регрессии для оценки влияния препаратов на исход COVID-19 у пациентов молодого возраста в период циркуляции геноварианта Wuhan.**

В период циркуляции геноварианта Delta пациенты в 74% случаев получали комбинированную терапию, преимущественно комбинацию ГИБП+ПВТ+ГКС – в 39,3% случаев (n=59); в 22,7% случаев (n=34) – ГИБП и ГКС; в 9,3% (n=14) - ГКС и ПВТ и в 2,7% (n=4) – ГИБП и ПВТ. Монотерапия противовирусными препаратами была назначена в 4,7% случаев (n=7), монотерапия ГИБП – в 4% (n=6) и монотерапия ГКС – в 6 % случаев (n=9). Из группы ГИБП одинаково часто назначались антагонисты рецепторов IL-6 (тоцилизумаб, левелимаб) и блокатор IL-6 (олокизумаб). В 98,7% случаев проводилось однократное введение ГИБП.

На фоне терапии ГИБП – в 16% случаев (n=24) отмечалось прогрессирование поражения легочной паренхимы, чаще ( $p<0,05$ ) на 1 стадию – в 45,8% случаев (n=11), из них достоверно чаще ( $p<0,05$ ) на фоне терапии тоцилизумабом – в 45,8% случаев (n=11).

Вторичные бактериальные осложнения на фоне терапии ГКС развились в 6,1% случаев (n=7). При этом применение ГКС не увеличивало риск бактериальных осложнений (RR=0,222; 95% ДИ: 0,082-0,604).

Антикоагулянтная терапия была назначена всем пациентам (n=150), при этом тромботические осложнения развились в 5,3% случаев (n=8), из них – у двоих пациентов – массивная ТЭЛА, в остальных случаях тромбозы вен нижних конечностей на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами в профилактических дозировках.

Проведен анализ различных групп лекарственных препаратов у пациентов в период циркуляции геноварианта Delta, а в зависимости от исхода и методом расчета относительного риска выявлено, что назначение ПВТ и ГКС снижало риск летального исхода (OR: 2,800; 95%

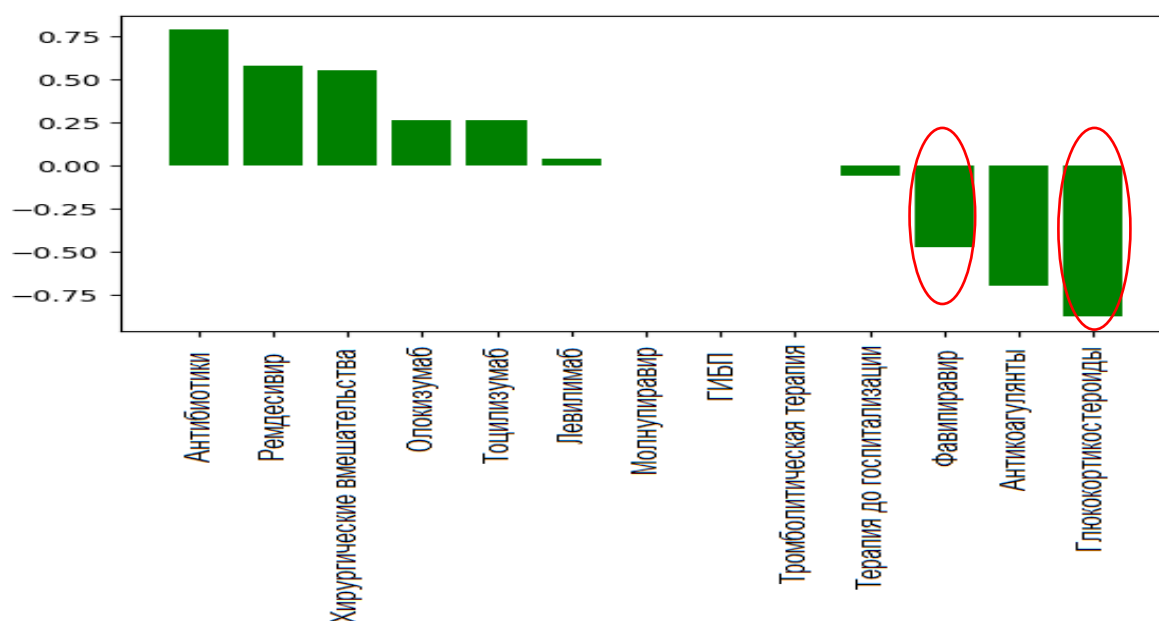
ДИ:1,257-6,238, RR:2,227;95% ДИ:1,184-4,189; OR: 22,164; 95% ДИ:8,42-58,339, RR: 7,847; 95% ДИ:4,152-14,829), табл.51.

**Таблица 51. Анализ терапии в группах сравнения у пациентов в период циркуляции геноварианта Delta**

Показатель	Группы	Частота назначения	OR (95% ДИ)	p
АБТ	Выжившие	21 (17,9%)	OR: 0,182; 95%ДИ: 0,079-0,419 RR: 0,623; 95% ДИ: 0,461-0,840	<0,001*
	летальные	18 (54,5%)		
ПВТ	выжившие	72 (61,5%)	OR:2,800; 95%ДИ:1,257-6,238 RR: 2,227; 95%ДИ:1,184-4,189	<0,001*
	летальные	12 (36,4%)		
ГКС	выжившие	106 (90,6%)	OR: 22,164; 95% ДИ: 8,42-58,339 RR: 7,847; 95% ДИ: 4,152-14,829	<0,001*
	летальные	10 (30,3%)		
ГИБП	выжившие	88 (25%)	OR: 0,275; 95% ДИ: 0,123-0,613 RR: 0,380; 95% ДИ: 0,21-0,687	<0,001*
	летальные	15 (27,3%)		

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .

На модели логистической регрессии установлено, что назначение ПВТ и ГКС так же оказало положительное влияние на исход COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в период циркуляции геноварианта Delta, рис.88.



**Рисунок 88. Модель логистической регрессии для оценки влияния препаратов на исход COVID-19 у пациентов молодого возраста в период циркуляции геноварианта Delta.**

В период циркуляции геноварианта Omicron пациентам чаще ( $p < 0,05$ ) была назначена монотерапия противовирусными препаратами - в 23,2% случаев ( $n=35$ ). В большинстве случаев (в 47%) назначался фавипиравир. В 5,9% случаев ( $n=9$ ) пациенты получали монотерапию ГКС,

в 4,6% (n=7) - комбинированную терапию ПВ и ГКС, в 9,3% (n=14) - комбинированную терапию ПВ и ГИБП и в 14,6% (n=22) - комбинированную терапию ПВ, ГКС и ГИБП.

У пациентов, получавших ГКС лишь у одного пациента (в 2,6%) развились вторичные бактериальные осложнения.

Антикоагулянтную терапию получили все пациенты (100%), госпитализированные в период геноварианта Omicron, при этом тромботические осложнения выявлены в 8,6% случаев (n=13): у одного – ТЭЛА и у 12 - (в 7,6% случаев) тромбозы различной локализации на фоне антикоагулянтную терапии низкомолекулярными гепаринами в профилактических дозировках.

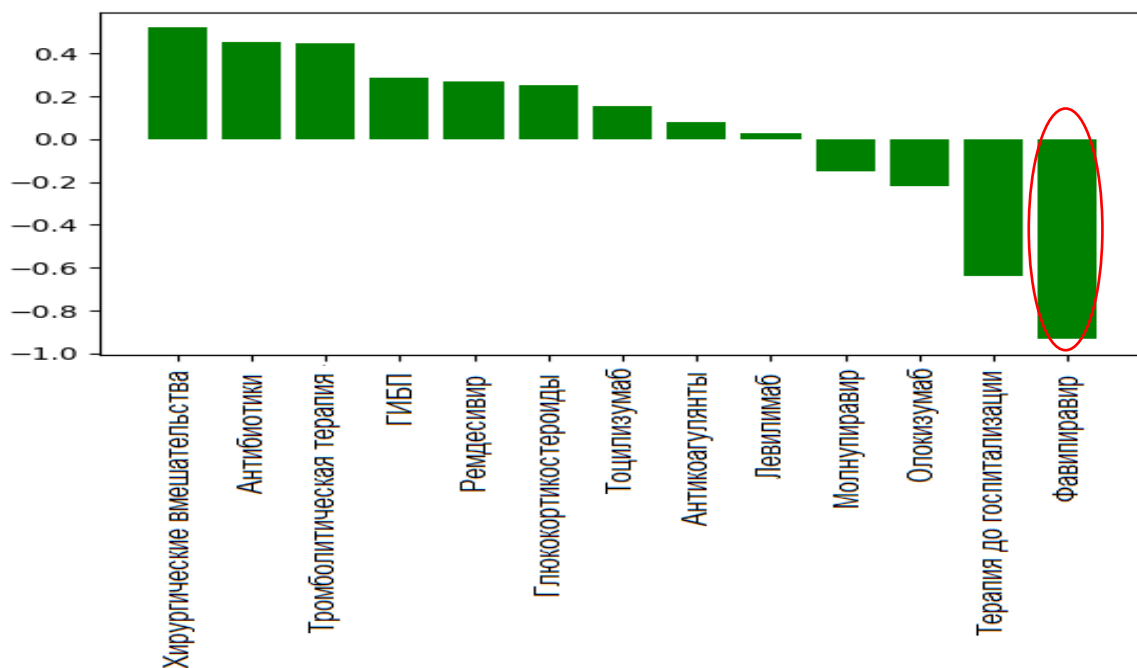
В период циркуляции геноварианта Omicron анализ терапии у пациентов в зависимости от исхода и установлено, что назначение ПВТ снижало риск летального исхода в 3 раза (OR: 3,077 95% ДИ: 0,784-12,083, RR:2,849; 95% ДИ:0,786-10,330), табл.52.

