

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. Х.М. БЕРБЕКОВА»

На правах рукописи

Балагова Лиана Эдиковна

**ТЯЖЕЛАЯ ФОРМА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19:
ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ НА
ОСНОВАНИИ ИЗУЧЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА
ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Маржохова М.Ю.

Нальчик – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Особенности современного течения тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19.....	16
1.2. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе инфекционных заболеваний. Процессы перекисного окисления липидов и факторы антиоксидантной защиты.....	24
1.3. Различные методы детоксикации, применяемые в клинике инфекционных болезней.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Материалы исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	44
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	60
3.1. Особенности клинической картины у пациентов с тяжелой формой COVID-19.....	60
3.2. Лабораторные особенности и характеристика поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19	71
3.3. Характеристика осложнений, развившихся при тяжелой форме коронавирусной инфекции COVID-19.....	81
3.4. Лечение больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19.....	83
ГЛАВА 4. РОЛЬ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	91

4.1. Вещества низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях больных тяжелой формой коронавирусной инфекцией COVID-19.....	91
4.2. Уровень олигопептидов в биологических жидкостях у тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19.....	100
4.3. Стадии эндогенной интоксикации у тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19.....	106
4.4. Интегральный индекс накопления и выведения токсинов как прогностический критерий неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции COVID-19.....	115
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НА ИСХОД ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19.....	132
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ И АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.....	145
6.1. Плазмаферезотерапия.....	145
6.2. Гелиокстерапия	155
6.3. Системная озонотерапия.....	164
6.4. Алгоритм ведения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19.....	177
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	182
ВЫВОДЫ	205
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	207
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	207
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	213

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы новой коронавирусной инфекции COVID-19 не вызывает сомнений в связи с широким распространением этого заболевания, тяжелой формой и относительно высокой летальностью [45].

В конце 2019 г. стали поступать сообщения о вспышке нового инфекционного заболевания из китайского города Ухань. Вопреки принятым мерам предосторожности, болезнь очень быстро распространилась, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию новой коронавирусной инфекции [23]. По мере распространения заболевания по странам и континентам, несмотря на соблюдение мер профилактики, инфекция охватывала все большее количество людей, независимо от гендерной принадлежности, возраста, социального статуса. На сегодняшний день в мире зарегистрировано более 700 млн случаев COVID-19, из них умерло 7 003 859 больных [215].

На территории Российской Федерации на 07.08.2025 г. более 24 миллионов подтвержденных случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 с более, чем 400 тысячами смертельных случаев [135].

Несмотря на то, что количество болеющих продолжает уменьшаться, случаи COVID-19 по-прежнему регистрируются в мире и в России. В настоящее время заболевание приняло эпидемический сезонный характер. По данным статистики, в Кабардино-Балкарской Республике в 2024 году было зарегистрировано 7238 новых случаев COVID-19, умерло 14 больных.

С учетом широкого распространения этого заболевания с нередко тяжелым течением и летальным исходом разработка мер профилактики и лечения данного заболевания сохраняет свою актуальность и в настоящее время. При этом не следует забывать о необходимости продолжения наблюдения за выписанными больными в периоде реконвалесценции в связи с большой вероятностью развития так называемого постковидного синдрома [45, 77, 88, 98, 177, 199]..

Таким образом, актуальным является ранняя диагностика этого заболевания с использованием современных методов, эффективные лечебные мероприятия, наблюдение и ведение больных во всех периодах инфекционного процесса, включая реконвалесцентный.

На сегодняшний день имеется много исследований, посвященных различным аспектам изучения коронавирусной инфекции COVID-19, однако многие вопросы, касающиеся патогенеза заболевания, применения новых методов диагностики и лечения остаются недостаточно освещенными.

Синдром интоксикации сопровождает многие патологические процессы, играя значительную роль в патогенезе инфекционных заболеваний. Нередко именно синдром интоксикации определяет развитие различных осложнений и исход инфекционного заболевания. Поэтому изучение синдрома интоксикации при новой коронавирусной инфекции COVID-19 является своевременным и актуальным [29, 62].

Большую роль в развитии синдрома интоксикации имеет функциональное состояние органов детоксикации, таких как почки, легкие и т.д.

Синдром эндогенной интоксикации часто ассоциируют с низкими и среднемолекулярными белками, именно их считают маркерами эндотоксикоза. Это все вещества, которые имеют низкую молекулярную массу [79, 109].

Вещества низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и их белковая часть, входящая в их состав – олигопептиды (ОП), представляют собой промежуточные и конечные метаболиты катаболизма эндогенных белков, пептидные гормоны и их фрагменты, активные вещества как ангиотензин, глюкагон, окситоцин и т.д. [79]. Кроме того, в состав ВН и СММ входят токсические метаболиты процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Имеются сообщения, что ВН и СММ и ОП могут образоваться в организме как впервые возникшая мутация белковых молекул (de-novo) [110].

Значительная часть биохимических реакций в организме происходит с участием свободных радикалов, способных к высокой химической активности [94]. В результате свободнорадикального окисления происходит перенос кислорода на субстрат, с дальнейшим образованием кетонов, перекисей, альдегидов. Этот процесс имеет последовательный, самоиндуцирующийся характер. Примером свободнорадикального окисления является перекисное окисление липидов, протекающее в биологических мембранах, следствием которого может быть накопление недоокисленных токсических субстратов.

В результате воспалительных процессов при COVID-19 происходит разрушение клеточных мембран с образованием в них так называемых «дыр». Внутри клеток тоже происходит активация эндогенных фосфолипаз, накопление ионов кальция и, как итог, стимуляция процессов ПОЛ, конечным продуктом которых является малоновый диальдегид (МДА) [94]. Для анализа эффективности проводимой терапии принято определять продукты ПОЛ в плазме и эритроцитах, а также содержание антиоксидантов в плазме крови.

При активизации прооксидантной системы и уменьшении антиоксидантной защиты организма продукты ПОЛ начинают оказывать патологический эффект.

К сожалению, в настоящее время не существует однозначного мнения о роли эндогенной интоксикации и, в том числе, роли процессов ПОЛ в развитии тяжелой формы COVID-19, что делает работу актуальной.

Цель исследования

Оптимизация лечения и тактики ведения больных с тяжелой формой COVID-19 на основании изучения показателей эндогенной интоксикации и их диагностической значимости для прогноза неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клиническую картину и лабораторные данные пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Изучить роль синдрома эндогенной интоксикации в развитии тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19 и прогнозировании неблагоприятного исхода заболевания.
3. Установить влияние процессов перекисного окисления липидов биологических мембран и антиоксидантной защиты у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 на исход заболевания.
4. Изучить эффективность назначения дополнительных методов детоксикации. Разработать алгоритм тактики лечения и ведения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19.

Научная новизна

Выявлены клинико-лабораторные особенности течения тяжелой формы новой коронавирусной инфекции COVID-19, характеризующиеся более выраженной слабостью, лихорадкой, одышкой, аносмией, кашлем, лейкоцитозом, повышением С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), снижением протромбинового индекса и др.

Впервые определена диагностическая значимость содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов одновременно в трех биологических средах организма (плазме крови, эритроцитах, моче) у больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 для оценки стадий эндогенной интоксикации в зависимости от исхода заболевания. В остром периоде заболевания у выживших больных чаще наблюдалась 3 стадия эндогенной интоксикации, а у большинства больных с летальным исходом – 4-я, терминальная стадия.

Установлена важная роль накопления токсических продуктов метаболизма в патогенезе тяжелой формы COVID-19. Доказано

определяющее значение предложенного индекса накопления и выведения токсинов для прогнозирования неблагоприятного исхода болезни (в остром периоде заболевания у больных с летальным исходом индекс накопления и выведения токсинов в 1,7 раз был выше, чем у выживших больных ($p<0,001$)).

Показано отрицательное значение активизации процессов перекисного окисления липидов в остром периоде болезни на фоне недостаточности антиоксидантной защиты в патогенезе тяжелой формы COVID-19. У пациентов с летальным исходом наблюдалась динамика роста малонового диальдегида в 1,4 раза по сравнению с выжившими ($p<0,001$) и снижение уровня церулоплазмина в 1,3 раза по сравнению с выжившими ($p<0,001$).

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты комплексного и расширенного исследования в разные периоды коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, дополняют теоретические сведения о роли синдрома эндогенной интоксикации и показывают его существенное значение в диагностике тяжелых форм и в прогнозе исхода болезни.

На основе анализа летальных случаев заболевания определены прогностические факторы неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции COVID-19: критические показатели содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и моче (в остром периоде в группе с летальным исходом в плазме крови – $38,9\pm 0,16$ усл.ед., $p<0,001$; в моче – $58,4\pm 4,12$ усл.ед. $p<0,001$ относительно выживших), а также значения индекса накопления и выведения токсинов (индекс накопления и выведения токсинов выше 0,56 усл.ед.) без существенного снижения в динамике заболевания.

В результате проведенного анализа эффективности дополнительных методов детоксикации в комплексном лечении больных с тяжелой формой COVID-19, была показана эффективность таких методов, как плазмферез и

гелиокстерапия и рекомендовано их применение на фоне базисной терапии для уменьшения клинических проявлений заболевания и наиболее быстрой нормализации показателей эндогенной интоксикации ($p < 0,001$ относительно здоровых).

Существенное значение для практики имеет разработанный, научно обоснованный и внедренный алгоритм тактики ведения пациентов с тяжелой формой COVID-19, включающий определение в биологических средах организма веществ низкой и средней молекулярной массы, показателей перекисного окисления липидов, индекса накопления и выведения токсинов.

Методология и методы исследования

Методология выполнения диссертационной работы была выстроена в строгом соответствии с поставленной целью и задачами исследования. Для их достижения выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование по ведению реанимационных больных с тяжелой формой COVID-19. Теоретической базой послужили научные труды российских и зарубежных ученых в области инфекционной патологии, клинической медицины и медицинской статистики.

Проведенные исследования основаны на системном поэтапном подходе и следующих методах: наблюдение, описательно-оценочный анализ и обобщение. В наблюдательном сравнительном исследовании пациенты в параллельных группах разделены в зависимости от исходов заболевания COVID-19. Была дана клинико-лабораторная характеристика пациентов с тяжелой формой COVID-19 с учетом жалоб, анамнеза, клинических данных (уровень сатурации по результатам пульсоксиметрии, объема потока кислорода у пациентов с респираторной поддержкой и т.д.). Учитывались результаты инструментальных методы исследования (компьютерная томография органов грудной клетки, рентгенография ОГК), использовались программы лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19 (в том числе

таргетная терапия ингибиторами рецепторов ИЛ-6). Исследованы лабораторные показатели эндогенной интоксикации (вещества низкой и средней молекулярной массы, их белковая часть – олигопептиды, интегральный индекс накопления и выведения токсинов, малоновый диальдегид, церулоплазмин и каталаза эритроцитов), а также уровень воспалительных маркеров, согласно Временным методическим рекомендациям (С-реактивный белок, интерлейкин-6 и др.), с последующим сравнительным анализом эффективности разных программ детоксикационной терапии [23]. Данные исследования систематизированы и подробно изложены в работе.

На основе полученных данных сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации, а также обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Тяжелая форма коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется следующими основными клиническими и лабораторными проявлениями: выраженная слабость, кашель, лихорадка, одышка, anosmia, гипосмия, лейкоцитоз, реже лейкоцитопения, снижение количества тромбоцитов, повышение таких показателей, как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), аминотрансферазы, ферритин, снижение протромбинового индекса. В структуре причин летального исхода преобладают тромбоэмболия легочной артерии, острый респираторный дистресс-синдром и сепсис. Общая летальность составила 41,3%.

2. Развитие синдрома эндогенной интоксикации играет важную роль в патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19. Динамика изменения показателей эндогенной интоксикации у больных тяжелой формой заболевания характеризуется их максимальным повышением в остром периоде болезни и отсутствием нормализации в периоде ранней

реконвалесценции. Интегральный индекс накопления и выведения токсинов значительно повышен при 4-й стадии эндогенной интоксикации и является предиктором летального исхода.

3. Активизация процессов перекисного окисления липидов с недостаточностью антиоксидантной защиты при тяжелой форме COVID-19 оказывает отрицательное влияние на течение инфекционного процесса, способствуя накоплению недоокисленных продуктов метаболизма, развитию осложнений и неблагоприятного исхода заболевания. Повышение уровня малонового диальдегида, каталазы эритроцитов и снижение церулоплазмينا в остром периоде заболевания более выражено у пациентов с летальным исходом.

4. Плазмаферезотерапия и применение кислородно-гелиевой смеси в комплексном лечении больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 показали свою эффективность, которая проявилась в более ранней нормализации показателей эндогенной интоксикации и улучшении состояния у пациентов, получавших эти методы лечения по сравнению с теми, кто не получал. На основании проведенных исследований разработан алгоритм тактики ведения больных тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19, который включает определение стадии эндогенной интоксикации и назначение дополнительных методов детоксикации (плазмаферезотерапия и гелиокстерапия) пациентам с 3 или 4 стадией на фоне общепринятого базового лечения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследований специальности, а именно пунктам 2 и 4 паспорта специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством исследуемых больных, современными методами обследования, оценкой полученных данных посредством актуальных методов обработки данных и методов статистического анализа.

Материалы проведенного исследования представлены на таких конгрессах и научно-практических конференциях, как:

–XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (Москва, 2020 - 2025г.г.);

–Trends in the development of practice and science: materials of the XV International Scientific and Practical conference Norway (Oslo, 2021г.);

–XIII и XIV Международные научно-практические конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии», (Гомель, 2022г., 2023г.);

–Международная научно-практическая конференция «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций» (Уфа, 2022г.);

–II, III, IV, V Ежегодная Конференция по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2022 - 2025г.г.);

–IX, X, XI Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с Международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2022 - 2024г.г.);

–III Международная научно-практическая конференция «По вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям» (Санкт-Петербург, 2022 г.);

–Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023 г.);

–XI, XII Конгресс с Международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (Москва, 2023г., 2024г.);

–IX Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2023г.);

–53-я, 54-я Международная научно-практическая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицины» (Нальчик, 2023г., 2024г.);

–Научно-практическая конференция молодых ученых, аспирантов и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, 2024г.).

Работа была рассмотрена на расширенном заседании кафедры инфекционных болезней медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова, протокол № 03/24, 07.10.2024 г.

В окончательном варианте диссертационная работа рассмотрена на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно – исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора 8 апреля 2025 года (протокол № 97).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в обосновании актуальности темы исследования, поиске и анализе литературы по теме диссертации, формулировании цели и задач, составлении дизайна исследования, аргументации методов диагностики.

Автором назначены и проконтролированы проводимые лечебно-диагностические мероприятия во время стационарного лечения пациентов и при выписке из госпиталя, а также самостоятельно сформированы группы исследования, интерпретированы клинико-лабораторные и

инструментальные результаты их обследования. База полученных данных была статистически обработана и интерпретирована.

Автором сформулированы выводы исследования, разработаны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

По материалам диссертации получены 2 свидетельства права на интеллектуальную собственность:

– «Прогностическая значимость интегрального индекса эндогенной интоксикации в период разгара как фактора риска развития смертельного исхода у больных COVID-19». Свидетельство № 2023622743 от 10.08.2023г.

– «Интегральный индекс накопления и выведения токсинов по результатам обследования тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по данным реанимационного отделения ИГООИ № 1». Свидетельство № 2023622401 от 03.10.2023г.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики.

Основные научные положения, выводы и рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней и кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ КБГУ МА при изучении тем «Инфекция и инфекционный процесс», «Иммунитет», «Новая коронавирусная инфекция».

На основе материала диссертации было разработано учебно-методическое пособие «Внелегочные проявления коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в различных периодах заболевания» (Маржохова А.Р., Понежева Ж.Б., Маржохова М.Ю., Балагова Л.Э., Нагоева М.Х., Афашагова М.М., 2023 г., 135 с., утверждено на Ученом совете

Медицинской академии Кабардино-Балкарского госуниверситета, протокол №23/1 от 12.01.2023г.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ, в том числе 4 научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК Минобрнауки по специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 236 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 84 рисунками. Список литературы включает 218 источников (113 отечественных и 105 иностранных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Особенности современного течения тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике в городе Ухань, провинции Хубэй произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. Возбудителем оказался новый коронавирус, получивший название COVID-19, которого в человеческой популяции ранее не было [22]. 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия этого заболевания.