**Таблица 52. Анализ терапии в группах сравнения у пациентов в период циркуляции геноварианта Omicron**

<i>Показатель</i>	<i>Группы</i>	<i>Частота назначения</i>	<i>OR (95% ДИ)</i>	<i>p</i>
<b>АБТ</b>	выжившие	40 (28,6%)	OR: 0,229; 95% ДИ: 0,063-0,824 RR: 0,885; 95% ДИ: 0,781-1,004	<b>0,02*</b>
	летальные	7 (63,6%)		
<b>ПВТ</b>	выжившие	75 (53,6%)	<b>OR:3,077;95% ДИ: 0,784-12,083</b> <b>RR: 2,849; 95% ДИ: 0,786-10,330</b>	0,19
	летальные	3 (27,3%)		
<b>ГКС</b>	выжившие	33 (23,6%)	OR: 0,561; 95% ДИ: 0,155-2,035 RR: 0,925; 95% ДИ: 0,811-1,056	0,11
	летальные	5 (45,5%)		
<b>МКА</b>	выжившие	33 (23,6%)	OR: 0,882; 95% ДИ: 0,206-3,279 RR:0,985; 95% ДИ: 0,882-1,100	0,78
	летальные	3 (27,3%)		
<b>ГИБП</b>	выжившие	35 (25%)	OR: 0,889; 95% ДИ: 0,223-3,537 RR: 0,991; 95% ДИ: 0,891-1,102	0,87
	летальные	3 (27,3%)		

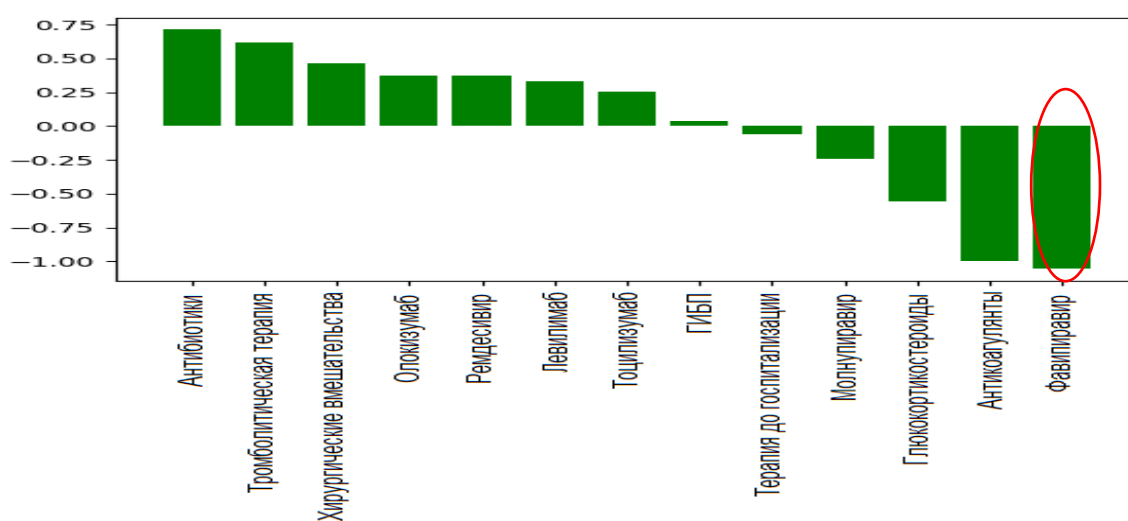
Примечание: \* - достоверность различий,  $p < 0,02$

С помощью модели логистической регрессии установлено, что назначение ПВТ оказывало положительное влияние на исход COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в период циркуляции геноварианта Omicron, рис.89.



**Рисунок 89. Модель логистической регрессии для оценки влияния препаратов на исход COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста в период циркуляции геноварианта Omicron.**

При анализе различных групп лекарственных средств у госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 во все периоды пандемии с помощью модели логистической регрессии выявлено, что назначение противовирусной терапии, в частности фавипиравира оказало положительное влияние на исход болезни, рис.90.



**Рисунок 90. Модель логистической регрессии для оценки влияния препаратов на исход COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста во все периоды пандемии**

Однако, учитывая, что пациенты чаще получали комбинированную терапию из двух и более лекарственных средств оценить влияние отдельного лекарственного средства на исход коронавирусной инфекции затруднительно.

Таким образом, при анализе различных схем терапии в разные периоды пандемии с помощью модели логистической регрессии и вычисления относительного риска установлено, что назначение противовирусной терапии у пациентов молодого возраста с COVID-19 оказало положительное влияние на исход инфекционного заболевания в периоды Delta и Omicron, при этом отсутствие противовирусной терапии в 32 раза увеличивало риск летального исхода у пациентов молодого возраста в период геноварианта Wuhan. Так же доказана эффективность ГКС у госпитализированных больных молодого возраста для лечения COVID-19 в период геноварианта Delta. И с помощью модели логистической регрессии установлено, что назначение противовирусной терапии (фавипиравир) оказало положительное влияние на исход болезни во все периоды пандемии COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На рубеже 2019-2020 гг. новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2 и возникшая в городе Ухань Китайской Народной Республики (КНР), создала третью по счету чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения. В результате стремительного роста заболевших в мире, 11 марта 2020 года ВОЗ официально объявила пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19. За три года пандемии вирус претерпел множество мутаций, в результате чего удлинился период пандемии с регистрацией подъемов и снижения заболеваемости. Согласно классификации ВОЗ выделены три штамма SARS-CoV-2: вирус из города «Wuhan», «Delta» и «Omicron», для которых свойственна повышенная контагиозность, наибольший процент тяжелых форм заболевания и высокая летальность, но при этом они различны по соотношению лёгких, тяжёлых и бессимптомных форм, особенностям течения клинических симптомов, специфичности осложнений и исходов болезни [31]. Первая волна пандемии, вызванная геновариантом Wuhan, характеризовалась быстрым распространением заболевания в мире, но доля тяжёлых форм была статистически ниже, чем в период доминирования варианта «Delta». Тогда как появление нового геноварианта Delta сопровождалось ускорением темпов прироста тяжёлых и крайне тяжёлых форм среди госпитализированных пациентов и высокой летальностью. Отличительными свойствами геноварианта Omicron являются высокая контагиозность, относительно легкое течение заболевания с формированием постковидного синдрома [23,31,110,100].

Согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов в настоящее время выявлены клинико-лабораторные особенности, факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 у больных старших возрастных групп [104,53,184]. При этом среди факторов неблагоприятного течения в этих возрастных группах ведущую роль играют коагулопатии, вторичные бактериальные инфекции, лейко-/лимфопения, повышение уровня СРБ, IL-6, ферритина и активности ЛДГ [183,127,120].

По данным литературы течение коронавирусной инфекции у лиц молодого возраста освещено мало и характеризуются вариабельностью полученных результатов. Результаты многоцентровых исследований, проведенных в США, Индии и Китае показали, что предикторами неблагоприятного исхода у молодых являются развитие гипоксемии, лимфопении с повышением активности ЛДГ [120]. J. Cunningham и соавт. (2020 г.) фактором



риском развития тяжелого течения рассматривали ожирение с индексом массы тела-ИМТ $\geq$ 30кг/м<sup>2</sup>), другие же исследователи выделяли таких факторы как СД 2 типа, АГ, а регистрация с первых суток болезни лихорадочно-интоксикационного синдрома, одышки, тромбоцитопении, лимфопении, гипопроотеинемии, повышение СОЭ, уровня сывороточного железа, активности СРБ, АЛТ и концентрации Д-димера на амбулаторном этапе рассматривали как высокую вероятность тяжелой формы COVID-19 [65]. Касьянко К,(2023г) показала, что у лиц молодого возраста с COVID-19 без сопутствующей патологии в зависимости от периода болезни в 51% случаев инфекция протекала в легкой форме в виде острого респираторного заболевания, а у 49% - развивалась пневмония, приводящая в 20% случаев к развитию острой дыхательной недостаточности [35]. Недостаточно исследованы клиничко-лабораторные аспекты течения, прогноза болезни в зависимости доминирующего геноварианта SARS-CoV-2. До сих пор не определены факторы риска летального исхода COVID-19 у пациентов молодого возраста, а также отсутствует анализ влияния различных схем фармакотерапии на исход болезни у данной возрастной категории.

Актуальность этих вопросов для практического здравоохранения определила цель диссертационной работы – определение клиничко-лабораторных особенностей и инструментальных показателей в разные периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста с COVID – 19 для выявления факторов риска тяжелого течения и летального исхода.

Для решения поставленных задач было проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 450 больных COVID – 19 молодого возраста (от 18 до 44 лет), госпитализированных в отделения «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» в период с 2020г по 2022г., когла стационар работал в статусе ковидного госпиталя.

В зависимости от геноварианта SARS-CoV-2 были выделены 3 группы наблюдения: I группа (n=149) – больные, госпитализированные в период доминирования геноварианта Wuhan с 01.04.2020 по 01.08.2020; II группа (n=150) – в период доминирования варианта Delta (с 01.06.2021 по 01.10.2021) и III группа (n=151) – больные, госпитализированные с 01.12.2021г по 01.03.2022г. - в период циркуляции геноварианта Omicron.

Средний возраст пациентов в группах сравнения статистически не отличался и составил в I группе 35,78 $\pm$ 6,1 лет; во II - 35,3 $\pm$ 5,68 лет, а в III - 33,6 $\pm$ 7,44 лет, среди которых было отмечено достоверное увеличение пациентов в возрасте от 18 до 27 лет. В I и II группах больные были госпитализированы в поздние сроки болезни (Q1 – Q3: 5-9), тогда как в III группе – в первые 4 дня от начала клинических проявлений (Q1 – Q3: 3-8; p<0,001).

В структуре коморбидной патологии статистически значимо (p<0,05) чаще регистрировались ожирение у пациентов с геновариантом Wuhan (27%) и Delta (18,7%),

онкогематологические болезни (9,9%;  $p < 0,05$ ) - в период геноварианта Omicron. При этом полиморбидность значимо чаще до 16,1% ( $p < 0,05$ ) отмечена только в период геноварианта Wuhan.

Известно, что клинические проявления COVID-19 характеризуются разнообразием, от бессимптомного течения до тяжелых форм с развитием ОРДС, сепсиса и полиорганной дисфункции. По данным литературы ведущими симптомами в клинике COVID-19 являлись лихорадка (>90%), сухой кашель (>80%) и одышка (>55%) [203,155,125,143,146]. Китайские исследователи показали, что в начале пандемии у 50,5% госпитализированных регистрировали гастроинтестинальные симптомы с отсутствием аппетита у 78,6% пациентов и наличием диареи в 34% [163]. По данным Сизиковой Т.Н., и соавторов, в период циркуляции геноварианта Delta основные симптомы заболевания были схожи с симптомами, связанными с исходным уханьским вирусом и менее распространенными были anosmia и сухой кашель, при этом отмечено увеличение доли тяжелых форм болезни [57]. Геновариант Omicron характеризовался преобладанием симптомов поражения верхних дыхательных путей: насморк, боль в горле, чихание, при значительном снижении частоты кашля, головной боли и слабости. При этом потеря вкуса и обоняния, стали менее значимыми [90]. Отмечено многими исследователями установлено, что штамм Omicron ассоциируется с более легким течением [169,111,113].

В нашем исследовании показано, что у всех пациентов в разные периоды пандемии схожие клинические симптомы: острое начало болезни, лихорадка, головная боль, сухой кашель, одышка и слабость, но степень их выраженности зависела от геноварианта SARS-CoV-2. Так, в периоды доминирования штаммов Wuhan и Delta в сравнении с периодом циркуляции варианта Omicron статистически значимо чаще регистрировали фебрильную лихорадку (93,2%; 92% и 79,5% соответственно  $p < 0,001$ ), и интоксикационный синдром, характеризующийся слабостью (в 91,9%; 92% и 7,9%;  $p = 0,002$ ) и головной болью (18,9%; 30,7% и 38,4%;  $p < 0,001$ ). Сухой кашель был более выражен ( $p < 0,001$ ) у пациентов I и II группах (в 71,1% и 70% случаев), тогда как влажный кашель (в 15,9% случаев,  $p < 0,001$ ) и боль в горле (в 13,2%,  $p = 0,008$ ) у пациентов III группы. Вкусовые и обонятельные нарушения не были характерны для больных с COVID-19 в период циркуляции геноварианта Omicron и статистически чаще их регистрировали при доминировании геноварианта Wuhan (anosmia в 46,3% и дисгевзия в 25,5%, при  $p < 0,001$ ), тогда как частота выявления гастроинтестинальных симптомов (боль в животе – в 17,2% , рвота – в 13,2%) и катаральных симптомов (кашлель с мокротой (15,9%) и боль в горле (13,2%)) превалировала у больных в период циркуляции Omicron, а также на этом этапе пандемии впервые стали регистрировать синкопальные состояния до 10,6% случаев. У лиц молодого возраста в период циркуляции Delta течение COVID-19 статистически значимо приобретало тяжелую форму (56%), среди которых каждый второй пациент, минуя приемное

отделение, был маршрутизирован в ОРИТ с респираторной поддержкой. В тоже время при доминировании геноварианта Omicron пациентов госпитализировали преимущественно в состоянии средней тяжести (85,4%).

Статистические данные разнообразия клинических симптомов, полученные в ходе данного исследования, частично совпадают с результатами ряда исследователей, однако они указывают, что более чем у одной треть больных регистрировали миалгию, отхождение мокроты и в единичных случаях кровохарканье [106]. У пациентов, выделяющих из геноварианта «Omicron» наиболее распространенными симптомами были: боль в горле (в 25% случаев), лихорадка (в 20%), головная боль и кашель с мокротой (в 15 и 12,5%) и частота регистрации среднетяжелого течения болезни достигала 85%, при этом в основном наблюдение проводили среди больных различной возрастной категории с преимуществом старше 50 лет [100].

Важно отметить, что общий анализ крови с подсчетом гематологических индексов до сих пор является основным и общедоступным лабораторным методом исследования в практическом здравоохранении. При COVID-19 происходят изменения некоторых лабораторных показателей в крови, при этом выраженность изменений этих показателей тесно взаимосвязана с тяжестью заболевания [1]. Так, при сравнительном анализе показателей клинического анализа крови на примере 1099 больных показано, что у пациентов с тяжелыми формами чаще выявлены лейкопения (61,1% случаев) и тромбоцитопения (в 57,7% случаев). Лимфопения характерна для всех форм COVID-19. При анализе биохимических показателей в сыворотке крови авторы обнаружили, что уровень С-реактивного белка (СРБ) повышался >10 мг/л в 81,5% случаев – при тяжелом заболевании и в 56,4% - при легком. Так же в группе пациентов с тяжелым COVID-19 выявлено повышение уровня прокальцитонина, креатинина, ферритина, повышение активности ЛДГ, АЛТ и АСТ. Из показателей систем гемостаза проанализирован уровень Д-димера, который повышался чаще у больных с тяжелым COVID-19 - в 59,3% случаев [95].

Нами была проведена оценка динамики основных показателей у лиц молодого возраста в зависимости от циркуляции геновариантов этиологического агента. Анализ показал, что частота регистрации лейкопений колебалась равнозначно во все периоды пандемии. Изменения лейкоцитарной формулы проявлялись в виде лимфопении преимущественно в I и во II группах (70,5% и 76% соответственно) с достоверностью ( $p < 0,001$ ). Тенденция к снижению количества тромбоцитов до нижней границы референсных значений проявлялась у пациентов молодого возраста в периоды циркуляции геновариантов Wuhan и Delta (в 44,9% и 48,7% случаев соответственно,  $p < 0,001$ ). В оценке интегральных гематологических индексов были определены статистически значимые различия по ИСНЛ и ИСНМ ( $p < 0,001$ ), ИСЛМ ( $p = 0,035$ ), ИСТЛ

( $p < 0,002$ ) и ИСЛ ( $p < 0,024$ ), при этом изменения ИСНЛ и ИСТЛ были характерны для II группы пациентов с высокой точностью.

У пациентов в периоды циркуляции Wuhan и Delta обращали внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции, характеризующиеся статистически значимым ( $p < 0,001$ ) повышением концентрации IL-6, уровня СРБ и ферритина. Корреляционная зависимость гематологических показателей в зависимости от сроков заболевания в разные периоды пандемии выявила статистическую значимость ( $p < 0,001$ ) только по уровню СРБ ( $p = 0,003$ ), ферритина ( $p = 0,007$ ) и активности ЛДГ ( $p = 0,0003$ ). В период циркуляции геноварианта Delta, у пациентов, поступающих на более поздних сроках заболевания были более высокие уровни СРБ и активности ЛДГ.

По данным литературы для новой коронавирусной инфекции свойственно развитие нарушений в коагуляционном звене гемостаза. степень выраженности которых характеризуется повышением уровня Д-димера, фибриногена [1,130]. Полученные результаты в ходе исследования подтверждали формирование гиперкоагуляцией на всех этапах пандемии статистически значимой максимальной выраженностью по уровню Д-димера в период геноварианта Wuhan ( $p < 0,039$ ).

Подведение итогов первого этапа данного исследования позволило сформулировать первое положение работы о том, что независимо от периода пандемии в структуре госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 во все периоды пандемии преобладали пациенты в возрасте от 28 до 37 лет, преимущественно лица мужского пола с отягощенным преморбидным фоном в 62,2% случаев (АГ, СД, ожирение с  $ИМТ \geq 30$ ). Тогда как Выраженность клинических симптомов и лабораторно-инструментальных данных зависели от доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2. Период циркуляции геноварианта Omicron у госпитализированных молодых пациентов характеризовался снижением интоксикационных симптомов и нарастанием частоты встречаемости субфебрильной температуры, синкопальных состояний, рвоты и боли в животе, преимущественно у пациентов с сопутствующей хирургической патологией, преобладанием среднетяжелого течения заболевания.

Для решения второй задачи поставленной в данном научном исследовании был проведен анализ характера поражения легких у лиц молодого возраста, госпитализированных в «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), и определена структура осложнений COVID-19 в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2. Известно, что COVID-19 характеризуется вирусным поражением легочной ткани различной степени тяжести. При анализе лучевой картины были выявлены множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с преимущественной субплевральной и перибронхиальной локализацией. В процессе наблюдения были предложены количественные

характеристики поражения легких с балльной оценкой, которая была использована в определении прогнозов заболевания [58].

Полученные нами результаты показали, что у половины пациентов I группы (66,2%) выявлено поражение легочной ткани до 50% (КТ1-2), во II группы – в 40% субтотальное и тотальное поражение (КТ 3-4). Тогда как в III группе - в 49% случаев отсутствовали патологические изменения легочной ткани (КТ-0), а у остальных диагностировали КТ-1-2, и в том числе в 8,5% случаев пневмонию вирусно-бактериального генеза, а в 3,3% - бронхиолиты.

Коронавирусная инфекция COVID-19 характеризуется полиорганным поражением. К редким и опасным осложнениям COVID-19 относятся спонтанный пневмоторакс (СП) и спонтанный пневмомедиастинум (СПМ) [47]. Наиболее часто СП и СПМ возникает у пациентов с COVID-19 на ИВЛ и повышают риск летального исхода [121,59]. Анализ структуры осложнений показал, что пневмоторакс, пневмомедиастинум (в 10,5% случаев,  $p=0,007$ ), сепсис (17,1%), и ОРДС (в 35,6% случаев,  $p<0,001$ ) достоверно чаще регистрировали в период циркуляции геноварианта Delta, и только в это же время в 5,3% случаев выявляли фульминантные формы миокардита. При доминировании геноварианта Wuhan достоверно чаще регистрировали ОРДС (27,5%), ОПН (18,9%), сепсис (15,9%) и ТЭЛА (14,5%); а в период геноварианта Omicron - тромбозы (37,5%) и сепсис (12,5%).

Для определения предикторов тяжелого течения и рисков летального исхода в момент поступления пациентов молодого возраста был проведен анализ клинико-эпидемиологических данных в группах сравнения в зависимости от исхода COVID-19. По данным литературы имеется недостаточно информации о роли коморбидной патологии и некоторых лабораторных параметров (лейко-/лимфопения, повышение уровня СРБ, ферритина, IL-6, активности ЛДГ) для прогноза тяжелого течения и летального исхода у больных COVID-19 молодого возраста [132,114]. Для всех периодов пандемии независимо от циркуляции геноварианта SARS-CoV-2 среди клинических симптомов статистически значимыми по частоте являются: фебрильная лихорадка, головная боль, одышка ( $p<0,001$ ), слабость ( $p=0,002$ ), катаральной синдром: сухой кашель ( $p=0,032$ ). Однако в процессе вычисления рисков летального исхода с помощью модели логистической регрессии установили, что наличие ДН в момент госпитализации значимо влияет на неблагоприятный исход болезни (RR: 2,416; 95% ДИ: 1,478-3,951). Также было отмечено, что риск летального исхода значимо повышается при необходимости проведения ИВЛ в момент госпитализации (OR:79,170;95% ДИ:18,020-347,831, RR: 7,797; 95% ДИ: 5,838-10,414),  $p<0,001$ .