Коронавирусная инфекция (род Betacoronavirus, семейство Coronaviridae, отряд Nidovirales, царство Riboviria) – это группа РНК-содержащих (рибонуклеиновая кислота) вирусов, являющихся возбудителями зоонозных инфекций, передающихся между животными и людьми.

Известные до 2002 г. коронавирусы человека – HCoV-229E (Alphacoronavirus, Duvinacovirus) и HCoV-OC43 (Betacoronavirus, Embecovirus) – хотя и были широко распространены, но вызывали ОРЗ с легким или среднетяжелым клиническим течением, лишь в 3–8 % случаев сопровождающиеся поражением нижних отделов респираторного тракта и не связанные со статистически значимой летальностью [90].

На сегодняшний день в мире зарегистрировано более 700 млн случаев COVID-19, из них умерло 7 003 859 больных [215]. На территории Российской Федерации на 07.08.2025 г. более 24 миллионов подтвержденных случаев коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 с более, чем 400 тысячами смертельных случаев [135].

Несмотря на то, что количество болеющих продолжает уменьшаться, случаи COVID-19 по-прежнему регистрируются в мире и в России. В настоящее время заболевание приняло эпидемический сезонный характер. По

данным статистики, в Кабардино-Балкарской Республике в 2024 году было зарегистрировано 7238 новых случаев COVID-19, умерло 14 больных.

При SARS-CoV-2 один больной в среднем заражал трёх-четырёх контактных лиц. 60 % всех летальных случаев пришлось на медицинских работников [112].

Структурные молекулы всех коронавирусов представлены следующими белками: S (spike) – белок шипа, E (envelope) – оболочки, M (membrane) – мембраны и N (nucleocapsid) – нуклеокапсид (рис. 1) [112, 210].

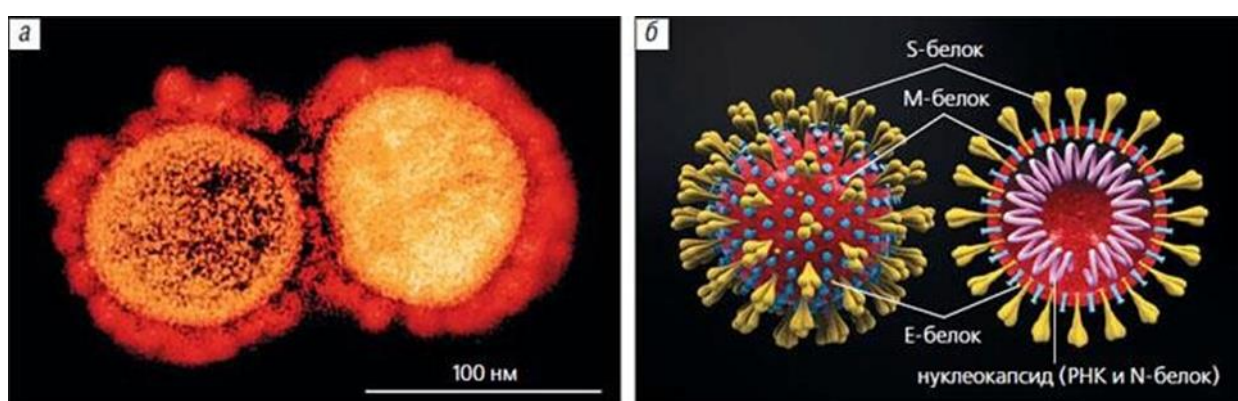


Рисунок 1. Электронная микрофотография вирионов SARS-CoV-2 (а), 3D-модель (б) [135]

Геном SARS-CoV-2 гомологичен MERS-CoV на 50 %, SARS-CoV – на 79 %, BtRsCoV – на 88 % [45].

Гликопротеин S служит для сцепления с человеческим рецептором ACE2 и проникновения вируса в клетку [135, 193, 198, 203]. Также есть мнение о существовании других дополнительных белков, их функции изучаются. ORF3a может индуцировать процесс апоптоза [209]. Вспомогательные белки ORF6 и ORF8 принимают участие в антагонизме к интерферону, при этом ORF7a служит для ингибирования трансляции клетки [120, 135, 139, 149, 174, 198, 199].

Альвеолярные эпителиальные клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника также отличаются высоким уровнем экспрессии ACE2 [168].

Для выявления лиц с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 и смертности необходимо знать предикторы такого течения и неблагоприятного исхода заболевания. Это нужно для правильного ведения больных с тяжелым течением COVID-19 и выбора оптимальной терапевтической тактики.

Большинство серологических и иммунологических параметров, наблюдаемых при COVID-19, связаны с тяжестью заболевания [10]. Иммунный ответ при SARS-CoV-2 состоит из активации врожденного иммунитета, «цитокинового шторма» и реакции адаптивной иммунной системы. Для активации врожденного иммунитета требуется увеличение общего числа нейтрофилов, повышение уровня IL-6 и С-реактивного белка в крови [21, 188].

Вирус SARS-COV-2 избегает распознавания своей РНК макроорганизмом, что предотвращает активацию врожденной иммунной системы [84]. Рецепторы TLR распознают S-белок и запускают синтез провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β . Активация инфламмасом приводит к миграции нейтрофилов в легочную ткань, вызывая уже симптомы интоксикации.

Характерной особенностью тяжелой формы COVID-19 является лимфоцитопения [138]. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован именно с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [44, 132].

Согласно литературе, эпителиоциты дыхательных путей выделяют множество хемокинов и цитокинов в ответ на вирусную инфекцию. А в самой ткани легкого гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор вызывает пролиферацию и активацию макрофагов и дендритных клеток, специализированных на презентации антигенов [11].

Тучные клетки поддерживают воспаление пораженных тканей при COVID-19 как в раннем периоде развития заболевания, так и в позднем.

Являясь иммунной клеткой, становятся мишенями для коронавирусной инфекции всех типов, и располагаясь в подслизистом слое дыхательных путей, они высвобождают гистамин как главный запускающий медиаторы воспаления, а также активируют IL-1 β , IL-6 и IL-33 [95]. Нейтрофилы мигрируют в пораженные ткани в связи с гиперпродукцией интерлейкинов и провоспалительных цитокинов.

Макрофаги индуцируют переход первичной воспалительной реакции в новую фазу – «цитокинового шторма», в результате чего катастрофически увеличиваются концентрации провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов: интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12), фактора некроза опухолей- α (tumornecrosisfactor, TNF- α), белка 1 хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1), воспалительного белка макрофагов 1- α (MIP-1 α) [217]. Затем уже провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-17, ИФН- γ , ИФН- γ - индуцируемый протеин 10 и др.) активируют нейтрофилы, так как являются их аттрактантами в очаге воспаления [133].

Нейтрофилез при тяжелом течении COVID-19 ведет к возрастанию нейтрофильных внеклеточных «ловушек» (NET). Они являются следствием лизиса нейтрофила, представляют собой сеть внеклеточных волокон, состоящих из ДНК лизированного нейтрофила. Именно эти «ловушки» вместе с бактерицидными белками связывают и убивают чужеродные агенты с минимальным повреждением организма [166]. Есть данные, что активное образование NET только стимулирует воспаление, активирует микротромбоз.

F.V. Protasio et al. доказали, что SARS-CoV-2 напрямую индуцирует высвобождение NET из нейтрофилов, это приводило к смерти эпителиальных клеток легких *in vitro* [108].

Высокий уровень нейтрофилов в крови ассоциируется с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [145]. Нейтрофилы активно участвуют и поддерживают воспаление за счет фагоцитоза, активации свободных радикалов, деструкции тканей в межклеточном пространстве за счет своих энзимов [186, 190].

Одной из главных мишеней COVID-19 являются легкие, на альвеолярных и мерцательных клетках дыхательных путей которого имеются рецепторы ACE2 [218]. При коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 возникает гиперпродукция провоспалительных цитокинов, что повреждает легочную ткань и ведет к развитию ДН и ОРДС, особенно при тяжелом течении заболевания [133, 143].

В биоптатах легочной ткани, в трахеальном аспирате выявляется выраженная инфильтрация нейтрофилами капилляров с отложением в них фибрина, их экстравазацией в альвеолярное пространство, нейтрофильный мукоцитоз, микротромбоз [83, 116, 189, 197].

Хотя коронавирус SARS-CoV-2 поражает в первую очередь дыхательную систему, сердечно-сосудистые, неврологические и почечные осложнения утяжеляют течение и повышают риск смерти от этого заболевания [129, 142, 179].

Высокий риск развития инфаркта миокарда, миокардита с молниеносным течением, различных видов аритмий, венозной тромбоэмболии выявляют в качестве наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19 [124, 147].

COVID-19 может травмировать ЦНС за счет либо прямого вирусного действия или при развитии «цитокинового шторма» [155, 177]. Авторы считают, что вирус SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС гематогенно или через решетчатую пластинку решетчатой кости [160].

Неврологические симптомы, по-видимому, объясняются явлениями эндотелиита и синдромом системного воспалительного ответа с активацией нейронов. Продемонстрирована периодическая экспрессия антигена вириона в эндотелии и корковых нейронах [167, 175, 176, 214].

Выявление SARS-CoV-2 в головном мозге и жидкости спинного мозга методом ИХА и ПЦР дает расхожие данные [209], так как выявленный при биопсии головного мозга РНК вируса может выделяться из сосудистого эндотелия, а не из нейронов. Затухание неврологических симптомов на фоне

применения ГКС склоняет в сторону главенствующего значения воспалительной реакции [115].

У больных с тяжелой формой COVID-19 вовлечение почек является одним из вариантов внелегочного поражения [153, 161, 164, 173, 202, 218].

Считается, что в основе поражения почек и развития почечной недостаточности у больных COVID-19 лежит повреждение подоцитов либо цитокинами, либо прямым действием вируса на них.

Рецепторы ACE2 обнаружены в большом количестве в почках, преимущественно в проксимальных почечных канальцах.

Снижение количества популяции CD4⁺- и NK-клеток в крови пациентов в начале заболевания способствует неблагоприятному исходу COVID-19 [127].

В число циркулирующих повышенных провоспалительных маркеров входят CCR6⁺ Th17-клетки. Авторы считают, что синергизм и кумулятивность указанных цитотоксических клеток определяют тяжесть повреждения ткани легких [137].

С.Г. Щербак с соавт. приводят основные факторы риска тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смерти [106]. Это пожилой возраст, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких, сахарный диабет и гипертензия), температура тела $\geq 37,8$ °C, сатурация < 92 %, количественное и функциональное истощение врожденного иммунитета, двусторонние легочные инфильтраты, повышенные уровни лабораторных показателей системного воспаления, дыхательная, сердечная, почечная и/или печеночная недостаточности [106, 205].

По результатам некоторых исследований, лишь у 5 % пациентов наблюдается критическая форма заболевания, характеризующаяся системной реакцией гипервоспаления, ОРДС, СПОН с высоким риском летальности [134, 212].

Особенности такой формы – это: повышенные концентрации в сыворотке крови ферритина, Д-димера, повышенное тромбообразование, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) или синдром активации макрофагов (САМ) [176, 207, 211].

Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента примерно через 7–14 дней после начала заболевания [132]. Ухудшение состояния отмечается в виде лихорадки, одышки, повышения острофазовых показателей воспаления (СОЭ, сывороточная концентрация С-реактивного белка (СРБ), ферритина), коагулопатии (повышение концентрации D-димера, ДВС) и цитолиза (повышение активности КФК, ЛДГ) [218].

Согласно результатам исследования, у пациентов с критической формой COVID-19 клинические симптомы и результаты лабораторных анализов коррелировали с повышенной концентрацией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ФНО) в сыворотке крови [131, 141]. Авторы полагают, что движущей силой «цитокинового шторма» при COVID-19 является иммунодефицит, вызванный Т-лимфопенией или их дисфункцией [157].

При развитии острой дыхательной недостаточности под действием вируса SARS-CoV-2 развивается потребность в респираторной поддержке кислородом [53].

Также тяжелое течение может определять острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и необходимость инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [157].

Наиболее часто у пациентов возникают такие жалобы, как слабость (90–100 %), кашель (60–77 %), одышка (30–74 %) и утомляемость (40–50 %) [134, 137, 171, 194].

Те же авторы отмечают, что с неблагоприятным исходом ассоциированы вторичная инфекция (90 %), ОРДС (40–90 %), септический шок (45 %),

острая почечная недостаточность (10–20 %), острая сердечная недостаточность (20 %) и ДВС-синдром (>20 %) [134, 136, 185, 190, 194].

У больных в тяжелом состоянии, по данным L. Fu с соавт. (2020), симптом «матового стекла» был обнаружен в 80,0 % случаев и двусторонняя пневмония в 73,2 %. Распространенность тяжелых случаев и смерти, по мнению этих авторов, составила 25,6 % (17,4–34,9) и 3,6 % (1,1–7,2) соответственно [118, 134].

Летальность при COVID-19 варьирует от 3,14 % до 11,5 %, по данным разных авторов [119, 194, 216].

Исследователи отмечают, что у больных с тяжелым течением COVID-19 были повышены уровни АЛТ, АСТ, общего билирубина и гаммаглутамилтрансферазы более чем в 3 раза, часто поражение сердечно-сосудистой системы [146, 184, 203].

Интересные сведения приводят F. Zhou с соавт. (2020). По их данным, максимальная продолжительность выделения вируса у выживших – 37 дней [136].

При тяжелом течении COVID-19 наблюдается более выраженное по сравнению со среднетяжелым уменьшение числа лимфоцитов и тромбоцитов, повышение уровней СРБ, D-димера, прокальцитонина, креатинина и др. [189, 200].

Уровни D-димера выше 1 мкг/мл и креатинина >133 мкмоль/л при поступлении считаются факторами риска внутрибольничной смерти [118, 218].

Одним из маркеров тяжелого COVID-19 и риска смерти является уровень D-димера, ферритина, прокальцитонина [125, 132, 152, 157, 192, 217].

Метаанализ 13 исследований с участием 3027 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 показал, что курение ($p=0,0006$) наравне с мужским полом ($p<0,00001$) и возрастом старше 65 лет ($p<0,00001$) является фактором прогрессирования COVID-19 до крайне тяжелого состояния [136].

1.2. Роль эндогенной интоксикации в патогенезе инфекционных заболеваний. Процессы перекисного окисления липидов и факторы антиоксидантной защиты

Эндогенная интоксикация – полиэтиологичный синдром, который наступает в результате действия циркулирующих в крови токсических веществ [113].

Этот синдром развивается при накоплении в тканях и биологических жидкостях продуктов, образующихся в организме в результате нарушения функций органов детоксикации (печени, почек и др.) [113].

Патогенез любого инфекционного заболевания часто сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [31, 46, 56, 61]. Нередко именно синдром эндогенной интоксикации, развившийся при том или ином заболевании, определяет его тяжесть и исход [5, 37].

По мнению авторов [84] эндотоксикоз развивается при накоплении высокой концентрации продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, компонентов нормального обмена веществ в аномальных концентрациях, продуктов анаболизма, участвующие в развитии и поддержании иммунного ответа организма, иммунных комплексов, нейромедиаторов и продуктов, образующихся в результате перекисного окисления липидов и так далее.

Таким образом, в организме больного в процессе метаболизма образуются различные вещества, называемые эндотоксинами. Они могут вызывать дисфункцию различных органов и систем (сердечную, почечную, печеночную недостаточности), а также различные патологические процессы в организме [43, 63, 70].

Оценка уровня веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) и олигопептидов (ОП), по методу М.Я. Малаховой, является современным методом, позволяющим оценить максимальное количество токсических веществ, объединенных по молекулярной массе [31, 59, 170].

Основу эндогенной интоксикации составляет системная гипоксия. При эндотоксикозе отмечается усиление процессов катаболизма и, как следствие, нарушаются адаптивные реакции организма [107].

Работы многих авторов посвящены развитию синдрома эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях, в том числе и инфекционных заболеваниях.

Так, М.М. Маргиты с соавт. отмечают, что у взрослых больных ветряной оспой происходит максимальное накопление токсических субстратов (ВН и СММ и ОП) в различных биологических средах организма с развитием в период разгара 1-й стадии эндогенной интоксикации у больных с легким течением заболевания, 2-й стадии у больных со среднетяжелым и 3-й стадии эндогенной интоксикации у пациентов с тяжелым течением ветряной оспы. [60].