На первых этапах пандемии установлено, что более старший возраст и наличие хронических сопутствующих заболеваний были факторами риска развития тяжелых форм заболевания и летального исхода. В одном из крупнейших мета-анализов, включающего 186

публикаций и 1304587 пациентов обнаружено, что у пациентов с СД риск летального исхода от COVID-54 был на 19% выше по сравнению с пациентами без СД; у пациентов с АГ риск смерти от COVID-42 увеличился на 19%, а у пациентов с ожирением относительный риск летального исхода от COVID-19 увеличился на 19% [127]. В нашем исследовании в структуре сопутствующих заболеваний преобладали пациенты с ожирением (в 17,7% случаев), СД (в 9,1% случаев) и АГ (в 16% случаев) и наличием онкогематологических заболеваний в анамнезе (в 4,4% случаев), что позволило выделить их из структуры коморбида как предикторы летального исхода у лиц молодого возраста при расчете шансов при  $p < 0,001$ . Среди показателей лабораторных исследований наиболее значимые были определены моделью логистической регрессии. В результате установлено, что нейтрофилез, лимфопения и повышение уровня ферритина в момент госпитализации являются независимыми факторами риска летального исхода. Однако, при подсчете интегральных гематологических индексов в момент госпитализации в группах сравнения статистическую значимость проявляли только по уровню соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) и соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСМН)  $p < 0,001$  с нарастанием ( $p < 0,001$ ) их при летальном исходе. Анализ данных КТ ОГК выявил значимое увеличение ( $p < 0,001$ ) доли пациентов с субтотальным (КТ-3) и тотальным поражением легочной ткани (КТ-4) у пациентов с летальным исходом в момент госпитализации. Несмотря, на выявленную тенденцию роста активности СРБ, концентрации ферритина и ЛДГ при увеличении объема поражения легочной ткани у больных молодого возраста при тяжелом течении COVID-19, только в отношении уровня ферритина была отмечена высокая корреляционная положительная зависимость при объеме поражения легочной ткани более 50% ( $r_{xy} = 0,9$ ) в прогнозе летального исхода. Из осложнений факторами риска развития летального исхода были отмечены ОРДС (RR:12,207; 95% ДИ: 8,315-17,921) и сепсис (RR:9,248; 95% ДИ: 6,930-12,342)

Одной из задач нашей работы была разработка алгоритма прогнозирования летального исхода у больных COVID-19 молодого возраста. С этой целью были изучены анамнестические данные и клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов молодого возраста с определением значимых лабораторных факторов, таких как значение ИСНЛ, ИСМН, уровень нейтрофилов, СРБ, прокальцитонина, наличием сопутствующей патологии (АГ разной степени, ожирения с  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и осложнений (ОРДС, сепсис и ТЭЛА) с бальным подсчетом результатов. При получении суммы баллов от 0 - 5 баллов - пациент может быть расценен как имеющий низкий риск летального исхода, 6 - 9 баллов - средний риск летального исхода и при сумме баллов от 10 и более баллов – у пациента высокий риск летального исхода. Разработанный алгоритм продемонстрировал высокую чувствительность (0,8873) и специфичность (0,8311) различными статистическими методами и с использованием

искусственного интеллекта. Его применение в практическом здравоохранении позволяет стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода уже на этапе приемного отделения с целью улучшения оказания им своевременной медицинской помощи, а также идентифицировать пациентов в процессе лечения. Алгоритм актуален во все периоды пандемии, включая период продолжающейся циркуляции геноварианта Omicron.

Известно, что за период пандемии менялись и протоколы лечения COVID-19. В начале пандемии, учитывая отсутствие специфической терапии для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2, стали использоваться различные препараты, которые могли бы замедлить репликацию вируса в клетках, предотвратить развитие поражения легких и прогрессирования заболевания. Эмпирически первым в качестве основной терапии предложили использование комбинации лопинавира/ритонавира. Позже в РФ для лечения COVID-19 зарегистрирован противовирусный препарат — фавипиравир, разработанный в Японии для лечения гриппа. И уже на первом этапе коронавирусной инфекции была продемонстрирована высокая эффективность данного препарата и его способность к быстрой элиминации вируса. В октябре 2020 г. с этиотропной целью для лечения коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов так же был рекомендован ремдесивир, первоначально разработанный для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. В настоящее время имеются противоречивые мнения относительно эффективности ремдесивира. Так, результаты исследования SOLIDARITY, крупного открытого адаптивного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного в 30 странах, не показали различий в госпитальной смертности среди пациентов, получавших и не получавших ремдесивир [122]. В марте-апреле 2020 г. в России в марте–апреле стали использовать препараты, блокирующие IL-6: тоцилизумаб и сарилумаб. По данным минимум двух мета-анализов с включением более 13 тыс. пациентов показано, что назначение тоцилизумаба снижает летальность и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) у пациентов с COVID-19 [136,139,140]. Наряду с блокаторами IL-6 с антицитокиновой целью было рекомендовано использование ГКС, в частности дексаметазона. Рабочая группа ВОЗ REACT провела метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности ГКС и установлено, что использование кортикостероидов в дозировке 6 мг в сутки было связано с более низким уровнем смертности в течение 28 дней [152]. Следующим шагом в лечении инфекции стало применение антикоагулянтной терапии низкомолекулярными гепаринами во второй половине мая 2020г. [40]. За минувшие годы появилось множество публикаций, показывающих эффективность, безопасности и целесообразности использования антитромботической терапии при COVID-19. Метаанализ с участием 25 719 госпитализированных пациентов с COVID-19 показал, что использование антикоагулянтов было связано со снижением смертности в больнице более чем на 50%, особенно у пациентов в

ОРИТ [129]. Антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах снижала частоту тромботических осложнений у всех пациентов независимо от тяжести заболевания [78]. Новым шагом в лечении и профилактики коронавирусной инфекции, особенно у иммунокомпрометированных пациентов стало внедрение в клиническую практику вируснейтрализующих специфичных для COVID-19 моноклональных антител (однокомпонентные и комбинированные) [8].

Нами был произведен ретроспективный анализ влияния различных препаратов на исход коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов молодого возраста. По результатам полученных нами данных отмечено достоверное увеличение доли пациентов, получавших ПВТ в период циркуляции геноварианта Omicron, увеличение доли пациентов с использованием ГИБП в период геноварианта Delta и увеличение доли пациентов с антикоагулянтной терапией, преимущественно НМГ в периоды циркуляции геноварианта Delta и Omicron. Терапия моноклональными антителами была проведена только в период геноварианта Omicron. Терапия ГКС чаще применялась в периоды Wuhan и Delta. И получены следующие данные, что назначение противовирусной терапии у пациентов молодого возраста с COVID-19 оказало положительное влияние на исход заболевания. При анализе различных схем терапии в разные периоды пандемии установлено, что в период геноварианта Wuhan и Omicron назначение ПВТ (фавипиравир) имело положительное влияние на исход COVID-19, в период доминирования геноварианта Delta – ПВТ (фавипиравир) и ГКС оказали положительное влияние на исход COVID-19.

Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.



## ВЫВОДЫ

1. Степень выраженности клинических симптомов и лабораторно-инструментальных данных зависели от доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2. Наиболее частыми симптомами у госпитализированных пациентов молодого возраста в период циркуляции геноварианта Wuhan и Delta были фебрильная лихорадка (93,2% и 92% соответственно), сухой кашель (71,1% и 70%), одышка (69,1% и 72%) и слабость (91,9% и 92%), обонятельные (46,3% и 14,7%) и вкусовые нарушения (25,5% и 2,7%), лимфопения (70,5% и 76%), тенденция к снижению количества тромбоцитов (44,9% и 48,7%) и значимое повышение индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам.

2. Отличительной особенностью COVID-19 в период циркуляции Omicron является снижение интоксикационных симптомов и частоты фебрильной лихорадки (79,5%), увеличение частоты регистрации субфебрильной лихорадки (17,2%), боли в животе (17,2%), рвоты (13,2%), синкопальных состояний (10,6%) и доли пациентов с сопутствующей хирургической патологией (19,2%), в структуре которой доминировали аппендицит (44,8%) и гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей различной локализации (41,4%).

3. Поражение легких по данным КТ ОГК достоверно чаще выявлено у госпитализированных молодых пациентов в периоды доминирования геновариантов Wuhan - 100% (с преобладанием КТ 2 – в 49,3%), Delta - 99,3% (в 40% - КТ 3-4), а при циркуляции геноварианта Omicron - 51% случаев (с преобладанием КТ-1 в 27,2% случаев). В структуре осложнений при доминировании геноварианта Wuhan регистрировали - ОРДС (27,5%), ОПН (18,9%), сепсис (15,9%) и ТЭЛА (14,5%); в период доминирования Delta варианта - ОРДС (35,6%), сепсис (17,1%), пневмоторакс/пневмомедиастинум (10,5%), а при циркуляции геноварианта Omicron - тромбозы (37,5%) и сепсис (12,5%).

4. Значимыми факторами риска летального исхода во все периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста определены наличие сахарного диабета и дыхательной недостаточности при госпитализации. Выявлены маркеры риска летального исхода COVID-19: в период доминирования геноварианта Wuhan повышение активности ЛДГ свыше 1016 ЕД/л, прокальцитонина более 2,4 нг/мл, индекса СНМ более 20; в период доминирования Delta варианта – повышение ИСНМ более 20, а в период циркуляции геноварианта Omicron – повышение уровня ферритина и СРБ свыше 419 мкг/л и 295 мг/л, соответственно. На модели логистической регрессии определены значимые осложнения как факторы риска летального исхода: ОРДС и ТЭЛА - в период геноварианта Wuhan, ОРДС и

сепсис – при Delta, сепсис и осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства – при циркуляции варианта Omicron.

5. Многофакторный анализ позволил разработать алгоритм прогноза летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов молодого возраста с высокой чувствительностью (0,89) и специфичностью (0,83), актуальный для продолжающейся циркуляции геноварианта Omicron.

6. Анализ влияния различных терапевтических подходов на исход COVID-19 методом логистической регрессии определил высокую значимость противовирусных препаратов для снижения риска летального исхода у молодых пациентов во все периоды пандемии, актуальную в период продолжающейся циркуляции геноварианта Omicron.

### **Практические рекомендации**

Для профилактики тяжелых форм COVID-19 всем пациентам молодого возраста рекомендуется раннее назначение противовирусной терапии.