М.Ю. Маржоховой с соавт. (2016) установлено, что высота повышения уровня содержания маркеров эндогенной интоксикации (ВН и СММ и ОП), а также их распределение между биологическими средами организма зависит от периода заболевания [64]. В.В. Педдер с соавт. (2012) относил синдром эндогенной интоксикации к числу наиболее распространенных синдромов в практике клинической онкологии [43]. Ж.И. Бородина с соавт. (2019) изучала значение ВН и СММ в качестве маркеров эндогенной интоксикации в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом отмечала зависимость их уровня от степени тяжести заболевания [32].

Е.В. Пашина и М.Л. Золотавина [84], сделали выводы о том, что накопление токсических веществ при патологических состояниях определяет степень тяжести заболеваний.

Первая стадия эндогенной интоксикации характеризуется накоплением токсических метаболитов на эритроцитах, увеличением церулоплазмينا в крови, уменьшается альбумина, угнетение иммунитета и снижение антиоксидантной защиты.

На второй стадии в результате накопления токсических веществ наблюдается декомпенсация защитных и регуляторных систем, продолжается накопление ВН и СММ на эритроцитах, появляются олигопептиды в плазме.

При продолжающемся накоплении токсинов развивается третья стадия интоксикации, происходит нарушение нормальной жизнедеятельности клетки и ее синтетической функции. Происходят изменения в эритроцитарной мембране. Процесс превращается из местного в системный, развивается печечно-почечная недостаточность.

При четвертой стадии происходит полной дезинтеграцией систем детоксикации и организма в целом. Низкое содержание ВН и СММ отмечается как в плазме, так и на эритроцитах. В плазме регистрируется высокая концентрация олигопептидов, что приводит к гибели клетки [84].

Значительную роль в развитии синдрома эндогенной интоксикации играют процессы перекисного окисления липидов биологических мембран, которые активизируются при развитии воспаления при патологических состояниях, так как многие физиологические и патологические процессы в организме происходят при участии активных форм кислорода (АФК) [9, 52, 96].

Как известно, свободнорадикальное окисление является не только одним из ведущих патогенетических механизмов многих патологических состояний, но и важнейшим процессом, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма. Радикалы кислорода в физиологических условиях в малых концентрациях являются нормальными компонентами клеточного метаболизма и обеспечивают нормальное функционирование организма [75, 110].

Перекисное окисление липидов происходит в результате каскада биохимических реакций, которые непрерывно протекают в организме. Сложные липиды – это липиды, имеющие в своем составе, кроме атомов углерода, водорода, кислорода, и другие химические элементы – это атомы

азота (остатки азотистых оснований), атомы фосфора (остатки фосфорной кислоты), серы.

Одной из биологических ролей фосфолипидов является структурная. Структурная роль является компонентом всех клеток нашего организма в виде двухслойной фосфолипидной мембраны (билипидной оболочки). На рисунке 2 показано строение бислоя, где гидрофильные «головки» обращены к водной среде внеклеточных и внутриклеточных пространств, а парные части погружены внутрь, образуя липидную оболочку. При активизации процессов ПОЛ на фоне недостаточности антиоксидантной защиты происходит разрушение биологических мембран клеток [154].

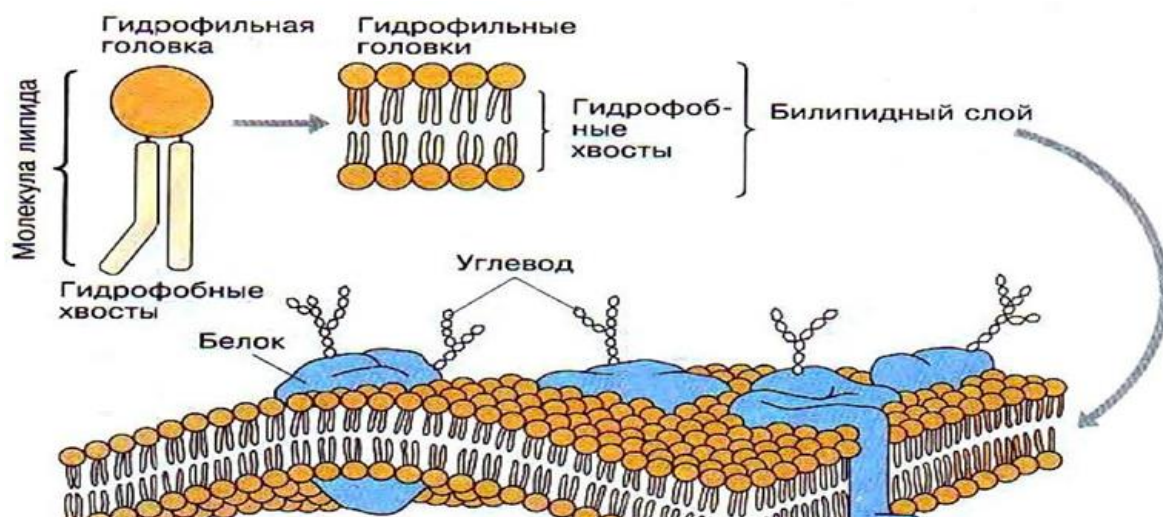


Рисунок 2. Плазмолемма (строение клеточных мембран)

Компонент сурфактанта, который выстилает альвеолы и бронхиальное дерево, стабилизирует состояние альвеол. При вдохе защищает от перерастяжения, при выдохе – от спадения. На рис. 3 показана роль сурфактанта при остром повреждении легких.

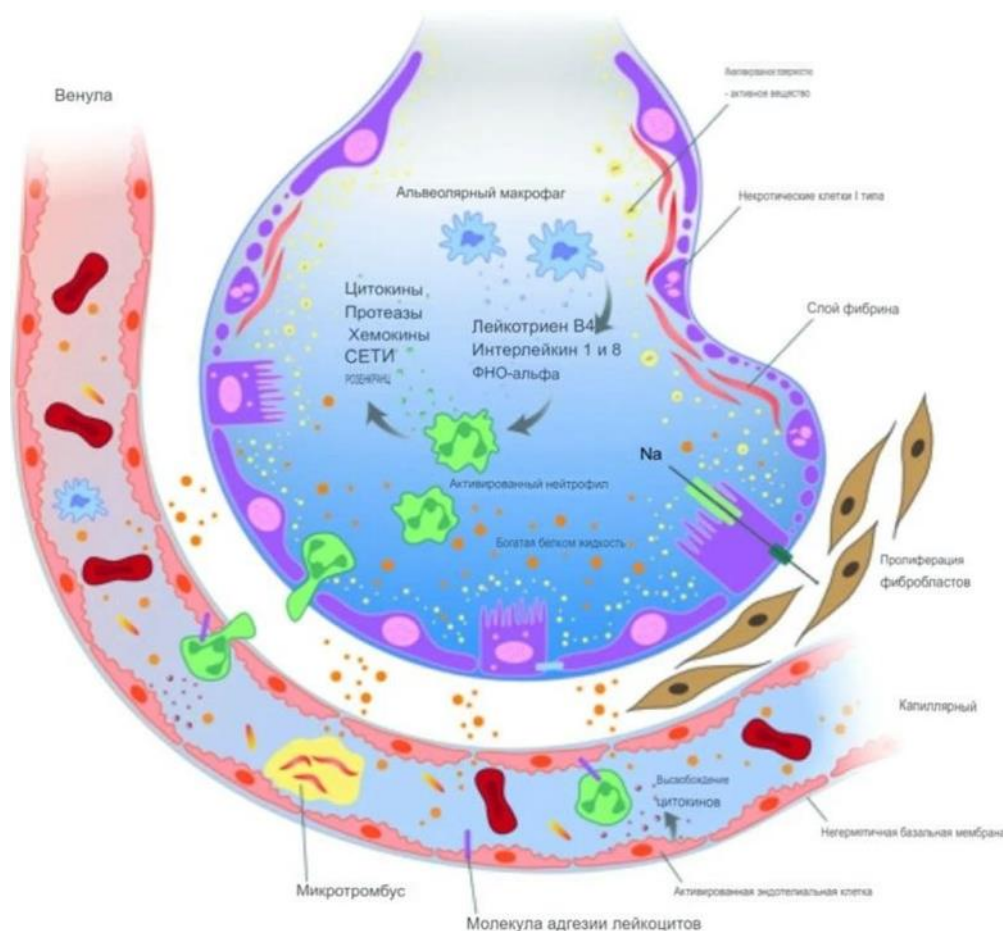


Рисунок 3. Роль сурфактанта в остром повреждении легких

Под воздействием активных форм кислорода, образующихся вследствие активизации процессов ПОЛ, может происходить инактивация сурфактанта, которая обуславливает поражение легких, в том числе при НКИ [135].

Редуцирование синтеза и нарушение оборота сурфактанта приводит к снижению легочной эластичности, функциональной остаточной емкости и объема легких в периоде покоя. Дисфункция сурфактанта играет большую роль при ОРДС, хоть дисфункция это не главный недостаток, а скорее, сопутствующее нарушение в любом процессе, которое привело к первичному повреждению легочной ткани [154].

Свободные радикалы (активные формы кислорода) – это молекулы или фрагменты молекул, имеющие в одном из атомов кислорода неспаренный электрон и обладающие высокой реакционной способностью. Активные формы кислорода выполняют следующие функции:

- предупреждение злокачественной трансформации клеток;
- участие в регуляции проницаемости клеточных мембран;
- пролиферация и дифференцировка клеток;
- модуляция энергетических процессов;
- разрушение поврежденных хромосом;
- уничтожение отживших клеток;
- элиминация ксенобиотиков;
- транспорт ионов.

Перекисное окисление липидов – это окисление активными формами кислорода (АФК, свободнорадикальными формами кислорода) полиненасыщенных жирных кислот мембран клеток и липопротеинов. На рис. 3 отображено строение липида, его гидрофобный хвост, где находится во втором положении ненасыщенная жирная кислота в виде ответвления, которая и окисляется (рис. 4) [154].

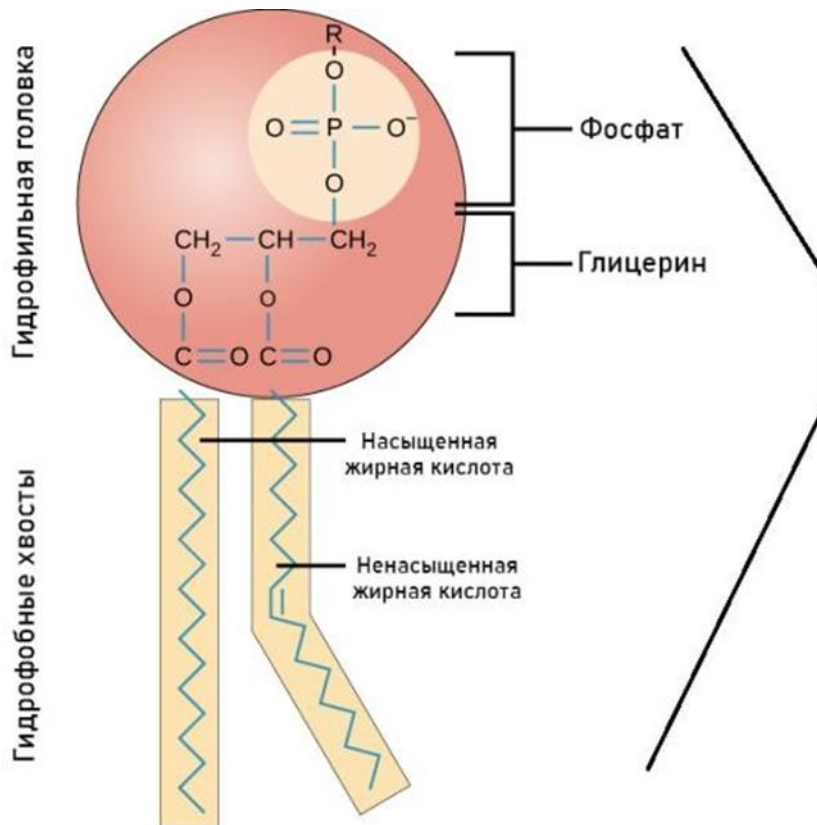


Рисунок 4. Макромолекулы, липиды

Источники АФК:

–утечка электронов при их передаче по дыхательным цепям и взаимодействие с кислородом;

–в реакциях, катализируемых оксидазами и оксигеназами, образуется пероксид водорода, а из него гидроксильный радикал;

–накопление промежуточных продуктов вирусного метаболизма сопровождается генерацией АФК, повреждением митохондрий с высвобождением из них ДНК [206].

Избыточная генерация АФК может быть связана с воспалительными реакциями, повышенной выработкой цитокинов при вирусных респираторных инфекциях [206]. Активные формы кислорода влияют на продукцию провоспалительных цитокинов, участвуя тем самым в функционировании иммунной системы [87, 156].

Авторами подтверждается, что переизбыток АФК, вызванный острыми респираторными вирусами, сопровождается каскадом патологических процессов, которые имеют крайне негативные последствия для организма [191].

Существует мнение, что повышенный синтез АФК, индуцированный ACE-2, играет большую роль в ответе клетки-мишени на вирусную инфекцию SARS-CoV [122].

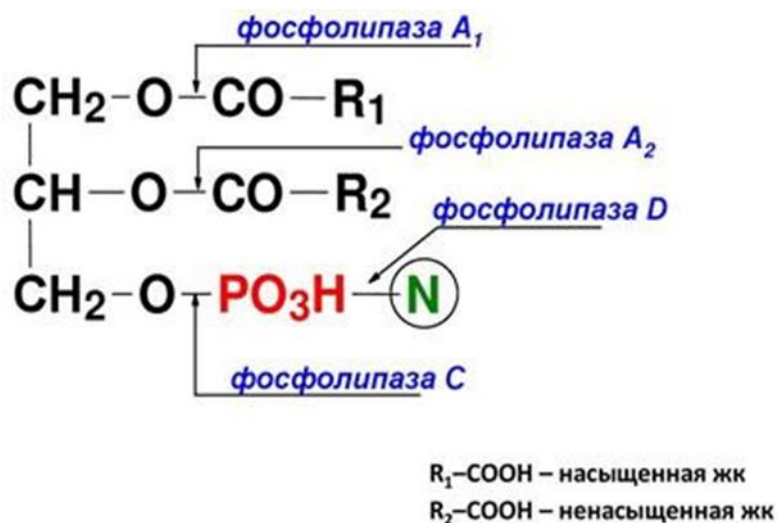


Рисунок 5. Распад фосфолипидов

Распад фосфолипидов в лизосомах клеток протекает с участием четырех ферментов: фосфолипаза A2 разрывает сложную эфирную связь во втором положении, потом фосфолипаза A1 в первом положении отщепляет жирную кислоту, затем фосфолипаза C отщепляет фосфорную кислоту и азотистое основание, а фосфолипаза D разрывает между ними связь, что наглядно показано на рисунке 5 [122].

Экспериментально доказано, что окислительный стресс повышает выход противовоспалительной фосфолипазы A2 группы 2D (PLA2G2D), более высокий уровень которой понижает противовирусный иммунитет, увеличивая и поддерживая летальность животных, инфицированных SARS-CoV [208]. Заслуживает внимания тот факт, что фракция PLA2G2D физиологически увеличивается с возрастом.

Малоновый диальдегид – это конечный продукт неферментативного пути утилизации липоперекисей. МДА может быть принят как показатель деструкции клеток [8, 40].

Повышение малонового диальдегида в крови может быть:

- следствием острого воспаления – так как фагоцитирующие лейкоциты усиливают продукцию активных форм кислорода;
- при гипоксии – так как происходит утечка электронов с дыхательной цепи митохондрий;
- при уменьшении активности антиоксидантной защиты.

Циркулирующие в крови высокие уровни провоспалительных цитокинов и гипоксия благоприятствуют адгезии нейтрофилов к эндотелию легких.

Нейтрофил воспринимается как конечная эффекторная клетка, осуществляющая синтез токсичных свободных кислородных радикалов и секрецию протеаз, это и является важнейшей составляющей агрессии против тканей легких [212]. Следствием этого может являться одно из тяжелых последствий действия вируса SARS-CoV-2 – острый респираторный дистресс-синдром, стимулированный окислительным стрессом [140].

Вышесказанное подтверждается повышением в крови и моче больных с респираторными инфекциями фрагментов деградации ДНК в виде 8-гидроксидезоксигуанозина, липидов (малоновый диальдегид, F2-изопростан) [162].

К числу продуктов ПОЛ относятся кетоны, альдегиды, низкомолекулярные карбоновые кислоты, перекиси ненасыщенных липидов. Накопление всех этих веществ в крови приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации [8, 19].

Накапливающиеся в процессе ПОЛ продукты ответственны за повреждение клеток и тканей. Они разделяются на первичные, вторичные и конечные продукты ПОЛ.

Процессы ПОЛ протекали бы бесконтрольно, если бы не было веществ, обладающих антиоксидантным действием. При активации ПОЛ по принципу обратной связи увеличивается синтез антиоксиданта супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмينا и каталазы. Находясь в пероксисомах, лейкоцитах и в других клетках, каталаза расщепляет пероксид водорода до воды и кислорода.

Повышение активности процессов ПОЛ при SARS-CoV указывает на необходимость адекватной антиоксидантной защиты [99, 212].

При нарастании количества активных форм кислорода и активации процессов ПОЛ отмечаются выраженные изменения в антиоксидантной системе – развивается окислительный стресс. Такие процессы, по данным различных публикаций, наблюдаются при респираторных вирусных инфекциях, гепатитах, ВИЧ, заболеваниях почек и т.д. [94, 162, 191].

Выраженный дисбаланс между про- и антиоксидантными факторами имеет место у пациентов, у которых наблюдается сочетание таких инфекционных заболеваний, как гепатит В и (или) С и ВИЧ-инфекция, – выявили Колесникова Л.И. с соавт. (2016) [78, 101].

Другие авторы в результате исследования состояния ПОЛ у пациентов с абдоминальным сепсисом обнаружили зависимость уровня МДА от тяжести

патологического процесса – более значимое возрастание уровня изучаемого показателя отмечалось при наличии у больных осложнений и сопутствующей патологии [66].

Л.Л. Логвина с соавт. (2020) у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом отмечали низкую активность антиоксидантной защиты, проявляющуюся в снижении уровня церулоплазмина [58]. Взаимосвязь активизации процессов ПОЛ в ходе развития хронического воспаления со снижением выраженности иммунного ответа показали в своей работе Т.А. Гвозденко с соавт. (2012) [100]. Э.И. Полозова с соавт. (2019) также отмечали системную гипоксию как единый патогенетический фактор иммунологических нарушений и процессов липопероксидации [13].

Токсические вещества, накапливающиеся при развитии синдрома эндогенной интоксикации, несомненно, оказывают влияние на гуморальный и клеточный иммунитет путем стимуляции синтеза и секреции биологически активных молекул, под действием которых происходит активация лимфоцитов, секреция эндотелиальными клетками таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 [8, 16, 104].

Активные формы кислорода также влияют на иммунитет, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов, активацию макрофагов и нейтрофилов, ответственных за антимикробный иммунитет [201].

Имеется некоторое количество публикаций, посвященных развитию синдрома эндогенной интоксикации при COVID-19. Так, А.В. Кучер с соавт. (2022) отмечают, что эндогенная интоксикация при этом заболевании определяется как системный, динамически развивающийся патологический процесс [56].

Накопление токсических метаболитов может привести к нарушениям системы гомеостаза, клеточного состава крови (в том числе эритроцитарного ростка) и, как следствие, к снижению параметра доставки кислорода к тканям, усугублению тканевой гипоксии, нарушению системы микроциркуляции [36, 38].

Вероятность более тяжелого течения COVID-19 повышается при острой дыхательной недостаточности, развитии острого респираторного дистресс-синдрома [50, 76, 104].

В настоящее время в литературе нет исчерпывающих сведений о накоплении ВН, СММ и ОП и их распределении в биологических жидкостях организма при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, а также состоянии ПОЛ и антиоксидантной защиты, что делает актуальным выяснение этих вопросов.

1.3. Различные методы детоксикации, применяемые в клинике инфекционных болезней

В патогенезе многих инфекционных заболеваний развитие синдрома интоксикации является обязательным звеном. Именно эндотоксикоз зачастую определяет тяжесть заболевания и его исход [111]. Поэтому на сегодняшний день ключевая роль в лечении инфекционных больных отводится детоксикационным методам лечения, которые также оказывают благоприятный эффект на исход болезни, восстановление пациента и уменьшение инвалидизации населения.

По мнению М.Б. Ярустовского с соавт. (2020), важное место в терапии пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции должны занимать методы экстракорпоральной гемокоррекции, которые вызывают комплексные плеiotропные (множественные) эффекты и позволяют быстро нормализовать уровни цитокинов и других факторов патогенеза, тем самым предотвратить или уменьшить степень тяжести органных нарушений [20].

Наиболее часто используемым методом является инфузионная терапия реамберином, гемодезом, реополиглюкином, 0,9 % раствором натрия хлорида и глюкозо-солевыми растворами. Однако не всегда этого бывает достаточно, и тогда применяются другие методы: диализ и фильтрация, сорбционные методы, методы афереза (удаления), квантовая терапия,

электрохимическая обработка крови [12]. Также эффективными методами для детоксикации являются плазмаферез, плазмообмен, цитокиновая гемосорбция, селективная плазмофильтрация [103].

Экстракорпоральный метод детоксикации с применением избирательного действия к цитокинам сорбента HA330 (Jafron Biomedical, Китай) при лечении больных с COVID-ассоциированной пневмонией использовался в г. Ухань, Китай. Имеются публикации результатов исследований с доказанной эффективностью гемосорбции цитокинов при лечении SARS-CoV-2 [159].

L. Yu с соавт. (2020) представлено одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование комплексного лечения 48 больных с тяжелым течением COVID-19, находившихся в реанимационном отделении в критическом состоянии. У 26 пациентов из них в комплексную программу лечения была включена процедура сорбции цитокинов в течение 3 дней по 3ч. Спустя 72ч после проведения сеансов наблюдалось достоверное снижение, по сравнению с группой контроля (22 пациента), концентраций IL-6, IL-10, TNF, IFN в сыворотке крови; увеличение соотношения PaO_2 / FiO_2 с 74 мм рт. ст. до 222,2 мм рт. ст. по сравнению с 83,04 мм рт. ст. и 122,9 мм рт. ст. ($p < 0,0266$); снижение индекса тяжести APACHE II от 18,0 до 13,5 балла по сравнению с 13 и 18 баллами в контрольной группе ($p < 0,0037$). Уровень летальности среди больных, которым применяли сорбцию цитокинов, достигал 15,4 % по сравнению с группой контроля, где летальность составляла 47,6 % ($p < 0,025$) [20].

Клиницисты полагают, что при цитокиновой сорбции и селективной плазмофильтрации, применяемых при COVID-2019, происходит удаление медиаторов воспаления (компоненты комплимента, ПКТ), эндогенных молекул (миоглобин, билирубин, желчные кислоты, аммиак, свободный билирубин), бактериальных токсинов (St. Aureus, St. Pneumoniae, СТИШ, шигоподобных токсинов). Другие элиминирующиеся вещества при проведении гемосорбции указаны на рис. 6 [85].

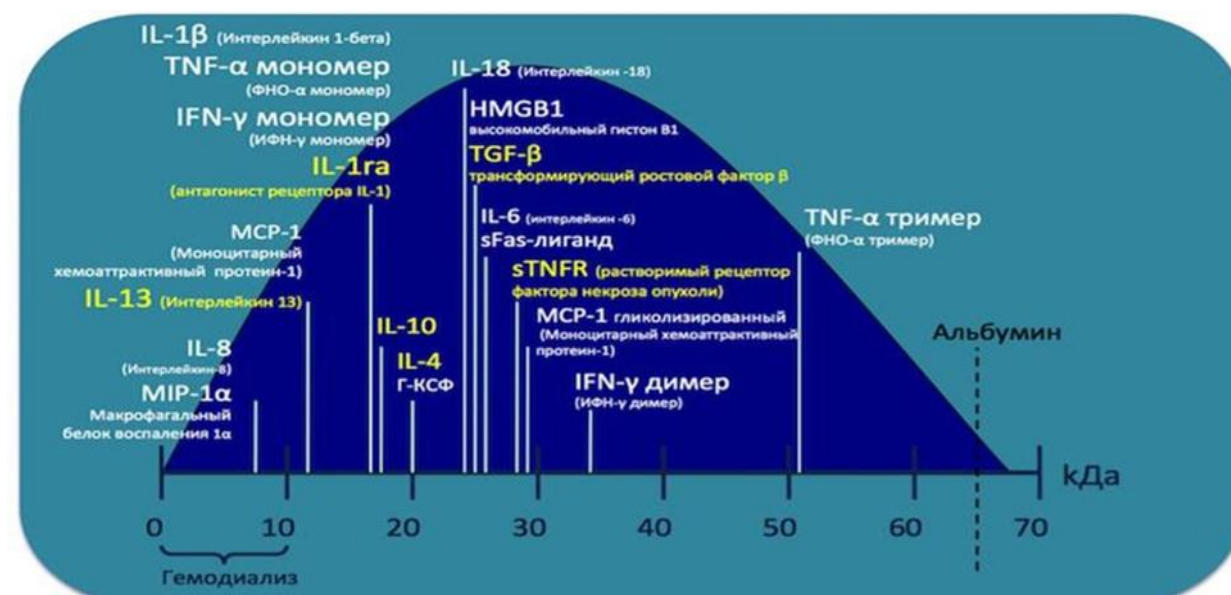


Рисунок 6. Спектр удаляемых веществ при цитокиновой сорбции и селективной плазмофильтрации

В апреле 2020 г. FDA выдало разрешение на использование гемосорбции через гемоадсорбер на основе полистирола Cytosorb у больных с тяжелым течением НКИ с цитокиновым штормом. FDA указало на положительные результаты у таких пациентов в связи с уменьшением содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови после проведенной процедуры [158].

По результатам проведенного в Германии исследования, у пациентов с подтвержденным лабораторно методом ПЦР вируса SARS-CoV-2 и симптомами активирующегося цитокинового шторма с уровнем СРБ ≥ 100 мг/л, ПКТ < 2 нг/л уровень выживаемости на фоне проведенной процедуры экстракорпоральной детоксикации крови увеличивался [150].

Эффективность плазмофереза представлена в недавно опубликованных рекомендациях в терапии заболеваний почек и лечении некоторых системных заболеваний [182]. Авторы сделали патофизиологическое обоснование плазмафереза для восстановления баланса между иммунологической толерантностью и воспалительными иммунными реакциями во время цитокинового шторма разной этиологии [195], а также

удаления вирусных частиц со снижением вирусной нагрузки [151]. Существуют опубликованные исследования с доказательной базой положительного эффекта плазмафереза на гиперкоагуляцию [181].

Некоторые авторы считают, что с учетом различных механизмов патогенеза SARS-CoV-2 рационально комбинировать детоксикационные экстракорпоральные методы и базисную терапию, учитывая конкретную клиническую ситуацию [20]. Имеются данные об эффективности плазмообмена в терапии многочисленных вирусных инфекций, в том числе при SARS-CoV-2 [123, 117, 183, 204]. С целью детоксикации также может применяться метод ингаляции термического гелиокса, так называемая терапия кислородно-гелиевыми газовыми смесями (КГС).

Начиная с 6-й версии временных методических рекомендаций от 28.04.2020 г. по лечению новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, для дополнительного лечения рекомендуется использование КГС [25]. Так, в ходе рандомизированного одноцентрового исследования авторами получено снижение частоты кашля и ЧДД в группе, получавшей гелиокс, что свидетельствовало об эффективности применения гелиокса в составе комплексной терапии у пациентов с COVID-19 [77].

КГС широко применялся еще до эры COVID-19 в качестве дополнительного метода детоксикации при многочисленных респираторных заболеваниях, протекающих повышенным сопротивлением дыхательных путей (астматический статус с респираторным ацидозом, ХОБЛ, круп, бронхиолит, стридор после экстубации). Метод КГС не обладает побочными явлениями [98]. В настоящее время в терапии COVID-19 стали часто использовать КГС, которая доказала свою эффективность у взрослых и у детей при респираторных заболеваниях и различных повреждениях легких [77].

Как отмечают Р.Е. Лахин с соавт. (2021), гелиокстерапия основана на повышенной диффузионной способности гелия для улучшения газообмена, увеличения парциального напряжения кислорода в артериальной крови

(PaO_2), улучшения сатурации, возрастания элиминации углекислого газа из артериальной крови [89]. В результате улучшения вентиляции и газообменных функций в легких снижается нагрузка на дыхательные мышцы, это дополнительно оказывает положительное действие на синдром утомления дыхательных мышц. Уменьшение сопротивляемости дыхательных путей приводит к сокращению перепадов внутригрудного давления и к улучшению гемодинамики [126].

Оптимизация микроциркуляции крови с повышением концентрации лейкоцитов при КГС вызывает дегидратацию и исчезновение очага воспаления. Происходит активная транспортировка антибактериальных и противовирусных средств в поврежденные участки вследствие улучшения кровотока. Авторами показано противовоспалительное действие КГС, уменьшение оксидантного стресса и поражения легких [89].

Клиническими проявлениями, подтверждающими эффективность кислородно-гелиевых смесей, являются: снижение интенсивности диспноэ и тахипноэ, уменьшение выявляемости или отсутствие патологических шумов при аускультации, улучшение гемодинамических показателей, а также клинические симптомы в виде уменьшения пикового давления вдоха и обратного развития парадоксального дыхания [82].

Так, С.С. Петриков и соавт. (2020) показали, что у больных, в лечении которых использовались гелий-кислородные газовые смеси, увеличивался индекс оксигенации при COVID-19 [105]. Относительно быстрое снижение степени выраженности дыхательной недостаточности, уменьшение потребности в респираторной поддержке и нормализация лабораторных анализов наблюдались О.П. Соколовой и соавт. (2021) при применении КГС у больных с COVID-19 [73].

С целью детоксикации в последние несколько десятилетий применяется метод системной озонотерапии, которому посвящены научные публикации с доказательной базой и описанием терапевтических эффектов озонотерапии [1, 14]. Озон (O_3) – это аллотропное преобразование кислорода, молекула

объединяет в себе три атома кислорода и обладает структурой нессимметричного треугольника. Соединение чистого озона и молекулярного кислорода, образующееся под воздействием электрического разряда, и есть медицинский озон [128].

Кроме того, O_3 имеет высокий окислительно-восстановительный потенциал, благодаря чему он активирует метаболизм в организме, увеличивается интенсивность окислительно-восстановительных реакций, наблюдается повышение образования биологически активных веществ, а одним из важных механизмов является стимуляция эндогенных механизмов детоксикации, в первую очередь микросомального окисления печени [40].

При взаимодействии озона с углеродным участком ненасыщенных жирных кислот синтезируются сильные окислители – озониды [213]. Важнейшим системным эффектом озонотерапии, как отмечали М.В. Гулиева с соавт. (2010), является восстановление баланса про- и антиоксидантной систем организма [72]. Обращает на себя внимание, что повышенное содержание озона вызывает окислительный стресс и оказывает токсический эффект [64].

Озон взаимодействует с липидами клеточных мембран, оказывая дозозависимый эффект на регуляцию иммунитета [2, 3, 48]. Высокий уровень озона стимулирует процессы ПОЛ клеточной мембраны фагоцитирующих клеток, а повышение конечных продуктов этих процессов снижает образование цитокинов и активацию Т-хелперов, которые контролируют синтез антител В-лимфоцитами [3]. Таким образом, низкий (терапевтический) уровень озона оказывает иммуностимулирующее действие, повышая количество озонидов на фагоцитирующих клетках, образование цитокинов, вследствие чего происходит повышение системы неспецифической защиты, активация клеточного и гуморального иммунитета [22].

Эффект дезинтоксикации озона выражается улучшением микросомальной системы гепатоцитов и повышением почечной фильтрации

[7]. Недавно была показана эффективность озонотерапии в отношении многих вирусов, оболочечных и безоболочечных ДНК и РНК [196]. В ходе исследований установлено необратимое и прямое поражение и расщепление липидной оболочки вируса и его белкового капсида, это и определяет вирулицидное действие озонотерапии [165, 196].

Таким образом, исходя из выше изложенного, представляется необходимым изучение эффективности плазмофереза, гелиокстерапии и озонотерапии в комплексном лечении больных с COVID-19 в качестве детоксикационной терапии.