Пациенты молодого возраста с наличием коморбидной патологии (ожирение, СД, АГ и отягощенный онкоanamнез) являются группой риска по неблагоприятному течению COVID-19. При наличии дыхательной недостаточности пациентам молодого возраста из группы риска показана обязательная госпитализация.

Рекомендуется использование разработанного алгоритма прогнозирования риска летального исхода COVID-19 у лиц молодого возраста, который оптимизирует маршрутизацию пациентов и улучшает качество оказания медицинской помощи.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации**

Полученные результаты исследования позволяют определить следующие перспективные направления:

Необходимо совершенствовать существующие схемы терапии коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом возраста пациента и наличия коморбидной патологии.

Продолжить изучение динамики интегральных лейкоцитарных индексов в катамнезе - для определения тактики реабилитации после перенесенной тяжелой формы COVID-19.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ФБУН – Федеральное бюджетное учреждение науки  
ЦНИИ – Центральный научно-исследовательский институт  
ММКЦ – Московский многопрофильный клинический центр  
ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения  
ФГБУ – Федеральное государственное бюджетное учреждение  
ЦСП – Центр стратегического планирования и управления  
ФМБА – Федеральное медико-биологическое агентство  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
АГ – артериальная гипертензия  
СД – сахарный диабет  
СРБ – С-реактивный белок  
IL-6 – интерлейкин-6  
IL-1 – интерлейкин-1  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
США – Соединенные штаты Америки  
ИМТ – индекс массы тела  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
КТ – компьютерная томография  
ОГК – органы грудной клетки  
ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам  
ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ОПН – острая почечная недостаточность  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ДН – дыхательная недостаточность  
ИСТЛ – индекс соотношения тромбоцитов к лимфоцитам  
ИИР – индекс иммунореактивности

ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам  
ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитарной формулы  
ВАК – высшая аттестационная комиссия  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
КНР – Китайская Народная Республика  
РФ – Российская Федерация  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
ЮАР – Южно-Африканская Республика  
VOC – варианты, вызывающие озабоченность  
VOI – варианты, представляющие интерес  
VUM – варианты, находящиеся под наблюдением  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
МЗ – Министерство здравоохранения  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ВМР – временные методические рекомендации  
КАК – клинический анализ крови  
ПКТ – прокальцитонин  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ОИТ – отделение интенсивной терапии  
ИКБ№2 – Инфекционная клиническая больница №2  
ГКБ №40 – Городская клиническая больница №40  
ДЗМ – Департамент Здравоохранения Москвы  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ДВС – синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания  
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент  
ПВ – протромбиновое время  
LPV/r – Лопинавир/ритонавир  
ЭКГ- электрокардиография  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких  
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация  
ВПО – высокопоточная оксигенация

ГКС – глюкокортикостероиды  
МЕ – международные единицы  
НМГ – низкомолекулярный гепарин  
НФГ – нефракционированный гепарин  
МкАт – моноклональные антитела  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
САД – систолическое артериальное давление  
СДЛА - систолическое давление в легочной артерии  
ПЖК – подкожная жировая клетчатка  
ДИ – доверительный интервал  
ПОН – полиорганная недостаточность  
ПВТ – противовирусная терапия  
АБП – антибактериальные препараты  
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ТЛТ – тромболитическая терапия  
ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ПАВ – психоактивное вещество  
FDA - Министерство здравоохранения и социальной службы США  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ISTH - Международная ассоциация по тромбозу и гемостазу  
JAK – янус-киназа  
СМП – скорая медицинская помощь  
RR – относительный риск  
OR – отношение шансов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаев, Р.Ю. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова // *Consilium Medicum*. – 2020. – №22 (11). – С.51–55. – DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200369.
2. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А. Плоскирева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2022. – №99(3). – С.269–286. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>.
3. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2022. – №99(4). – С.381–396. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>.
4. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19 / Д.Н. Земсков, Л.А. Балыкова, О.А. Радаева [и др.] // *Фармация и фармакология*. – 2022. – №10(5). С.432-445. – DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445.
5. Барicitиниб в лечении пациентов с COVID-19 опыта клинического применения в российской популяции / А.И. Загребнева, Е.А. Барях, Е.И. Желнова [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. – 2021. – №66: 1–2. – С.47–56. – doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-1–2-47-56.
6. Биличенко, Т. Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) / Т. Н. Биличенко // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2021. – С. 237-244. – DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
7. Бобкова, С. С. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование / С.С.Бобкова, А.А.Жуков, Д.Н.Проценко, В.В. Самойленко, И.Н. Тюрин // *Вестник интенсивной терапии им.А.И.Салтанова*. – 2021. – №1. – С.69–76. – DOI:10.21320/1818-474X-2021-1-69-76.
8. Вируснейтрализующие моноклональные антитела при COVID-19: механизм действия и результаты исследований / Д.С. Фомина, М.С. Лебедкина, У.А. Маркина [и др.] //

Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – №101 (3). – С. 156–169. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-156-169.

9. Вечорко, В. И. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование) / В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.В. Гришин, А.А. Зимин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – №21(3). – С.3103. –doi:10.15829/1728-8800-2.

10. Влияние различных видов антикоагулянтной терапии на снижение летальности при COVID-19 / А.Д. Макацария, Е.В. Слуханчук, В.О. Бицадзе [и др.] // Вестник РАМН. – 2021. – №76(3). – С. 268–278. – doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1551>

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 1 (29.01.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 1 (29.01.2020) (in Russian).

12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4 (27.03.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 4 (27.03.2020) (in Russian).

13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 5 (08.04.2020) (in Russian).

14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 6 (28.04.2020) (in Russian).

15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 7 (03.06.2020) (in Russian).

16. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 8 (03.09.2020) (in Russian).

17. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 9 (26.10.2020) (in Russian).
18. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 11 (07.05.2021) (in Russian).
19. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 14 (27.12.2021) (in Russian).
20. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (24.12.2022). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection –(COVID-19). Version 17 (24.12.2022) (in Russian).
21. Гайсенко, О.В. Лекарственные взаимодействия и побочные эффекты совместного назначения хлорохина/гидроксихлорохина и азитромицина: к вопросу рациональной фармакотерапии пациентов с COVID-19 противомаларийными препаратами / О.В. Гайсенко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2020. – №16(3). – С.481-486. – DOI:10.20996/1819-6446-2020-06-08.
22. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии / М. Д. Ардацкая, Л. И. Буторова, М. А. Калашникова М.А [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – №93(8). – С.923-931. – DOI:10.2644.2/00403660.2021.08.201020.
23. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семененко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №3. – С.27–35. – DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.
24. Гидроксихлорохин у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): исследование по принципу случай-контроль / А.А. Камалов, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова [и др.] // Кардиология. – 2021. – №61(2). – С.28-39. – <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1548>.
25. Гома, Т.В. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 / Т.В. Гома, А.Н. Калягин, О.В. Рыжкова // Acta biomedica scientifica. – 2022. – №7(5-2). – С.86-95. – doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.9.



26. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, Ж.Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – №19(4). – С.103–111. – DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-103-11.
27. Гребенникова, И.В. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19: ретроспективное исследование / И.В. Гребенникова, О.В. Лидохова, А.В. Макеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – №17(3). – С.:10-14.
28. Гришаева, А.А. Клинико-иммунологическая характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гришаева Антонина Алексеевна ; ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2023. –119 с. – библиогр.: С. 94.
29. Журавлева, М.В. Оценка клинических исходов COVID-19 у пациентов, получавших ремдесивир в составе комплексной терапии в рутинной клинической практике / М.В. Журавлева, Е.В. Кузнецова, Т.Р. Каменова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т.11. – №2. – С.38-48. – DOI:https: / doi.org / 10.33029/2305-3496-2022-2-38-48.
30. Задумина, Д. Н. Изменение гематологических показателей при COVID-19 / Д.Н. Задумина, В.В. Скворцов // Лечащий Врач. – 2022. – № 11 (25). – С.30-36. – DOI: 10.51793/OS.2022.25.11.005
31. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – №65(4). – С. 203–211. –DOI.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211.
32. Зиганшин, АМ. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19 / А.М. Зиганшин, А.Р. Мулюков // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – №6. – С.35-43. – DOI: 10.20333/25000136-2021-6-35-43.
33. Камалов, А.А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах / А.А. Камалов, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова // Вестник РАМН. – 2021. – №76(1). – С.43–50. – doi: https://doi.org/10.15690/vramn1402.
34. Канорский, С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? / С.Г. Канорский // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – №2(1). – С.17-24. – DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24
35. Касьяненко К. . Прогнозирование течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 у лиц молодого возраста с использованием искусственного интеллекта: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Касьяненко Кристина; ФГБВОУ ВО «Военно-

медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ. – Москва, 2023. –139 с. – библиогр.: С. 90-95

36. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве / Н.И. Брико, В.А. Коршунов, С.В. Краснова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – №99(3). – С. 287–299. – DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>.

37. Клиническая эффективность ингибирования рецептора интерлейкина-6 при COVID-19 левелимабом и перспективы его применения при синдроме высвобождения цитокинов другой этиологии / Н.В. Ломакин, Б.А. Бакиров, Г.Х. Мусаев [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2022. – №22(4). – С.446–459. – <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-446-459>.

38. Ленева, И.А. Умифеновир и коронавирусные инфекции: обзор результатов исследований и опыта применения в клинической практике / И.А. Ленева, Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова // Терапевтический архив. – 2020. – №92 (11). – С.91–97. – DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000713.

39. Леонова, М.В. Кардиотоксичность хлорохина и гидроксихлорохина при лечении инфекции COVID-19 / М.В. Леонова // Consilium Medicum. – 2020. – №22(10). – С.15–21. – DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200270.

40. Лобастов, К.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19 / К.В. Лобастов, О.Я. Порембская, И.В. Счастливцев // Амбулаторная хирургия. – 2021. – №18(2). – С.17–30. – <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-2>.

41. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике / К.В. Лобастов, И.В. Счастливцев, О.Я. Порембская [и др.] // Амбулаторная хирургия. – 2020;(3-4). – с. 36-51. – DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.

42. Лялюкова, Е.А. Патогенез диареи у пациентов с COVID-19 и подходы к терапии / Е. А. Лялюкова // Лечащий врач. – 2022. – № 5-6 (25): С. 77-83. – DOI: 10.51793/OS.2022.25.6.014.

43. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания / А. Д. Макацария, К.Н. Григорьева, М. А. Мингалимов [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – №14 (2). – С. 123-131. – DOI: 10.17749/2313-7347.132.