По данным различных авторов, с целью усиления детоксикации представляется обоснованным включение плазмоферезотерапии, гелиокстерапии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Диссертационное исследование было проведено на базе кафедры инфекционных болезней медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета 09.2020 по 03.2022 гг. после получения разрешения локального этического комитета (протокол №13/5 от 19.10.2020 г.) в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) и Женевской конвенции о правах человека (1997 г.). Работа выполнялась в рамках НИР медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета на 2020-2024 гг. по теме: «Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды инфекционного процесса», шифр 3.1.22. Инфекционные болезни.

Под наблюдением находились 283 больных с тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 18 до 92 лет, госпитализированных по клинко-эпидемиологическим показаниям в инфекционный госпиталь особо опасных инфекций (ГООИ) №1, созданный на базе ГБУЗ «Центра по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики, лечившихся в реанимационном отделении (ОРИТ) с марта 2020 по апрель 2021 гг. включительно.

При написании работы были использованы следующие методы: 1. клинический: - лабораторный; - инструментальный; 2. эпидемиологический; 3. иммунологический; 4. молекулярно-биологический; 5. статистический.

Всеми больными было подписано письменное информированное согласие на участие в исследовании. Больные были обследованы в трех периодах: при поступлении в ОРИТ, в динамике (7–10 день пребывания в ОРИТ) и при выписке из ИГООИ.

Для достижения поставленных целей был разработан дизайн исследования, который состоял из четырех этапов, которые включали клинко-лабораторную характеристику обследованных больных, изучение

показателей эндогенной интоксикации у обследованных больных, оценку эффективности различных методов детоксикационной терапии и разработку алгоритма ведения больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 (рис. 7).

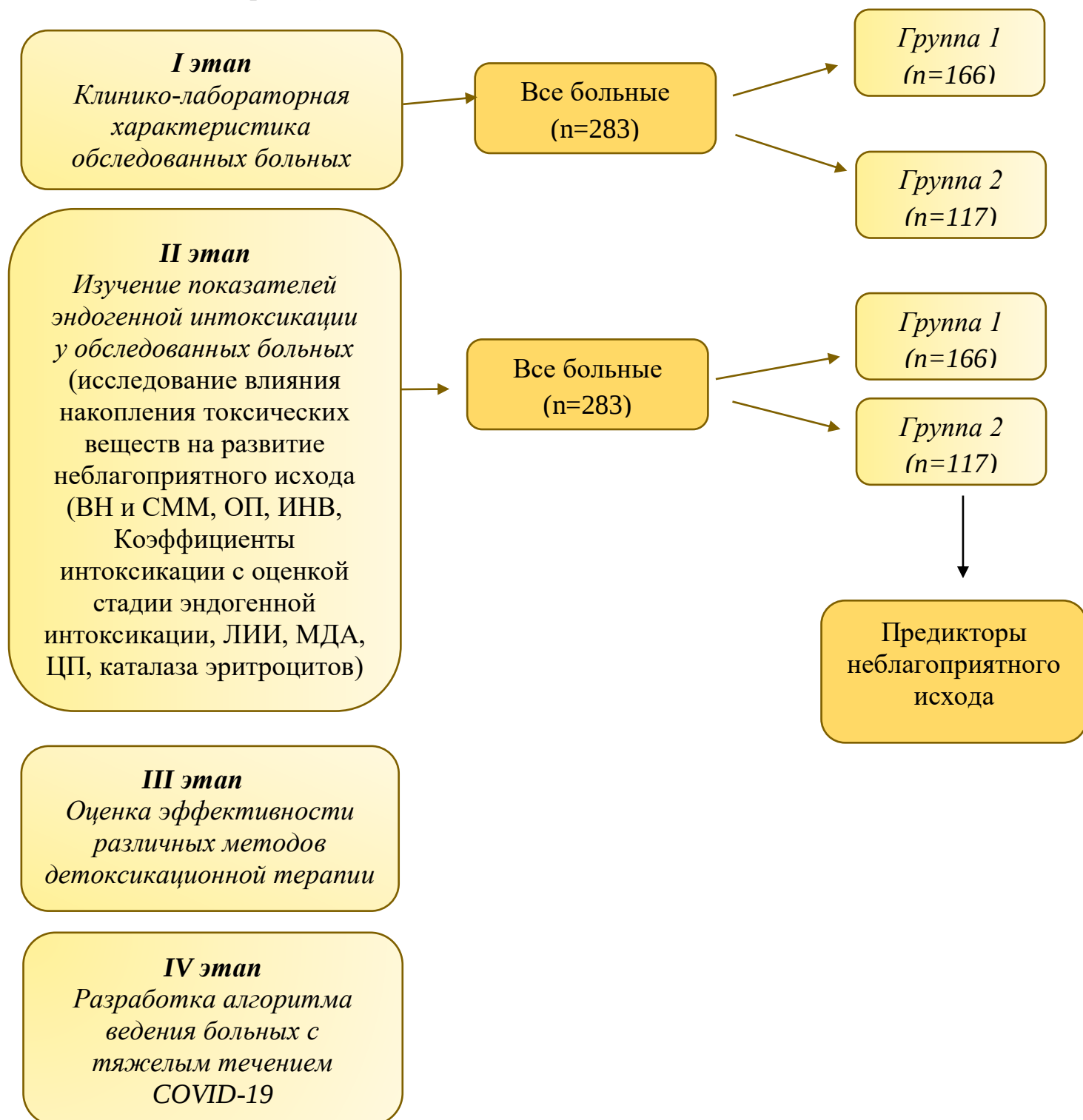


Рисунок 7. Дизайн исследования

Пациенты были включены в исследование в соответствии с разработанными нами критериями.

Критерии включения пациента в исследование:

- подтвержденный диагноз коронавирусной инфекции SARS-CoV-2;
- добровольно подписанное информированное согласие на исследование;
- возраст 18 лет и более;
- ранее COVID-19 не болел;
- больные, приверженные к проведению исследования и терапии.

Критерии не включения пациента в исследование:

- отсутствие добровольно подписанного информированного согласия на исследование;
- возраст больных младше 18 лет;
- COVID-19 в анамнезе повторный;
- беременность и период лактации;
- онкологические заболевания.

При постановке диагноза «тяжелое течение COVID-19» в госпитале были использованы следующие критерии тяжести в соответствии с действующими на тот момент временными методическими рекомендациями [26]:

- ЧДД более 30 в минуту;
- сатурация менее 93 %;
- $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.;
- нарушение сознания, агитация;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст.);
- диурез менее 20 мл/час;
- изменения в легких на КТ ОГК (рентгенографии ОГК) в объеме значительного поражения или субтотального – КТ 3–4;
- лактата артериальной крови более 2 ммоль/л;
- уровень по шкале qSOFA превышает 2 балла.

Ведение больных осуществлялось в соответствии с временными методическими рекомендациями [23–29].

2.2. Методы исследования

1. Клинические методы исследования

Применялись общепринятые клинические методы исследования. Изучались истории болезни стационарных больных, кроме того, на них заводились индивидуальные карты больного, включенного в исследование. При поступлении пациенты были опрошены и осмотрены по органам и системам. Акцент делали на органы дыхания.

Основными жалобами были жалобы на лихорадку, кашель, резкую слабость, недомогание, аносмию, дисгевзию и другие. Собирали анамнез жизни и заболевания. При осмотре больных оценивался цвет кожных покровов и наличие цианоза, проводили перкуссию, пальпацию грудной клетки, особенно при возникновении подкожной эмфиземы у больных после ИВЛ (4,6 %). Считали количество дыхательных движений, аускультацию легких с выслушиванием хрипов, их характера. Это играло важную роль у пациентов с прогрессирующим расстройством дыхания, когда уже на ранних стадиях развития выявлялось: увеличение полей аускультации с выслушиванием влажных хрипов при отеке легких; ослабление дыхания при пневмотораксе, гидротораксе и т.д.

Подсчитывали частоту сердечных сокращений, проводилось измерение АД и сатурации крови. Для своевременной диагностики тромбоза мезентериальных сосудов у пациентов с жалобами на острые боли в животе выполнялась пальпация живота, у больных, находящихся на аппарате ИВЛ, она осуществлялась ежедневно.

Проводился контроль физиологических отпавлений для коррекции:

- а) жидкости, вводимой внутривенно и через зонд, у больных с ИВЛ;
- б) антикоагулянтов при появлении крови в кале/моче;

в) для подключения пробиотиков у больных с антибиотикотерапией при необходимости.

Пациенты ежедневно осматривались лечащим врачом – исследователем и находились под наблюдением в течение всего периода стационарного лечения. Объем выполненных исследований представлен в таблице 1.

Лабораторный метод

Рутинные лабораторные исследования проводились на собственной лабораторной базе ГБУЗ «Центр по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства Здравоохранения Кабардино-Балкарской республики.

Биохимический анализ крови выполнялся на автоматических биохимических анализаторах Sapphire-500-1. Исследуемый материал: венозная кровь, полученная пункционно объемом 10 мл в отдельной стерильной пробирке. Проводилось определение уровня сахара крови, общего билирубина и его фракции, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, общего холестерина, общего белка, альбумина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), таких электролитов крови, как К, Na, Са, Mg, Cl и RW. На анализаторе «Lazurit» (США) проводился иммуноферментный хемилюминисцентный анализ с определением уровня ИЛ-6 и прокальцитонина (ПКТ).

В соответствии с методическими рекомендациями перед назначением препаратов, оказывающих иммунносупрессивное действие, проводилось исследование крови больных на прокальцитонин для исключения септических осложнений. Кроме того, анализ на прокальцитонин проводился больным с признаками бактериальной коинфекции: лейкоцитозом, постоянной фебрильной лихорадкой и подозрением на сепсис для определения дальнейшей терапевтической стратегии.

Пациентам, которым были показаны биологические препараты генной инженерии, в частности тофацитиниб (яквинус) и олокизумаб (артлегиа),

проводились исследования на маркеры вирусных гепатитов, так как при наличии у больного вирусного гепатита в острой форме они противопоказаны.

Показатели свертывающей системы крови определяли на автоматическом анализаторе гемостаза (коагулометр) с использованием реактивов производства Италии, с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), международных нормализованных отношений (МНО), фибриногена и Д-димера.

Для оценки синдрома эндогенной интоксикации пользовались следующими методами.

Определение веществ низкой и средней молекулярной массы по методу М.Я. Малаховой в модификации Гребневой О.С. [35]. Определение веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) одновременно в плазме крови, эритроцитах и моче проводили по методу М.Я. Малаховой (1995) в интерпретации О.С. Гребневой. Метод позволяет определить более 200 веществ нормального и аномального метаболизма. Были использованы следующие реактивы: 15% трихлоруксусная кислота, раствор хлорида натрия, дистиллированная вода. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-46 при длинах волн 238, 254, 266 и 282 нм в соответствии с методом М.Я. Малаховой в модификации О.С. Гребневой [35]. Использовали для расчетов следующую формулу:

ВН и СММ = $1,013 \times (8 \times E_{238} + 16 \times E_{254} + 44 \times E_{266}/3 + 64 \times E_{282}/3)$. Результат записывали в условных единицах.

Определение уровня олигопептидов в биологических жидкостях организма по методу Лоури [188]. Для оценки уровня олигопептидов в различных биологических жидкостях использовали метод Лоури (набора реагентов фирмы «Синтакон») Определяли концентрацию белка в исследуемых образцах используя калибровочную кривую.

Индекс накопления и выведения токсинов. Индекс накопления и выведения токсинов (ИНВ) позволяет оценить степень накопления токсинов в плазме крови и эффективность их выведения с мочой. Вычисляли по следующей формуле: $ИНВ = \frac{ВН \text{ и } СММ \text{ плазмы}}{ВН \text{ и } СММ \text{ мочи}}$.

Вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3 и интегрального индекса эндогенной интоксикации [49]. М.Я. Малаховой было предложено вычислять индексы интоксикации для оценки стадий эндогенной интоксикации по выведенным ею формулам [49, 59].

$K1 = \frac{ВН \text{ и } СММ_{пл}}{ВН \text{ и } СММ_{эр}}$ – показатель распределения ВН и СММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов.

$K2 = \frac{ВН \text{ и } СММ_{м}}{ВН \text{ и } СММ_{пл} + ВН \text{ и } СММ_{эр}}$ характеризует процесс элиминации ВН и СММ почками.

$K3 = \frac{ОП_{м}}{ОП_{пл} + ОП_{эр}}$ характеризует два процесса: элиминацию ОП почками и собственно почечную деградацию олигопептидов.

При помощи вычисленных коэффициентов оценивали стадии эндогенной интоксикации

1-я стадия – стадия компенсации – K1 незначительно повышен, K2 выше нормы, K3 повышен (незначительное повышение ВН и СММ в плазме, меньше в эритроцитах и большое количество в моче, ОП в моче выше нормы);

2-я стадия – стадия накопление токсинов – K1, K2 и K3 близки к норме (увеличение исследуемых показателей во всех исследуемых жидкостях).

3-я стадия – стадия декомпенсации – K1 значительно повышен, K2 и K3 ниже нормы (значительное повышение ВН и СММ в плазме при низких значениях в эритроцитах и моче);

4-я стадия – стадия необратимых изменений, или терминальная. Коэффициенты снижены (низкое содержание ВН и СММ как в плазме крови, так и в эритроцитах обусловленное поступлением токсинов внутрь клеток. Здесь наступает полная дезинтеграция систем детоксикации и организма в целом - 100 % летальность).

Определение уровня церулоплазмина в сыворотке крови методом Равина. Принцип метода базируется на окислении р-фенилендиамина при участии церулоплазмина. По оптической плотности образующихся продуктов судят об уровне церулоплазмина. Замеры производят на спектрофотометре СФ 46 на длине волны 530 нм по следующей формуле: $OD \times 875$ (мг/л), где OD – измененная оптическая плотность.

Определение малонового диальдегида по методу M. Ushima (1978) без использования сульфата железа. Используют тиобарбитуровую кислоту (ТБК) с образованием окрашенного комплекса, имеющего максимум светопоглощения при длине волны 535 нм.

Расчет содержания ТБК – активных продуктов производят по формуле: $ТБК \text{ (мкмоль/л)} = (E_{535} - E_{580}) \times 53,2$, где E_{535} и E_{580} – экстинкции проб при 535 и 580 нм; 53,2 – коэффициент перерасчета. Нормальные значения: 3,4–6,8 мкмоль/л.

Определение уровня каталазы эритроцитов. Каталаза осуществляет распад перекиси водорода с образованием воды и молекулярного кислорода: $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$.

Об интенсивности утилизации перекиси водорода судят по скорости снижения экстинкции при длине волны 260 нм, на которой перекись водорода имеет максимум светопоглощения (Карпищенко А.И., 1999).

Инструментальный метод

Все пациенты поступали с результатами компьютерной томографии органов грудной клетки, проведенной на базе Городской клинической больницы № 1. Всем поступившим проводилось электрокардиография (ЭКГ) и Эхо-кардиография (Эхо-КГ). По стандарту у всех тяжелых реанимационных больных обследованы сосуды нижних конечностей, органов брюшной полости и мочевыводящих путей на аппарате ультразвуковой диагностики (УЗИ). По показаниям обследовались и другие органы (щитовидная железа, предстательная железа).

Рентгенография органов грудной клетки проводилась при следующих показаниях: в остром периоде, при ухудшении самочувствия, нарастании степени дыхательной недостаточности, возобновлении лихорадки. Большинству пациентов рентгенография проводилась на передвижном аппарате, так как больным коронавирусной инфекцией был рекомендован строгий покой, особенно реанимационным нетранспортабельным больным, другим пациентам рентгенография проводилась в рентгенкабинете.

При возникновении показаний необходимые инструментальные диагностические манипуляции (УЗИ различных органов, ЭКГ, Эхо-КГ, рентген легких и других органов) повторялись экстренно, например, при жалобах на боли за грудиной, резком снижении сатурации, подозрении на инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии повторяли ЭКГ; при положительном результате на тропонин крови – Эхо-КГ; при возникновении гематом назначался ультразвуковой контроль размеров гематомы до ее полного рассасывания; в случае возникновения внутрибрюшных гематом дополнительно назначалась рентгенография органов брюшной полости.

Использованные шкалы оценки тяжести больных

Шкала qSOFA (quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment) – прогностическая шкала для выявления пациентов с повышенным риском неблагоприятного исхода, с подозрением на инфекцию и/или сепсис еще до отделения реанимации. Шкала включает три переменные: ЧДД 22 в минуту и более, нарушение сознания (менее 15 баллов по шкале Глазго) и систолическое артериальное давление 100 мм рт. ст. и менее.