44. Малинникова, Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С.18–32. – DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.

45. Матвеев, А.В. Возможность применения препарата тофацитиниб у пациентов с COVID-19 / А.В. Матвеев, Ю.Ю. Киселёв, Д.А. Сычёв // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С.35-38. – DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-35-38.
46. Мирзаев, К.Б. Изменение позиции по применению гидроксихлорохина для профилактики и лечения COVID-19 / К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С.90-91. – DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-90-91.
47. Михеев, А. В. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19 / А.В. Михеев, Е.В. Афтаева, С.С. Казакова [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99. – № 3. – С. 18-22. – <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-18-2>.
48. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учебно-методическое пособие / В.В. Никифоров, Л.В. Колобухина, С.В. Сметанина [и др.]. – М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. – 71 с. – Текст: непосредственный.
49. Особенности фармакокинетики олокизумаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Е.В. Тавлуева, Е.В. Зернова, М.П. Кутепова [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – №10(5). – С.460-471. – DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-460-471.
50. Отделенов, В.А. Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19 / В.А. Отделенов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычёв // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С.96-98. – DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-96-9.
51. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев [и др.] // Судебная медицина. – 2020. – №6(4). – С.10–23. – DOI: <https://doi.org/10.19048/fm340>
52. Полушин, Ю. С. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 / Ю.С. Полушин, И.В. Шлык, Е.Г. Гаврилова, Е.В. Паршин, А.М. Гинзбург // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 20-28. – DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
53. Предикторы тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19): дизайн исследования / Т.А. Мищенко, П.А. Ермакова., А.А. Ермакова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (11). – С. 1246-1251. – DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201402.
54. Пшеничная, Н. Ю. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю, Журавлёв, А.А. Плоскирева, В.Г. Акимкин // Инфекционные болезни. – 2020. – № 18(3). – С. 7–14. – DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.
55. Радаева, О.А. Анализ данных о механизме действия и эффективности препаратов, применяемых для лечения COVID-19 / О.А. Радаева, Ю.А. Костина // Инфекционные болезни:

новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 3. – С.106–117. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117>.

56. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19 / В.Н. Городин, Д.Л. Мойсова, С.В. Зотов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – №19(2). – С. 16-26. – DOI: [10.20953/1729-9225-2021-2-16-26](https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-2-16-26).

57. Сизикова, Т.Е. Характеристики варианта дельта (В.1.617) вируса SARS-CoV-2 – доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России / Т.Е. Сизикова, В.Н. Лебедев, Д.А. Кутаев, С.В. Борисевич // Вестник войск РХБ защиты. 2021. – Т. 5. – № 4. – С. 353–365. – <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-4-353-365>.

58. Сперанская, А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А.А. Сперанская // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – №11(1). – С. 18-25. DOI.10.22328/2079-5343-2020-11-1-18-25.

59. Спонтанный пневмомедиастинум у пациентов с COVID-19-пневмонией / О.О. Янушевич, О.В. Левченко, И.В. Семенякин [и др.] // Терапия. – 2021. – Т.3. – №9. – С.95–103. – <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.9.95-103>.

60. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Д.С. Фомина, Н.Г. Потешкина, И.П. Белоглазова [и др.] // Пульмонология. – 2020. – №30(2). – С.164-172. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172>.

61. Ушакова, А. А. К вопросу об эффективности и безопасности вакцинации против новой коронавирусной инфекции: обзор литературы / А.А. Ушакова, А.Г. Корнеев, А.С. Паньков, С.Ю. Носырева // Оренбургский медицинский вестник. – 2022. – Т. X. – № 4 (40). – С. 6–11.

62. Харченко, Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е.П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – №19 (2). –С. 13–30. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-13-30>.

63. Цветов, В.М. Возможность и перспективы применения препарата ремдесивир у пациентов с COVID-19 / В.М. Цветов, К.Б. Мирзаев, Д.А. Сычѐв // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С.99-102. – DOI: [10.37489/2588-0519-2020-S4-99-102](https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-99-102).

64. Цветов, В.М. Целесообразность рутинного применения препарата олокизумаб при COVID-19 / М.В. Цветов, А.В. Матвеев, Д.А. Сычѐв // Качественная клиническая практика. – 2020. – №S4. – С.68-70. – DOI: [10.37489/2588-0519-2020-S4-68-70](https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-S4-68-70).

65. Шаравина, Ю. А. Клиника, диагностика и оптимизация тактики ведения пациентов с коронавирусной инфекцией covid-19 на амбулаторном этапе: диссертация на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шаравина Юлия Аркадьевна; ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2023. –134 с. – библиогр.: С. 114-115.

66. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты / К.Н. Попова, А.А. Жуков, И.Л. Зыкина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18. – № 1. – С. 7-16. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-7-16.

67. Щербак, С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А. Вологжанин // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. –2022. – №4(1). – С.14–36. – DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997>.

68. Щербак, С.Г. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С.Г. Щербак, Т.А. Камилова, А.С. Голота, Д.А.Вологжанин // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – №4(1). – С.14–36. – DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997>.

69. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации / В. В. Кутырев, А. Ю. Попова, В. Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №2. – С. 6–12.. – DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.

70. Эффективность и безопасность применения фавипиравира в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения / Т.А. Руженцова, П.В. Чухляев, Д.А. Хавкина [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. –№ 4. – С. 26–38. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-26-38>.

71. Эффективность и безопасность тофацитиниба у пациентов с COVID-19: многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование / С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, А.С. Зыкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2021. – №30(2). – С. 22-30

72. Эффективность и безопасность инфузионного введения фавипиравира у пациентов, госпитализированных с COVID-19 / Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, В.Ф. Павелкина [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С.113–126. – DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-113-126.

73. Эффективность применения препаратов на основе иммуноглобулинов плазмы и моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19 / А.А. Солдатов, Ж.И. Авдеева, Д.В. Горенков [и др.] // Иммунология. – 2022. – №43(5). – С.485–503. – DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-5-485-503>.

74. Якубцевич, Р. Э. Блокада цитокинового шторма при тяжелом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2: медикаментозная супрессия или экстракорпоральная элиминация? / Р. Э. Якубцевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 18/ – № 5. – С. 505-512. – <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-505-512>.
75. Akkız, H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern / H. Akkız // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol.20, №9. – 849217. – doi: 10.3389/fmed.2022.849217
76. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et al.] // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, №20. – P.1986-94. – doi: 10.1056/NEJMoa030685.
77. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China / F. Wu, S. Zhao, B. Yu [et al.] // Nature. – 2020. – Vol.579, №7798. – P.265-269. – doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
78. Anticoagulation in COVID-19 patients - An updated systematic review and meta-analysis / S. Reis, M. Popp, S. Schießer [et al.] // Thromb Res. – 2022. – Vol.219. – P.40-48. – doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.001.
79. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et al.] // J Thromb Haemost. – 2020. – Vol. 18, №5. – P.1094-1099. – doi: 10.1111/jth.14817.
80. Assessment of mortality and hospital admissions associated with confirmed infection with SARS-CoV-2 variant of concern VOC-202012/01 (B.1.1.7) a matched cohort and time-to-event analysis / G. Dabrera, H. Allen, A. Zaidi [et al.] // SSRN. – 2021. – (published online March 22.) (preprint). – <https://doi.org/10.2139/ssrn.3802578>.
81. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis / JAC Sterne, S. Murthy, J.V. Diaz [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol 324, №13. – P.1330-1341. – doi: 10.1001/jama.2020.17023
82. Association between tocilizumab treatment and clinical outcomes of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / J. Peng, X. She, H. Mei [et al.] // Aging (Albany NY). – 2022. – Vol. 14, №2. – P.557-571. – doi: 10.18632/aging.203834.
83. Association of Body Mass Index and Age With Morbidity and Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry / N.S. Hendren, J.A. de Lemos, C. Ayers [et al.] // Circulation. – 2021. – Vol. 143, №2. – P.135-144. – doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051936

84. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol.5, №7. – P.802–810. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
85. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19 / I. Paranjpe, V. Fuster, A. Lala [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76, №1. – P.122-124. – doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
86. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State / E.S. Rosenberg, E.M. Dufort, T. Udo [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol.323, №24. – P.2493-2502. – doi: 10.1001/jama.2020.8630.
87. Azithromycin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Ayerbe, C. Risco-Risco, I. Forgnone [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2022. – Vol.77, №2. – P.303-309. – doi: 10.1093/jac/dkab404
88. Bajpai, J. Use of hydroxychloroquine and azithromycin combination to treat the COVID-19 infection / J. Bajpai, A. Pradhan, A.K. Verma, S. Kant // *World J Exp Med.* – 2022. – Vol.12, №3. – P.44-52. – DOI: 10.5493/wjem.v12.i3.44.
89. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19 / A.C. Kalil, T.F. Patterson, A.K. Mehta [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, №9. – P.795-807. – doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
90. Bhattacharyya, R.P. Challenges in Inferring Intrinsic Severity of the SARSCoV-2 Omicron Variant / R.P. Bhattacharyya, W.P. Hanage // *N Engl J Med.* – 2022. – Vol.386, №. 7 – e14. – doi:10.1056/NEJMp2119682.
91. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta [et al.] // *BMJ Evid Based Med.* – 2021. – Vol.26, №3. – P.107-108. – doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
92. Chavda, V.P. SARS-CoV-2 variants and vulnerability at the global level / V.P. Chavda, A.B. Patel, D.D. Vaghasiya // *J Med Virol.* – 2022. – Vol.94, №7. – P.2986-3005. – doi: 10.1002/jmv.27717
93. Chikhalkar, B. Assessment of National Early Warning Score 2 as a Tool to Predict the Outcome of COVID-19 Patients on Admission / B. Chikhalkar, D. Gosain, S. Gaikwad, R. Deshmukh // *Cureus.* – 2022. – Jan 12. – Vol.14, №1. – P.21164. – doi: 10.7759/cureus.21164.
94. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis / W.J. Guan, W.H. Liang, Y. Zhao [et al.] // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55, №5. – P.2000547. – doi: 10.1183/13993003.00547-2020.

95. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / WJ. Guan, ZY. Ni, Y Hu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382, №. 18 – P.1708-1720. – DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
96. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis / A. Elavarasi, M. Prasad, T. Seth [et al.] // *J Gen Intern Med.* – 2020. – Vol.35, №11. – P.3308-3314. – doi: 10.1007/s11606-020-06146-w.
97. Clinical characteristics and risk factors for mortality in critical Coronavirus Disease 2019 patients 50 years of age or younger during the Delta Wave: comparison with patients > 50 years in Korea / H.J. Shi, E. Nham, B. Kim [et al.] // *Journal of Korean Medical Science.* – 2022. – Vol.37, №22. – e.175. – DOI; 10.3346/jkms.2022.37.e175.
98. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis / J. Xie, Q. Wang, Y. Xu [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2021. – Vol.10, №2. – P.1928-1949. – doi: 10.21037/apm-20-1863.
99. Clinical Characteristics of 40 Patients Infected With the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Korea / M.K. Kim, B. Lee, Y.Y. Choi [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2022. – Vol.37, №3. – P.31. – doi: 10.3346/jkms.2022.37.e31
100. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China / W. Yang, S. Yang, L. Wang [et al.] // *Virologica Sinica.* – 2022. – Vol.37, №5. – P.704-715. – doi: 10.1016/j.virs.2022.07.014.
101. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W.J. Guan., Z.Y. Ni., Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382. №18. – P.1708–20. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
102. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395, №10229. P.1054–1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
103. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395, №10229. – P.1054-1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
104. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol.395. – P.1054-62. – DOI: 10.1066/S0140-6736(20)30566-3.
105. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, №10229. – P.1054-1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.



106. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C.Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P.497-506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
107. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area / C.M. Booth, L.M. Matukas, G.A. Tomlinson [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol.289, №21. – P.2801-9. – doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.
108. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 / J.W. Cunningham, M.Vaduganathan, B.L.Claggett [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2020. – Vol. 181, №3. – P.379–81. – doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5313.
109. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis / G. Xiang, L. Xie, Z. Chen [et al.] // *J Am Palliat Med*. – 2021. – Vol. 10, №3. – P.2723-2735. – doi: 10.21037/apm-20-1278.
110. Comparative Analysis of Clinical and CT Findings in Patients with SARS-CoV-2 Original Strain, Delta and Omicron Variants / X. Han, J. Chen, L. Chen [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, №3. – P.901. – doi: 10.3390/biomedicines11030901.
111. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARSCoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study / T. Nyberg, NM. Ferguson, SG. Nash [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol.399, №. 10332. – P.1303-12. – doi:10.1016/ S0140-6736(22)00462-7.
112. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19 / J. Bao, C. Li, K. Zhang [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2020. – Vol. 509. – P.180-194. – doi: 10.1016/j.cca.2020.06.009.
113. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARSCoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study / T. Nyberg, NM. Ferguson, SG. Nash [et al.] // *Lancet*. – 2022. – Vol.399., №. 10332. – P.1303-12. – doi:10.1016/ S0140-6736(22)00462-7.
114. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing / J. Duan, X. Wang, J. Chi [et al.] // *J Med Virol*. – 2020. – Vol.92, №11. – P.2616-2622. – doi: 10.1002/jmv.26082.
115. Comprehensive evaluation of the efficacy and safety of LPV/r drugs in the treatment of SARS and MERS to provide potential treatment options for COVID-19 / L. Wu, Y. Zheng, J. Liu [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol.13, №8. – P.10833-10852. – doi: 10.18632/aging.202860
116. Comprehensive evaluation of the efficacy and safety of LPV/r drugs in the treatment of SARS and MERS to provide potential treatment options for COVID-19 / L. Wu, Y. Zheng, J. Liu [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol.13, №8. – P.10833-10852. – doi: 10.18632/aging.202860.

117. Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial / N. Toroghi, L. Abbasian, A. Nourian [et al.] // *Pharmacol Rep.* – 2022. – Vol. 74, №1. – P.229-240. – doi: 10.1007/s43440-021-00341-0.
118. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 Between Young and Older Patients: A Multicenter, Retrospective Cohort Study / C. Umeh, K. Watanabe, L. Tuscher [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol.14, №1. – e21785. – DOI: 10.7759/cureus.21785.
119. coronavirus-monitor.info/ [Электр.ресурс]/ (дата обращения: 06.06.2023).
120. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. / H. Ejaz, A. Alsrhari, A. Zafar [et al.] // *Journal of Infection and Public Health* –2020. – P.1833-1839. – DOI: 10.106/j.jiph.2020.07.014.
121. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series / A. W. Martinelli., T.Ingl, J.Newman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol.56, No 5 – P. 2002697. – doi.org/10.1183/13993003.02697-2020.
122. COVID-19: A Review of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, and Casirivimab/Imdevimab) and Pharmacological Considerations / S. Nhean, M.E. Varela, Y-N. Nguyen [et al.] // *Journal of Pharmacy Practice.* – 2023. – Vol. 36, №2. – P.407-417. –doi:10.1177/08971900211048139.
123. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis / I.Huang, R.Pronata, M.A. Lim [et al.] // *Therapeutic Advanced in Respiratory Disease.* – 2020. – Jan- Vol.14:1753466620937175. – doi: 10.1177/1753466620937175.
124. Das, R.R. Effect of chloroquine and hydroxychloroquine on COVID-19 virological outcomes: An updated meta-analysis / R.R. Das, B. Behera, B. Mishra, S.S. Naik // *Indian J Med Microbiol.* – 2020. – Vol.38, №3 – P.265-272. –doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_20\_330.
125. Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Alimohamadi, M. Sepandi, M. Taghdir [et al.] // *J Prev Med Hyg.* – 2020. – Vol.61,№3. – P.304-312. – DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1530.
126. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, №8. –693-704. – doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
127. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies / Y. Mahamat-Saleh, T. Fiolet, ME. Rebeaud [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol.11, №10. – e.052777. – doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777.
128. Diaz-Arocutipa, C. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-

analysis / C. Diaz-Arocutipa, A. Brañez-Condorena, A.V. Hernandez // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2021. – Vol.30, №6. – P.694-706. – doi: 10.1002/pds.5234.

129. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis / R. Parisi, S. Costanzo, A. Di Castelnuovo [et al.] // *Semin Thromb Hemost.* – 2021. – Vol. 47, №4. – P.372-391. – doi: 10.1055/s-0041-1726034.

130. Di Minno, A. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies / A. Di Minno, P. Ambrosino, I. Calcaterra, M.N.D. Di Minno // *Semin Thromb Hemost.* – 2020. – Vol.46, №7. – P.763-771. – doi: 10.1055/s-0040-1715456..

131. Early risk markers for severe clinical course and fatal outcome in German patients with COVID-19 / P. Balfanz, B. Hartmann, D. Muller-Wieland [et al.] // *Plos One.* – 2021. – Vol.16, №1. – DOI:10.1371/journal.pone.0246182.

132. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Kiss, N. Gede, P. Hegyi [et al.] // *Med Microbiol Immunol.* – 2021. – Vol.210, №1. – P.33-47. – doi: 10.1007/s00430-020-00696.

133. Effects of common mutations in the SARS-CoV-2 Spike RBD and its ligand, the human ACE2 receptor on binding affinity and kinetics / M.I. Barton, S.A. MacGowan, M.A. Kutuzov // *Elife.* – 2021. – Vol.26, №10. – e.70658. – doi: 10.7554/eLife.70658.

134. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial / M.W. Munch, S.N. Myatra, B.KT. Vijayaraghavan Villalba [et al.] // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326, №18. – P.1807-1817. – doi: 10.1001/jama.2021.18295.

135. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? / A. Savarino, J.R. Boelaert, A. Cassone [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2003. – Vol.3, №11. – P.722-7. – doi: 10.1016/s1473-3099(03)00806-5.

136. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2020. Vol.117, №20. – P.10970-10975. – doi: 10.1073/pnas.2005615117

137. Effectiveness and safety of tocilizumab for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / PRL. Almeida, O.C. Person, M.F. Giusti [et al.] // *Sao Paulo Med J.* – 2022. – Vol.141, №2. – P.168-176. – doi: 10.1590/1516-3180.2022.0170.R1.01072022.

138. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / D. Huang, H. Yu, T. Wang [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93, №1. – P.481-490. – doi: 10.1002/jmv.26256

139. Efficacy and safety of tocilizumab versus standard care/placebo in patients with COVID-19; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials / D. Vela, Z. Vela-Gaxha, M. Rexhepi [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, №5. – P.1955-1963. – doi: 10.1111/bcp.15124.
140. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update / I.M. Tleyjeh, Z. Kashour, M. Riaz [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2021 – Vol. 27, №8. – P.1076-1082. – doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.019.
141. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis / H. Zhong, Y. Wang, Z.L. Zhang [et al.] // *Pharmacol Res.* –2020. – Vol.157. – P.104872. – doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872.
142. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus / T.K. McGhie, P. Harvey, J. Su [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* – 2018. – Vol.36, №4. – P.545-551.
143. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, DQ.Huang, B. Zou [et al.] // *J Med Virol.* – 2021 Mar. – Vol.93, №3. – P.1449-1458. – DOI: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25.
144. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study / E. Carr, R. Bendayan, D. Bean [et al.] // *BMC Med.* – 2021. – Vol.19,№1.23. – doi: 10.1186/s12916-020-01893-3.
145. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta., M.V. Madhavan., K.Sehgal [et al.] // *Nat Med.* – 2020. – Vol.26, №7. – P.1017–32. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
146. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis / F. Del Sole, A. Farcomeni, L. Loffredo [et al.] // *Eur J Clin Invest.* – 2020. — Vol.50,№10. – e.13378. – DOI: 10.1111/eci.13378.
147. Gundogdu, O. Efficacy of pulse steroid therapy in patients critically ill with COVID-19 / O. Gundogdu, B. Demir, C.O. Coskun, I. Ersan // *Bratisl Lek Listy.* – 2021. – Vol. 122, №11. – P.793-798. – doi: 10.4149/BLL\_2021\_126.
148. Gyselinck, I. Rationale for azithromycin in COVID-19: an overview of existing evidence / I. Gyselinck, W. Janssens, P. Verhamme, R. Vos // *BMJ Open Respir Res.* – 2021. – Vol.8, №1. – e000806. – doi: 10.1136/bmjresp-2020-000806
149. Hidesaku, A. COVID-19 – associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation / H. Asakura, H. Ogava // *International Journal of Hematology.* – 2021. – Vol.113. – P.45-57. – DOI: 10.1007/s12185-020-03029- y.

150. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial / L. Bouadma, A. Mekontso-Dessap, C. Burdet [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2022. – Vol. 182, №9. – P.906-916. – doi: 10.1001/jamainternmed.2022.2168.
151. High-dose corticosteroid pulse therapy increases the survival rate in COVID-19 patients at risk of hyper-inflammatory response / M.Á. López Zúñiga, A. Moreno-Moral, A. Ocaña-Granados [et al.] // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, №1. – P.0243964. – doi: 10.1371/journal.pone.0243964.
152. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study / E. Monreal, S. Sainz de la Maza, E. Natera-Villalba [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40, №4. – P.761-769. – doi: 10.1007/s10096-020-04078-1.
153. Hospitalisation associated with SARS-CoV-2 delta variant in Denmark / P. Bager, J. Wohlfahrt, M. Rasmussen [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol.2,№10. – P.1351. – DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00580-6. Epub 2021 Sep 3.
154. Huang, SW. SARS-CoV-2 Entry Related Viral and Host Genetic Variations: Implications on COVID-19 Severity, Immune Escape, and Infectivity / SW. Huang, SF Wang // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22, №6. – P.3060. – doi: 10.3390/ijms22063060
155. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis / Y. Cao, X. Liu, L. Xiong, [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. – Vol.92,№9. – P.1449-1459. DOI: 10.1002/jmv.25822. Epub 2020 Apr 10.
156. Increased risk of hospitalisation and death with the delta variant in the USA / E. Bast, F. Tang [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol.21,№12. – P.1629-1630. – DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00685-X.
157. Iwasaki, A. Innate immunity to influenza virus infection / A.Iwasaki, P.S.Pillai // *Nat Rev Immunol.* – 2014. – Vol.14, №5. – P.315–28. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3665>.
158. Karimi Shahri, M. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces / M. Karimi Shahri, H.R. Niazkar, F. Rad // *Int J Lab Hematol.* – 2021. – Vol. 43, №2. – P.160-168. – doi: 10.1111/ijlh.13412.
159. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 / Y. Cheng., R.Luo, K. Wang [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol.97, №5. – P.829–38. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
160. Levy, G. JAK inhibitors and COVID-19 / G. Levy, P. Guglielmelli, P. Langmuir, S.N. Constantinescu // *J Immunother Cancer.* – 2022. – Vol. 10, №4. –e002838. – doi: 10.1136/jitc-2021-002838.

161. Levy, G. JAK inhibitors and COVID-19. *J Immunother Cancer* / G. Levy, P. Guglielmelli, P. Langmuir // Constantinescu SN. – 2022. – Vol.10, №4. –e002838. – doi: 10.1136/jitc-2021-002838.
162. Madigan, LM. How dermatologists can learn and contribute at the leading edge of the COVID-19 global pandemic / LM. Madigan, RG. Micheletti, K. Shinka // *JAMA Dermatology*. – 2020. – Vol. 156, №7. – P.733-734. – doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1438.
163. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / R. Mao, Y. Qiu, JS. He [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol.5,№7. – P.667- 678. – DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
164. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia / J. Li, X. He, Yuan Yuan [et al.] // *Am J Infect Control*. – 2021. – Vol.49,№1. – P.82-89. – doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008.
165. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials / C. Axfors, A.M. Schmitt, P. Janiaud [et al.] // *Nat Commun*. – 2021. – Vol.12, №1. – P.2349. – doi: 10.1038/s41467-021-22446-z.
166. National early warning score (NEWS) 2 predicts hospital mortality from COVID-19 patients / E. Wibisono, U. Hadi, M.V. Arfijanto [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. – 2022. – Vol.76. – P.103462. – doi: 10.1016/j.amsu.2022.103462.
167. National Early Warning Score 2 (NEWS2) to predict poor outcome in hospitalised COVID-19 patients in India / P. Cr, I. Vanidassane, D. Pownraj [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol.16,№12. – P.0261376. – doi: 10.1371/journal.pone.0261376.
168. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases / L. Cases Xiaoqi, G. Zhenyu, X. Zuke [et al.] // *Korean J. Radiol*. – 2020. – Vol. 21,№3. – P. 365–368.
169. Omicron-associated changes in SARS-CoV-2 symptoms in the United Kingdom / K.D. Vihta, K.B. Pouwels, T.E. Peto [et al.] // *MedRxiv*. – 2022. – Vol.3, №. 76 – P.133-41. – doi:10.1101/2022.01.18.22269082.
170. Oran, D.P. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review / D.P. Oran, E.J. Topol // *Ann Intern Med*. –2021. – Vol.174, №5. – P.655-662. – doi: 10.7326/M20-6976.
171. Palladino, M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review / M. Palladino // *Biochem Med (Zagreb)*. – 2021. – Vol.31, №3. – P.030501. – doi: 10.11613/BM.2021.030501.

172. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis / A. Booth, A.B. Reed, S. Ponzo [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol.16, №3. – P.0247461. – doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
173. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18, №. 6. – P.1421–1424. – doi: 10.1111/jth.14830.
174. Prognostic factors for mortality, intensive care unit and hospital admission due to SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis of cohort studies in Europe / C.I. Vardavas, A.G. Mathioudakis, K. Nikitara [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2022. – Vol. 31, №166. – P.220098. – doi: 10.1183/16000617.0098-2022.
175. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / *Lancet*. – 2021. – Vol.397, №10285. – P.1637-1645. – doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
176. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis / *Lancet*. – 2022. – Vol. 400, №10349. – P.359-368. – doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6.
177. RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. / *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, №10289. – P.2049-2059. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.
178. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C.Wan [et al.] // *Kidney Int.* – 2020. – Vol.98, №1. – P.219–27. – DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
179. Retrospective cohort study of 238,000 COVID-19 hospitalizations and deaths in Brazil / M. F. F. Sobral, A. Roazzi, A.I.G da Penha Sobral [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – Vol.12, №1. – P.3629. – DOI: 10.1038/s41598-022-07538-0.
180. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study / A.S. Omrani, M.M. Saad, K. Baig [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol.14, №11. – P.1090-1095. – doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
181. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients / J.-F. Xu, L. Wang, L. Zhao [et al.] // *Respiratory Research*. – 2020. – Vol.16, №. 3. – P.182-189. . – doi: 10.1111/crj.13467.
182. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol.146, №1. – P.110–118. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006

183. Risk factors of fatal outcome of hospitalized patients with COVID-19 / W. Wu, X. Zhang, Y. Chen [et al.] // *Discov Med.* – 2021. – Vol.31, №164. – P.121-127. – PMID:35188886.
184. Risk factors for death in adult COVID-19 patients: frailty predicts fatal outcome in older patients / T. Sara, K. Anna, A. Per [et al.] // *Int.J.Infect.Dis.* –2021. – Vol.102. – P.415-421. – DOI:10.1016/j.ijid.2020.10.071.
185. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen, Y. Cai [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2020. – Vol. 180, №7. – P.934-943. – doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
186. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. / VR. Flores-Vega, JV. Monroy-Molina, LE. Jiménez-Hernández [et al.] // *Viruses.* –2022. – Vol.14, №4. – P.653. – doi: 10.3390/v14040653.
187. SARS-CoV-2 Variants of Concern and Variants of Interest Receptor Binding Domain Mutations and Virus Infectivity / H. Liu, P. Wei, J.W. Kappler, [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – Vol.27, №13. – 825256. – doi: 10.3389/fimmu.2022.825256.
188. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives. / Y. Fan., X. Li, L. Zhang [et al.] // *Sig Transduct Target Ther.* – 2022. – Vol. 7, №1. – P. 141. – doi.org/10.1038/s41392-022-00997-x.
189. Singh, A.K. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis / A.K. Singh, A. Singh, R. Singh, A. Misra // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. – Vol.14, №4. – P.589-596. – doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.017.
190. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis / A.A. Agyeman, K.L. Chin, C.B. Landersdorfer [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – Vol.95, №8. – P.1621-1631. – doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030.
191. Steroid-responsive encephalitis in Coronavirus disease 2019 / A.Pilotto, S. Odolini, S. Masciocchi [et al.] // *Ann Neurol.* – 2020. – Vol.88, №2. – P.423-427. –DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.25783>.
192. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / S. Hassanipour, M. Arab-Zozani, B. Amani [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol.11, №1. – DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6.
193. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects / C. Bonanad, S. García-Blas, F. Tarazona-Santabalbina [et al.] // *J Am Med Dir Assoc.* – 2020. – Vol. 21, №7. – P.915-918. – doi: 10.1016/j.jamda.2020.05.045.
194. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis / T. Raesi, H. Mozaffari, N.



Sepehri [et al.] // *Eat Weight Disord.* – 2022. – Vol.27, №3. – P.893-911. – doi: 10.1007/s40519-021-01269-3.

195. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin / E. Chorin, M. Dai, E. Shulman [et al.] // *Nat Med.* – 2020. – Vol.26, №6. – P.808–809. – doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2.

196. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 / X. Yang, Q. Yang, Y. Wang [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol.18,№6. –P.1469-1472. – doi: 10.1111/jth.14848.

197. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / C. Kyriakopoulos, G. Ntritsos, A. Gogali [et al.] // *Respirology.* – 2021. – Vol.26, №11. – P.1027-1040. – doi: 10.1111/resp.14152.

198. Tocilizumab for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / T.K. Boppana, S. Mittal, K. Madan [et al.] // *Monaldi Arch Chest Dis.* – 2022. – Vol.92, №4. – doi: 10.4081/monaldi.2022.2136.

199. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / S. Gupta, R.P. Padappayil, A. Bansal [et al.] // *J Investig Med.* – 2022. – Vol.70, №1. – P.55-60. –doi: 10.1136/jim-2021-002001.

200. Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 / B. Cao, Y. Wang, D. Wen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol.382, №19. – P.1787-1799. – doi: 10.1056/NEJMoa2001282.

201. Usul, E. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room / E. Usul, I. Şan, B. Bekgöz, A. Şahin // *Biomark Med.* – 2020. – Vol.14, № 13– P.1207–1215. – DOI:10.2217/bmm-2020-0317.

202. Vaccine effectiveness of the first dose of ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2 against SARS-CoV-2 infection in residents of long-term care facilities in England (VIVALDI): a prospective cohort study / M. Shrotri, M. Krutikov, T. Palmer [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – Vol. 21, №11. – P. 1529–1538. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00289-9.

203. Yifan, C. Understanding the Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 From the Perspective of Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Yifan, P. Jun // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2020. – Vol.11,№11:557333. – DOI: 10.3389/fendo.2020.557333.