Тяжесть состояния пациента по шкале qSOFA может принимать значение от 0 до 3 баллов. При наличии по крайней мере 2 баллов в ОРИТ или вне ОРИТ шкала qSOFA позволяет выявить больных с повышенным риском смерти. Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода, и пациент требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Использованная нами шкала NEWS валидизирована для оценки степени тяжести при COVID-19, определения тактики мониторинга и дальнейшего лечения. В шкале применяются 7 физиологических показателей. В таблице 1 отражены параметры, на которых основана шкала.

Интерпретация результатов проводится по сумме баллов и представлена в таблице 2.

Таблица 1

Физиологические параметры шкалы NEWS

Физиологические параметры	Баллы						
	3	2	1	0	1	2	3
Частота дыхания (в минуту)	≤ 8		9–11	12–20		21–24	≥ 25
Сатурация SpO ₂ (%)	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96			
Потребность в оксигенации		Да		Нет			
Систолическое АД (мм рт. ст.)	≤ 90	91–100	101–110	111–219			≥ 220
ЧСС (в минуту)	≤ 40		41–50	51–90	91–110	110–130	≥ 131
Температура тела (°C)	≤ 35		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥ 39.1	
Нарушение сознания				Да			Нет

Таблица 2

Интерпретация результатов

Сумма баллов	Риск	Уровень опасности	Частота наблюдения
0	-	-	1 раз в 12 часов
1–4	Низкий	Желтый	1 раз в 6 часов
5–6	Средний	Оранжевый	1 раз в 1–2 часа
≥ 7	Высокий	Красный	Непрерывное

HAS-BLED – шкала позволяет оценить риск большой кровопотери у пациентов, получающих непрямые антикоагулянты. Шкала содержит 9 пунктов, которые отражены в таблице 3.

Сумма баллов ≥ 3 указывает на высокий риск кровотечения, назначение антитромботического препарата с особой осторожностью.

Таблица 3

Шкала HAS-BLED

№	Факторы риска	Баллы
1	Артериальная гипертензия (САД > 160 мм рт. ст.)	1
2	Нарушение функций печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение в 2 раза верхней нормы билирубина в сочетании с повышением в 3 раза верхних границ нормы АСТ/АЛТ)	1
3	Нарушенная функция почек (гемодиализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
4	Инсульт	1
5	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
6	Лабильное МНО	1
7	Пожилой возраст (> 65 лет)	1
8	Злоупотребление алкоголем	1
9	Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Wells (шкала Веллса) – диагностическая шкала, позволяющая оценить клиническую вероятность развития тромбоэмболии легочной артерии у больных. Диагностические правила для оценки риска приведены в таблице 4. Интерпретация результатов чаще проводится по двухуровневой шкале: ТЭЛА маловероятна (0–4 баллов) или ТЭЛА вероятна (более 5 баллов).

Таблица 4

Шкала Веллса

№	Показатель	Баллы
1	Предшествующие ТЭЛА или тромбозы глубоких вен	1,5
2	Частота сердечных сокращений более 100 в минуту	1,5
3	Хирургические операции или иммобилизация в предшествующие 4 нед.	1,5
4	Кровохарканье	1
5	Активное злокачественное новообразование	1
6	Клинические признаки тромбоза глубоких вен	3
7	Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3

Таблица 5

Женевская шкала

№	Показатель	Баллы
1	Предшествующие ТЭЛА или тромбозы глубоких вен	3
2	ЧСС, в минуту от 75 до 94 ударов	3
3	ЧСС, в минуту более или равно 95 ударам	5
4	Хирургические операции или переломы в предшествующий 1 месяц	2
5	Кровохарканье	2
6	Активное злокачественное новообразование	3
7	Боль в 1 нижней конечности	3
8	Боль при пальпации глубоких вен нижних конечностей и односторонний отек	4
9	Возраст старше 65 лет	1

Женевская шкала (Geneva) позволяет оценить вероятность развития тромбоэмболии легочной артерии на основании определенных

прогностических правил. Она включена в международные стандарты обследования и лечения пациентов с ТЭЛА. Диагностические критерии приведены в таблице 5.

Баллы суммируются. Чем больше их сумма, тем выше риск развития ТЭЛА. Интерпретация результатов:

0–3 балла – низкая клиническая вероятность;

4–10 баллов – промежуточная клиническая вероятность;

≥11 баллов – высокая клиническая вероятность.

Шкала IMPROVE использовалась для прогноза риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у пациентов во время госпитализации с дополнительным показателем D-димер. Шкала состоит из восьми показателей, которые отражены в таблице 6 с указанием баллов, соответствующих каждому показателю.

Таблица 6

Шкала IMPROVE по оценке клинической вероятности
венозной тромбоэмболии

№	Показатель	Баллы
1	Венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе	3
2	Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
3	Парез или паралич нижних конечностей	2
4	Злокачественное новообразование (кроме не меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
5	Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
6	Полная иммобилизация более 7 дней (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
7	Возраст старше 60 лет	1
8	Уровень Д-димера более чем в 2 раза выше нормы	2

Интерпретация результата производится по сумме набранных баллов. Высокий риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) прогнозируется при сумме набранных баллов от 2-х и более.

Шкала CHA₂DS₂-VASc оценивает риск ТЭЛА только для больных с фибрилляцией предсердий. Это простой метод оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений у пациентов с трепетанием и фибрилляцией предсердий. Анализ проводится по следующим показателям: возраст ≥ 75 лет; наличие артериальной гипертензии; сахарного диабета, инсульта и так далее.

Индекс шкалы варьирует от 0 до 9 и включает оценку вышеперечисленных факторов.

2. Эпидемиологический метод

Применяли метод эпидемиологического наблюдения за очагом инфекционного заболевания. Собирали эпидемиологический анамнез у пациентов, выявляли контакты с больными коронавирусной инфекцией COVID-19, наличие семейного очага, факт выезда за пределы Кабардино-Балкарской Республики.

3. Молекулярно-биологический метод

Для обнаружения вируса SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева в течение первых дней заболевания и в динамике применялся молекулярно-биологический метод – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) при помощи 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, «МагноПрайм ФАСТ» Некстбио (Россия).

Исследования клинического материала методом ОТ-ПЦР проводились в бактериологической лаборатории ГБУЗ «Центра по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики.

4. Иммунологический метод

По показаниям проводили определение уровня антител с использованием тест-систем на IgG spike и суммарные N+RBO. Для выявления вероятности ранее перенесенного заболевания количественно определяли антитела к S- белку. Для проведения ИФА использовали тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2» (научно-производственное объединение «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

5. Микробиологический метод

У тяжелых пациентов с не купируемой лихорадкой, нарастающим лейкоцитозом, а также при переводе на искусственную вентиляцию легких проводились микробиологические исследования мазка из зева, носа и бронхо-легочного лаважа – посевы на питательные среды с высевом патологической флоры и определением чувствительности к антибиотикам.

Микробиологические анализы проводились с помощью метода MALDI TOF на масспектрометре MALDI Biotyper (Microflex LT|SH, Германия). Для бактериологического посева сред применялись специализированные флаконы для анализатора BACT/ALERT 3D 60 компании BioMeriux (Франция) и BACTEC FX TOP компании Becton Dickinson (США).

6. Статистический метод

Полученные результаты исследования были обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистической обработки. Из параметрических методов для установления достоверности разницы средних величин для двух выборок использовали критерии Стьюдента. По методу Стьюдента определили достоверность различий среднеарифметических данных. Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ Microsoft Office (Microsoft Excel).

Для введенного нами индекса накопления и выведения токсинов высчитывалось отношение шансов. Для определения малых выборок использовался непараметрический (хи-квадрат) метод для уточнения того, что эти популяции соответствуют нормальному распределению.

Также для подтверждения введенного нами индекса использовались следующие статистические показатели: среднее, медиана, асимметрия, стандартная ошибка асимметрии, эксцесс, стандартная ошибка эксцесса.

Для определения чувствительности и специфичности индекса накопления и выведения токсинов был проведен ROC-анализ.

Был построен нормальный вероятностный график в периодах исследования. Кроме того, с помощью гистограмм по Колмогорову–Смирнову определена значимость. При показателях менее $p > 0,20$ гипотеза о нормальности отклонялась. Проведены тесты Шапиро–Уилка: уровень значимости в периодах исследования меньше $p < 0,05$ подтверждал ненормальное распределение в них.

Таблица 7

Методы исследования и объем выполненных исследований

Направление исследования		Характеристика материалов	Количество материалов	Годы	Типы и методы исследования
Изучение клинических особенностей тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19	Анализ медицинской документации:	Истории болезней стационарных больных	283 медицинские карты	2020-2021 гг.	Клинический метод, статистический
		Индивидуальная карта больного, включенного в исследование	283 больных	2020-2021 гг.	Клинический метод, статистический
	Опрос больных	Жалобы и анамнез жизни	283 больных в 3 периодах: при поступлении; - в динамике; - перед выпиской	2020-2021 гг.	Клинический метод
		Анамнез жизни	283 больных	2020-2021 гг.	Клинический метод
	Анамнез заболевания	Наличие семейного очага, выезд за пределы Кабардино-Балкарской республики, контакты с больными коронавирусной инфекцией COVID-19	283 больных	2020-2021 гг.	Эпидемиологические методы: сбор эпидемиологического анамнеза
	Объективный статус больных	Данные объективного осмотра, аускультации легких, пальпации грудной клетки (при развитии подкожной эмфиземы), пальпации живота и др., контроля физиологических отклонений.	283 больных	2020-2021 гг.	Клинический метод
Оценка результатов лабораторного и инструментального	Общие показатели:	Общий анализ крови, общий анализ мочи	283 больных	2020-2021 гг.	Общелабораторный метод

обследования больных					Лабораторный метод
	Биохимические показатели:	АЛТ/АСТ, мочевины, креатинин, определение общего белка, альбумина, глюкозы крови, прокальцитонина, СРБ, коагулограмма, ферритин, ЛДГ, данные вдыхаемого кислорода (FiO2), газы артериальной крови	283 больных	2020- 2021 гг.	
	Инструменталь- ные методы обследования	Показатели сатурации крови SpO2, ЧДД, ЧСС, АД. Рентген легких, компьютерная томография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ различных органов по показаниям	283 больных	2020- 2021 гг.	
	Оценка состояния больных по шкалам	-NEWS - HAS-BLED - Wells или Geneva, или IMPROVE - CHA2DS2-VASc - qSofa	283 больных	2020- 2021 гг.	Клинический, лабораторный, инструментальный методы
Изучение бактериальной флоры и чувствительности к антибиотикам	Бактериологич- еские посеы	Из зева, носа, трахеостомической трубки	283 больных	2020- 2021 гг.	Микробиологические методы
Определение наличия РНК вируса SARS-CoV-2	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	Мазки из зева и носа	283 больных	2020- 2021 гг.	Метод молекулярной биологии
Определение антител к вирусу SARS-CoV-2	ИФА- диагностика	Из сыворотки крови	67 больных	2020- 2021 гг.	Иммунологический метод
Оценка синдрома эндогенной	Уровень токсических	Определение уровня веществ низкой и средней молекулярной	283 больных	2020- 2021	Клинический, лабораторный, статистический метод

интоксикации, определение предикторов неблагоприятного исхода заболевания	метаболитов в биологических средах организма	массы, олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче, , индекса накопления и выведения токсинов		гг.	
	Оценка состояния перекисного окисления липидов биологических мембран	Определение уровня малонового диальдегида, церулоплазмина, каталазы эритроцитов	283 больных	2020-2021 гг.	Клинический, лабораторный, статистический методы
	Оценка стадии эндогенной интоксикации	Вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3, оценка стадий эндогенной	83 пациента	2020-2021 гг.	Клинический, статистический методы
Оценка полученных результатов		Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью статистического пакета Microsoft Excel, с применением t- критерия Стьюдента	283 больных	2020-2021 гг.	Статистический метод

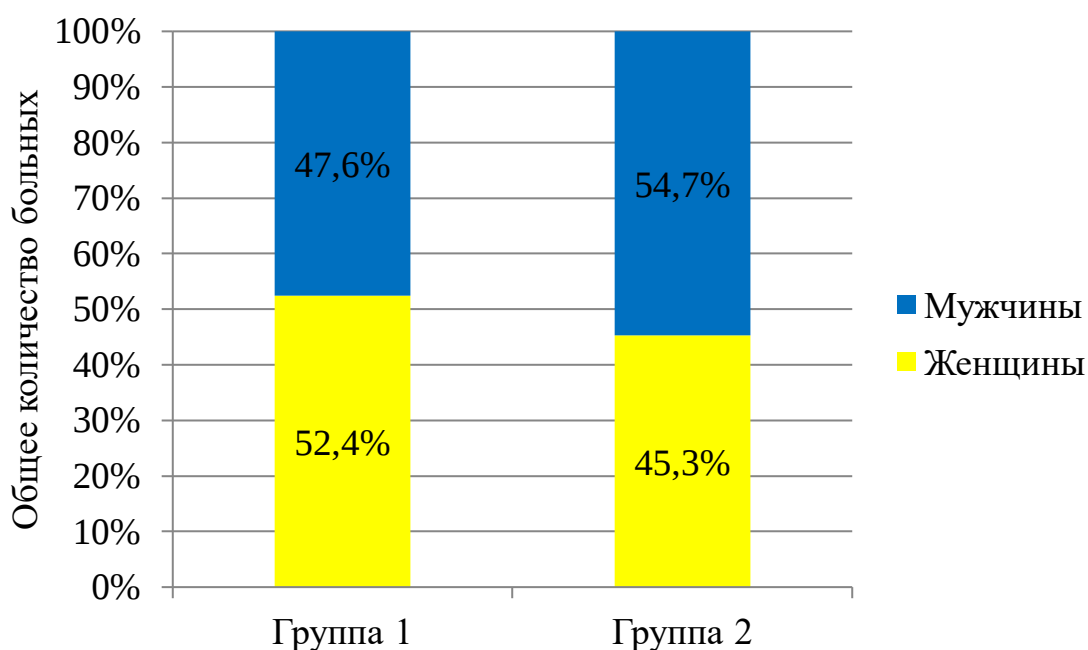
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

3.1. Особенности клинической картины у пациентов с тяжелой формой COVID-19

Все больные были обследованы в реанимационном отделении в соответствии с Временными методическими рекомендациями, соответствующей времени версией [23-29].

По гендерной принадлежности наблюдавшиеся больные распределились следующим образом: 150 (53%) женщин и 133 (47%) мужчин.

Из наблюдавшихся больных в реанимационном отделении 166 пациентов (58,7%) (группа 1) при улучшении состояния были переведены в отделение инфекционного госпиталя особо опасных инфекции (ИГООИ) и выписались с рекомендациями или были отправлены в отделение реабилитации, умерло 117 человек (41,3%) (группа 2). Как следует из рисунка 9, в группе выживших преобладали женщины, а в группе умерших – мужчины.



* - $p < 0,05$ достоверность различий групп 1 и 2

Рисунок 9. Гендерное распределение пациентов в группах 1 и 2

Разделение тяжелых больных COVID-19 с учетом пола и возраста представлено в табл. 8 и 9.

Таблица 8

Разделение по полу и возрасту пациентов группы 1

Возрастная группа	Женщины (%)	Мужчины (%)	Всего пациентов
До 20 лет	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
20–30 лет	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)	4 (2,4 %)
31–40 лет	4 (2,4 %)	2 (1,2 %)	6 (3,6 %)
41–50 лет	7 (4,2 %)	5 (3,0 %)	12 (7,2 %)
51–60 лет	23 (13,9 %)	14 (8,4 %)	37 (22,3 %)
61–70лет	28 (16,9 %)	29 (17,6 %)	57 (34,3 %)
71–80лет	10 (6,0 %)	16 (9,6 %)	26 (15,7 %)
81–90лет	12 (7,2 %)	10 (6,0 %)	22 (13,3 %)
Более 90 лет	–	–	
Итого	87 (52,4 %)	79 (47,6 %)	166 (100 %)

Таким образом, большинство наблюдавшихся больных составляли лица женского пола, в группе выживших преобладали женщины, а в группе умерших – мужчины.

Таблица 9

Разделение по полу и возрасту умерших больных

Возрастная группа	Женщины (%)	Мужчины (%)	Всего пациентов
До 20 лет	1 (0,85 %)	1 (0,85 %)	2 (1,7 %)
20–30 лет	–	1 (0,85 %)	1 (0,9 %)
31–40 лет	–	–	–

41–50 лет	1 (0,85 %)	1 (0,85 %)	2 (1,7 %)
51–60 лет	7 (5,98 %)	10 (8,54 %)	17 (14,5 %)
61–70 лет	15 (12,82 %)	17 (14,55 %)	32 (27,4 %)
71–80 лет	22 (18,8 %)	17 (14,55 %)	39 (33,3 %)
81–90 лет	7 (5,98 %)	16 (13,68 %)	23 (19,7 %)
Более 90 лет	–	1 (0,85 %)	1 (0,9 %)
Итого	53 (45,28 %)	64 (54,66 %)	117 (100 %)

В среднем возраст всех больных, находившихся под наблюдением, составлял $65 \pm 0,7$ (от 61 до 70) лет.

Распределение всех больных по возрасту в зависимости от исхода показано на рисунке 10. Среди наблюдавшихся пациентов были 4 человека возрастом до 20 лет, а также один пациент старше 90 лет.

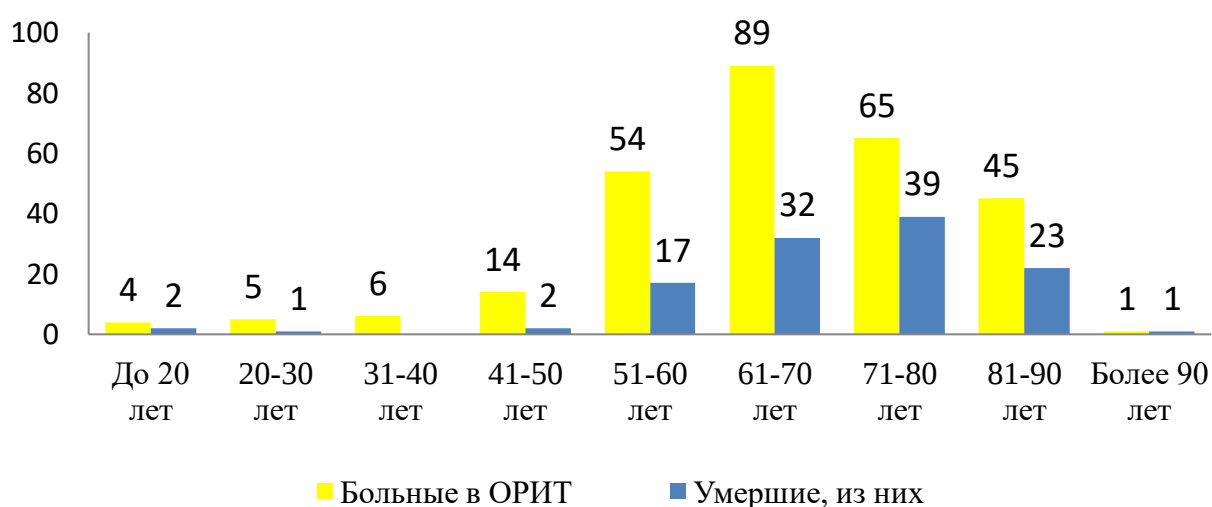


Рисунок 10. Распределение больных по возрасту

Больные находились в ОРИТ от 3 до 51 койко-дня, в среднем 11 койко-дней. В первые 5 дней заболевания 139 (49,1%) больных были госпитализированы в ИГООИ, на 6–7-й день – 58 (20,5%), на 8–9-й день – 54 (19,1%), на 10-й день и позже – 32 (11,3%).

55 больных поступили сразу в ОРИТ (19,4%) из приемного отделения госпиталя, на второй день пребывания в госпитале по показаниям были

переведены в ОРИТ 64 пациента (22,6%), на 3-й день – 97 человек (34,2%) и позднее 3-го дня – 67 больных (23,7%). Наиболее частыми причинами для госпитализации больного сразу в ОРИТ, а также перевода в реанимационное отделение, явились прогрессирующая дыхательная недостаточность у 215 (76,0 %), шок любой этиологии у 40 пациентов (14,1%), нарушения уровня сознания у 14 пациентов (4,9 %), электролитные нарушения и явления эксикоза у 6 (2,1%) и их сочетанные проявления у 8 тяжелых больных (2,8%).

Из 283 больных диагноз был подтвержден положительным результатом ПЦР мазка из зева и носа на COVID-19 у 281, а одному больному диагноз был выставлен на основании клинико-лабораторных данных, диагноз еще 1 пациента был подтвержден только инструментально, на основании результата КТ органов грудной клетки (отмечали двустороннюю полисегментарную пневмонию в виде симптома «матового стекла»).

Всем пациентам ОРИТ в соответствии с классификацией по МКБ-10 был выставлен следующий диагноз (пример).

Основной: коронавирусная инфекция COVID-19, U 07.1, подтвержденная лабораторно, тяжелое или крайне тяжелая форма.

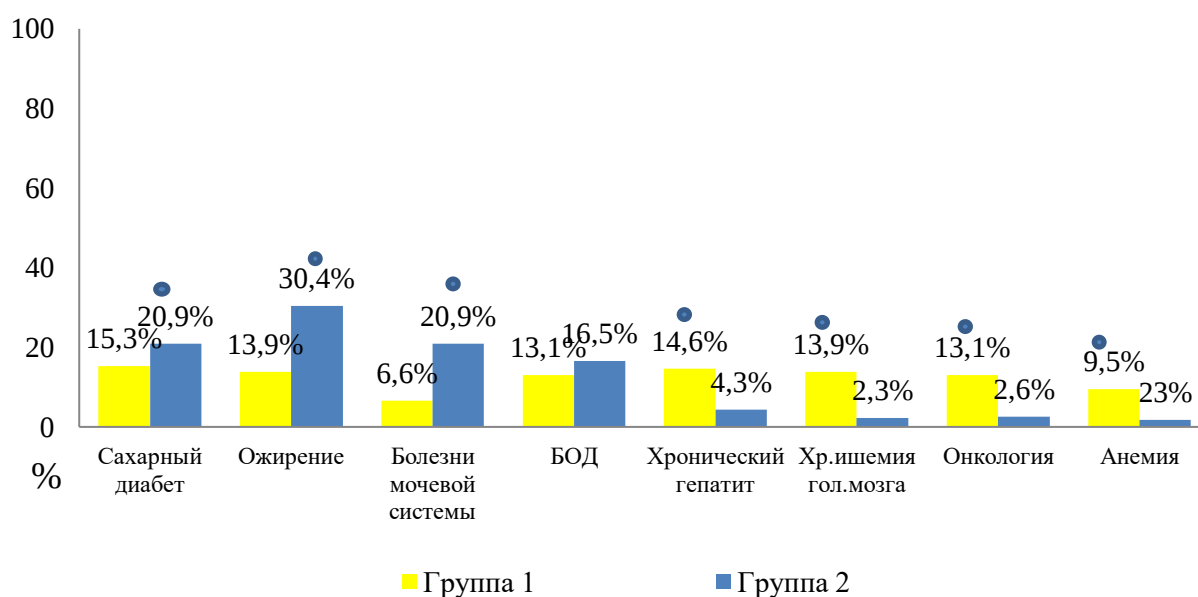
Осложнение основного: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, ДН 1–3 степени.

Пусковым механизмом заболевания SARS-CoV-2 считается соединение с рецепторами ACE2, находящимися на поверхности клеток сердца, эндотелия сосудов, легких, почек, кишечника и других тканей [135, 139], поэтому они являются мишенью для вируса.

Итак, у 252 (89 %) больных имелся неблагоприятный преморбидный фон (137 выживших и 115 умерших). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были заболевания таких органов детоксикации, как почки (хронический пиелонефрит у 21 больного (42,9 %), хронический гломерулонефрит у 4 (8,2 %), ХБП – 10 случаев (20,4 %) и т.д.), легкие (хроническая пневмония наблюдалась у 3 (8,1 %), хронический бронхит – 24

(64,9 %) и т.д.) и печень (хронические алкогольный и вирусный гепатиты у 5 больных (27,8 %) и т.д.).

Наличие сопутствующих заболеваний отмечалось у 137 выживших (82,5 %) в то время, как среди умерших неблагоприятный фон имелся у 115 человек (98,3 %). Сахарный диабет был выявлен у 45 (17,9 %) больных, ожирение той или иной степени – у 54 (21,4 %), заболевания мочевыделительной системы – у 33 (13,1 %), хронические заболевания органов дыхания – у 37 (14,7 %), хронический гепатит имели 25 (около 9,9 %) больных, хроническую ишемию головного мозга – 22 (8,7 %), онкология была у 21 (8,3 %), анемия регистрировалась у 15 (6,0 %) больных. У умерших впоследствии пациентов встречались такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, преморбидное ожирение, хроническая пневмония и др.



● - $p < 0,05$ достоверность различий группы 2 относительно группы 1

Рисунок 11. Распределение больных по исходу и наличию сопутствующих заболеваний

Два и более хронических заболевания отмечены в 73 случаях (у 19 выживших, у 54 больных с дальнейшим летальным исходом). Наличие неблагоприятного преморбидного фона также оказало влияние на тяжесть

течения COVID-19. Распределение больных по наличию сопутствующих заболеваний показано на рисунке 11.

Разделение тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия неблагоприятного преморбидного фона и исхода заболевания представлено в таблице 10.

Таблица 10

Преморбидный фон в зависимости от исхода заболевания

Сопутствующие заболевания	Группа 1	Группа 2	p
Сахарный диабет	21 (15,3 %)	24 (20,9 %)	0,25
Ожирение	19 (13,9 %)	35 (30,4 %)*	< 0,001
БСК	64 (46,7 %)	97 (84,3 %)*	< 0,001
Болезни мочевой системы	9 (6,6 %)	24 (20,9 %)*	< 0,001
БОД	18 (13,1 %)	19 (16,5 %)	0,45
Хронический гепатит	20 (14,6 %)*	3 (2,6 %)	< 0,001
Хроническая ишемия головного мозга	19 (13,9 %)*	5 (4,3 %)	0,01
Онкология	18 (13,1 %)*	3 (2,6 %)	< 0,001
Анемия	13 (9,5 %)*	2 (1,7 %)	0,01
Итого	n=137 (100 %)	n=115 (100 %)	-

Примечание: $p < 0,05$ достоверность различий в группе 2 относительно группы 1

У большинства больных 2 группы было более двух сопутствующих заболеваний (рис. 12).

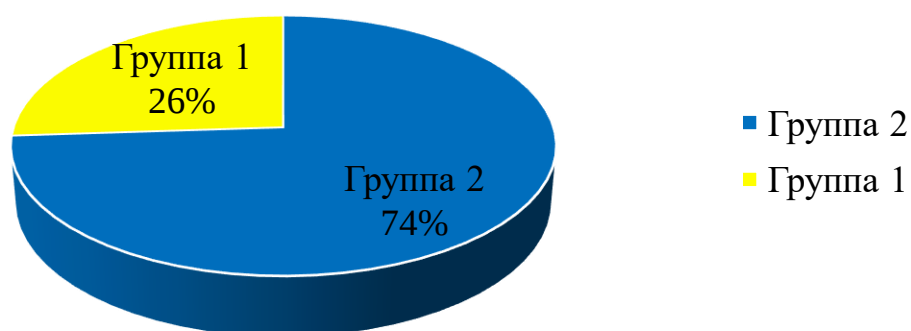


Рисунок 12. Наличие 2-х и более сопутствующих заболеваний в зависимости от исхода

Как правило, пациенты связывали свое заболевание с семейным очагом или с контактом с больными COVID-19, как следует из рисунка 13.

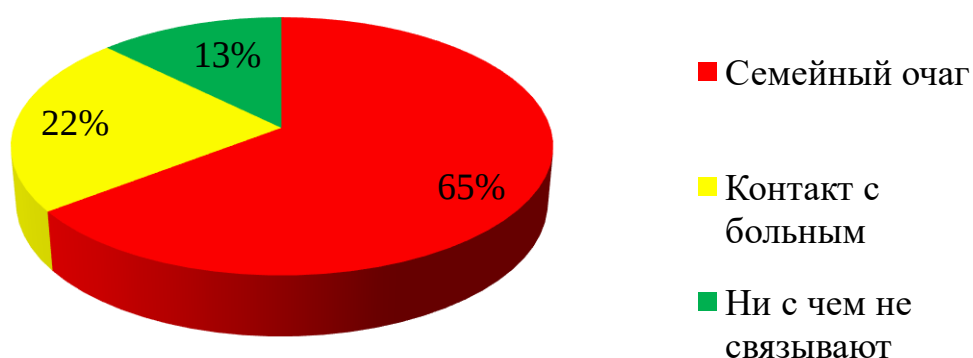


Рисунок 13. Причины заболевания COVID-19 по данным анамнеза

Подавляющее количество пациентов из всех наблюдаемых больных отметили у себя острое начало болезни. Клинически синдром интоксикации выражался лихорадкой, резчайшей слабостью, ознобом (табл.11,12). Субфебрильная температура отмечалась у 48 пациентов, у 235 больных отмечалась фебрильная лихорадка – выше 38°C. Лишь у небольшого количества больных (9–3,2 %) температура повышалась до 5 дней, у

остальных пациентов повышение регистрировалось более 5 дней. При этом у пациентов возрастной группы старше 65 лет, напротив, температура была субфебрильной, редко фебрильной, возможно, в силу ослабленного иммунитета.

На температурном листе чаще отражался постоянный тип температурной кривой у больных с субфебрильной температурой, у больных с фебрильными температурами отмечалась истощающая или гектическая лихорадка, когда колебания температуры тела составляли от 2–5 °С, по-видимому, это было связано с назначением антипиретиков на фоне высокой температуры. Снижение температуры у таких больных часто сопровождалось ознобом, выраженным потоотделением.

Наиболее часто у поступающих в реанимационное отделение отмечались жалобы на общую слабость (100 %), одышку (98,6 %), кашель различной степени продуктивности и боли в грудной клетке встречались с одинаковой частотой (93,6 %). Симптомы со стороны ЛОР-органов отмечались у 102 пациентов, они проявлялись болями в горле, насморком. На отсутствие запаха и вкуса жаловались более 14 % пациентов. Тахикардия отмечалась у 64 пациентов (22,6 %), гипотензия наблюдалась у 49 больных (17,3 %). Ревматические симптомы больные отмечали у себя преимущественно при повышении температуры. Диспепсические симптомы в виде тошноты и рвоты отмечали у себя 9 пациентов (3,2 %). Жидкий стул был у 15 больных (5,3 %), запоры имели место преимущественно у больных, находившихся на ИВЛ, в 53 случаях (18,7 %) (табл.11, 12).

При осмотре пациентов обнаруживалась бледность или цианотичность кожных покровов, кожа была горячая на ощупь. Поражение органов дыхания выражалось в участии вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания у больных с ДН 2 и 3 степенью. Перкуссия легких проводилась для контроля уровня жидкости при гидротораксе, а также контроля эффективности респираторной поддержки больных на НИВЛ и ИВЛ. При

аускультации легких у больных с двусторонней пневмонией отмечалось ослабление везикулярного дыхания с обеих сторон по всем полям

Таблица 11

Частота наблюдавшихся симптомов у больных
с тяжелым течением COVID-19

Симптомы		Абсолютное количество больных n=283	Количество больных (100%)
Общие симптомы	Острое начало	275	97,17%
	Резкая слабость	283	100 %
	Озноб	280	98,9 %
Температура	37–38 °С	48	17,0 %
	38,1–39 °С	167	59,0 %
	Выше 39 °С	68	24 %
Длительность температуры	1–5 дней	9	3,2 %
	Более 5 дней	274	96,8 %
Респираторные симптомы	Одышка	279	98,6 %
	Кашель (сухой, влажный и малопродуктивный)	265	93,6 %
	Боли в грудной клетке	265	93,6 %
Оториноларин- гологические	Ринорея	40	14,1 %
	Боль в горле	102	36,0 %
	Аносмия	53	18,7 %
	Дисгевзия	42	14,8 %
	Сочетание симптомов	36	12,7 %
Ревматические симптомы	Артралгия	29	10,2%
	Миалгия	18	6,4%
Тахикардия		64	22,6 %
Гипотензия		49	17,3 %
Тошнота, рвота		9	3,2 %
Жидкий стул		15	5,3 %
Запоры		53	18,7 %

аускультации. 3 пациентам (1,1 %) при поступлении в реанимацию в случае отсутствия везикулярного дыхания при аускультации легких ставился диагноз «гидроторакс?» с дальнейшим рентген-контролем ОГК и осмотром

торакального хирурга. 4 пациентам со спонтанным пневмотораксом процедуры проводились такие же (табл. 11,12).

Таблица 12

Частота наблюдавшихся симптомов у больных с тяжелым течением COVID-19 в остром периоде в зависимости от исхода заболевания

Симптомы		Группа 1 (n=166)	Группа 2 (n=117)	p
Общие симптомы	Острое начало	162 (58,9 %)	113 (41,1 %)	0,61
	Резкая слабость	166 (100 %)	117 (100 %)	0,59
	Озноб	165 (58,9 %)	115 (41,1 %)	0,37
Температура	37–38 °С	36* (75,0 %)	12 (25,0 %)	0,01
	38,1–39 °С	126* (76,4 %)	39 (23,6 %)	<0,001
	Выше 39 °С	14 (20,6 %)	54* (79,4 %)	<0,001
Длительность температуры	1–5 дней	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)	0,62
	Более 5 дней	160 (58,4 %)	114 (41,6 %)	0,62
Респираторные симптомы	Одышка	163 (58,4 %)	116 (41,6 %)	0,50
	Кашель (сухой, влажный и малопродуктивный)	151 (57,0 %)	114* (43,0%)	0,03
	Боли в грудной клетке	151 (57,0 %)	114* (43,0 %)	0,03
Оториноларин- гологические	Ринорея	27 (67,5 %)	13 (32,5 %)	0,22
	Боль в горле	55 (53,9 %)	47 (46,1 %)	0,22
	Аносмия	36 (67,9 %)	17 (32,1 %)	0,13
	Дисгевзия	17 (40,5 %)	25* (59,5 %)	0,01
	Сочетание симптомов	11 (30,6 %)	25* (69,4 %)	<0,001
Ревматические симптомы	Артралгия	17 (58,6 %)	12 (41,4 %)	1,00
	Миалгия	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	0,78
Тахикардия		23 (35,9 %)	41* (64,1 %)	<0,001
Гипотензия		19 (38,8 %)	30* (61,2 %)	<0,001
Тошнота, рвота		2 (22,2 %)	7* (77,8 %)	0,02
Жидкий стул		6 (40,0 %)	9 (60,0 %)	0,13
Запоры		19 (35,8 %)	34* (64,2 %)	<0,001

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалась тахикардия у 105 больных (37,1 %) или снижение АД у 49 больных (17,3 %). Патология желудочно-кишечного тракта выражалась в сухости языка, его обложенности

белым налетом у пациентов, находившихся на оксигенотерапии, через лицевую маску. Пальпаторно живот был чувствительным и вздутым у 53 пациентов (18,7 %), у них же отмечались запоры. Увеличение частоты и кратности стула отмечено у 15 пациентов (5,3 %) (табл.11, 12).

Олигоурия (20,5 %) могла быть следствием как хронических заболеваний со стороны мочевыделительной системы, так и следствием лихорадочного периода, на фоне которого количество выделяемой жидкости уменьшалось.

Таким образом, для группы 1, в отличие от группы 2, достоверно чаще регистрировали температуру до 39°C. Для группы 2, в отличие от группы 1, достоверно чаще регистрировали – температуру выше 39°C, кашель, боли в грудной клетке, тахикардию, тошноту/рвоту, гипотензию, запоры. Таким образом, большинство наблюдавшихся больных составляли лица женского пола, в группе 1 преобладали женщины, а в группе 2 – мужчины. В среднем возраст больных, находившихся под наблюдением, составлял $65 \pm 0,7$ (от 61 до 70) лет. Больные находились в ОРИТ от 3 до 51 койко-дня, в среднем 11 койко-дней. У 89% пациентов имелся неблагоприятный преморбидный фон. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и ожирение. Наличие сопутствующих заболеваний отмечалось у 137 группы 1 (82,5 %) в то время, как среди пациентов группы 2 неблагоприятный фон имелся у 115 человек (98,3 %). У большинства пациентов группы 2 было более двух сопутствующих заболеваний. Клинически характеризуется развитием астенического синдрома, лихорадки, кашля и одышки. Для группы 1, в отличие от группы 2, достоверно чаще регистрировали температуру до 39°C. Для группы 2, в отличие от группы 1, достоверно чаще регистрировали – температуру выше 39°C, кашель, боли в грудной клетке, тахикардию, тошноту/рвоту, гипотензию, запоры.

3.2. Лабораторные особенности и характеристика поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19

Лабораторные исследования ОАК выявили лимфопению у 196 пациентов (69,3 %), из которых доля выживших составляет 46,9 %, пациентов с летальным исходом – 53,1 %, лейкоцитоз различной степени выраженности наблюдался у 215 пациентов (48,8 % группа 1; 51,2 % группа 2). Тромбоцитопения при поступлении в ОРИТ имела место у 66 (23,3 %) реанимационных больных (27,3 % группа 1; 72,7 % группа 2). Такие изменения сопровождались ускорением СОЭ в 95,8 % реанимационных случаев.

Биохимические анализы выявляли следующее: повышение АЛТ/АСТ у 69 пациентов (63,3 %) в группе 1 и 40 пациентов (36,7 %) в группе 2. Обращает на себя внимание увеличение уровней креатинина и мочевины у 37 (45,1 %) пациентов в группе 1 и 45 пациентов (54,9 %) в группе 2.

Уровни воспалительных маркеров при поступлении в ОРИТ были увеличены у 159 выживших (96,4 %) и 114 пациентов (97,4 %) с летальным исходом. При поступлении в ОРИТ выявлялось увеличение СРБ, ЛДГ, ферритина и ИЛ-6. Результаты приведены в таблице 13.

По данным коагулограммы, все показатели у тяжелых больных COVID-19 были значительно изменены, наиболее выражено во 2 группе пациентов (табл. 13).

В соответствии с методическими рекомендациями, до применения таргетной терапии больным сначала проводилось исследование на прокальцитонин (ПКТ) крови, так как у больного мог оказаться сепсис или другое бактериальное осложнение. Кроме того, анализ на прокальцитонин проводился больным с признаками бактериальной коинфекции: лейкоцитозом, постоянной фебрильной лихорадкой и подозрением сепсиса для определения дальнейшей терапевтической стратегии. Результаты ПКТ

крови обследованных больных представлены в таблице 13. Обращало на себя внимание ПКТ крови у больных в группе 2: нарастание его уровня до $<0,5$ наблюдалось у 9,4 %, $\geq 0,5$ – у 27,35 %, ≥ 2 – у 57,26 %, ≥ 10 – у 5,98 % поступивших в ОРИТ.

Таблица 13

Лабораторные показатели пациентов при поступлении в ОРИТ

Наименование исследования	Группа 1 (n=166)	Группа 2 (n=117)	p
ЛДГ, Е/л	720,5 $\pm$ 19,8	1062,1 $\pm$ 35,26	$<0,001$
СРБ, мг/л	115,2 $\pm$ 2,43	160,9 $\pm$ 5,07	$<0,001$
Ферритин, Нг/мл	654,1 $\pm$ 3,59ж	795,6 $\pm$ 2,64ж	$<0,01$
	836,2 $\pm$ 1,64м	953,8 $\pm$ 3,51м	$<0,001$
Наличие прокальцитонина в крови	$<0,5$ (24,09 %)	$<0,5$ (9,41 %)	0,08
	$\geq 0,5$ (51,82 %)	$\geq 0,5$ (27,35 %)	0,16
	≥ 2 (23,49 %)	≥ 2 (57,26 %)	$<0,001$
	≥ 10 (0,6 %)	≥ 10 (5,98 %)	$<0,001$
Интерлейкин-6, Нг/мл	115,7 $\pm$ 19,4	124,6 $\pm$ 28,2	$<0,05$
АЧТВ, с	54,6 $\pm$ 7,2	42,3 $\pm$ 3,5	$<0,01$
Протромбиновый индекс, %	91,4 $\pm$ 13,5	108,2 $\pm$ 12,6	$<0,01$
МНО	2,6 $\pm$ 0,3	2,1 $\pm$ 0,2	$>0,05$
Фибриноген, г/л	536,2 $\pm$ 45,9	617,8 $\pm$ 53,4	$<0,01$
Д-димер, мг/л	$<0,2$ (7,22 %)	$<0,2$ (3,42 %)	0,46
	0,2–0,4 (17,47 %)	0,2–0,4 (7,69 %)	0,21
	0,4–0,8 (28,32 %)	0,4–0,8 (23,94 %)	0,55
	0,8–1,6 (34,34 %)	0,8–1,6 (29,06 %)	0,39
	1,6–3,2 (12,65 %)	1,6–3,2 (35,89%)*	$<0,001$

У больных с волнообразным типом лихорадки, нарастающим лейкоцитозом, а также при переводе на ИВЛ проводились микробиологические исследования мазка из зева, аспирата содержимого бронхов, бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, крови и мочи с определением чувствительности к антибиотикам и резистентности к ним.

Отмечалась разница результатов микробиологических исследований между группой 1 и группой 2.

Наиболее часто локусы высевов были из носа, зева, на третьем месте – мокрота, интубационная трубка, бронхолегочный лаваж (БЛЖ), реже – в моче. В бактериологических посевах из носа и зева у 112 больных в группе 1 (67,5 %) чаще всего высевался *Streptoc.spp* (29,5 %), далее – *Candida* (23,5 %) и отличившаяся своей резистентностью к антибиотикотерапии – *Klebsiella.spp* (14,5 %). У 32,5 % больных в группе 1 (n=54) посева из носа и зева не обнаружено.

При этом у 105 (89,7 %) больных в группе 2 в микробиологических исследованиях из зева и из носа удалось обнаружить различные бактериальные колонии. Среди верифицированных микроорганизмов у исследуемых пациентов группы 2 появлялись *Acinetobacter.spp* (13,7 %), *Staphylococcus aureus* (11,1 %) и *Enterobacter cloacae* (9,4 %), почти на таком же уровне высевалась *Klebsiella.spp* (10,3 %), преобладала *Candida* (35,0 %). Из других возбудителей отмечены *Streptoc.spp* и *Proteus vulgaris*. Сравнительная характеристика микробного пейзажа наиболее значимых возбудителей посевов из зева и носа у тяжелых реанимационных больных представлена на рисунке 14.

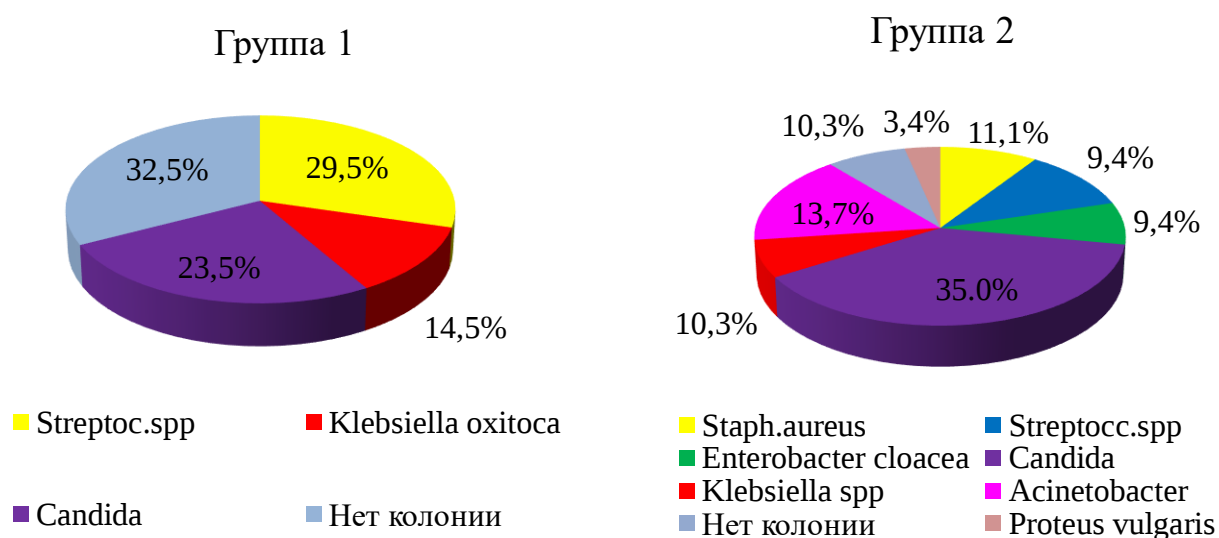


Рисунок 14. Сравнительная характеристика микробного пейзажа зева и носа у пациентов ОРИТ в зависимости от исхода заболевания

В посевах мокроты, БЛЖ, аспирата из интубационной трубки у больных в группе 1 микробный пейзаж изменялся, теперь преобладала *Klebsiella.spp* (23,5 %), далее *Candida* (16,9 %) и *Streptoc.spp* (10,8 %). Выделить возбудителя из этих локусов удалось лишь у 85 пациентов (51,2 %), возможно, это связано с назначением антибактериальной терапии и последующим забором анализа.

Среди верифицированных микроорганизмов у больных в группе 2 преобладали *Acinetobacter.spp.* (26,5 %), *Candida* (23,1 %) и *Klebsiella.spp* (19,7 %) (рис. 15).

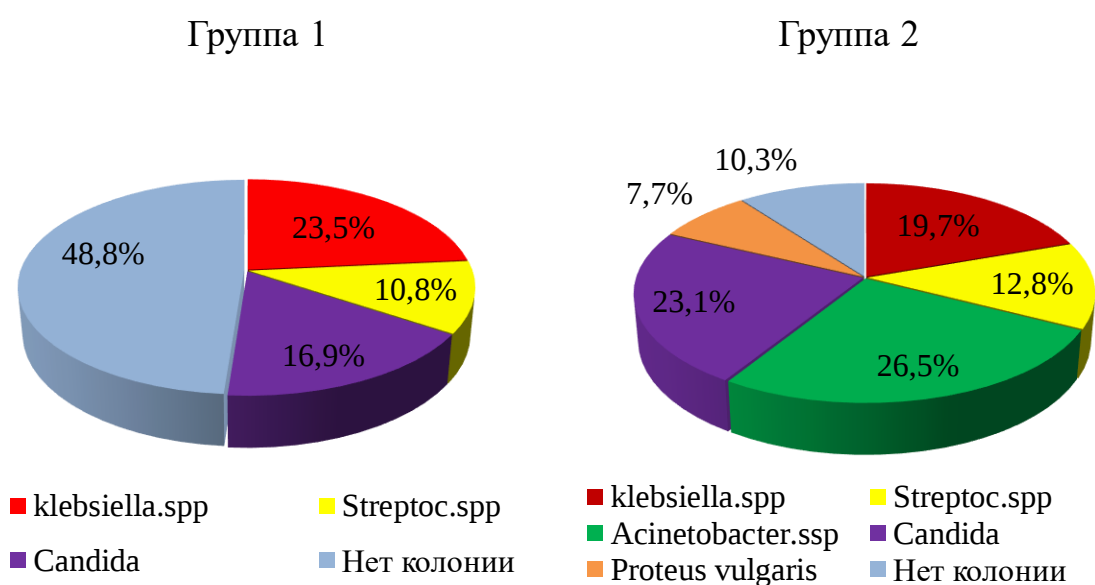


Рисунок 15. Сравнительная характеристика микробного пейзажа мокроты, БЛЖ, аспирата из интубационной трубки в зависимости от исхода заболевания

Пациентам, которым были показаны препараты генной инженерии, в частности тофацитиниб (яквинус) и олокизумаб (артлегиа), проводились исследования на маркеры вирусных гепатитов, так как при наличии у больного вирусного гепатита в острой или хронической форме препараты противопоказаны.

Таким образом, лимфопения (53,1%), лейкоцитоз (51,2%) и тромбоцитопения (72,7%) чаще выявлялся у больных в группе 2. Биохимические анализы выявляли повышение АЛТ/АСТ у большинства пациентов в 1 группе (63,3 %), а увеличение уровней креатинина и мочевины во 2 группе (54,9 %). Уровни воспалительных маркеров при поступлении в ОРИТ были увеличены почти одинаково в группах исследования (в группе 1 – 96,4 % и в группе 2 – 97,4%). При поступлении в ОРИТ выявлялось увеличение СРБ, ЛДГ, ферритина и ИЛ-6. По данным коагулограммы, а также Д-димера все показатели были значительно изменены наиболее выражено в группе пациентов с летальным исходом. В группе пациентов с дальнейшим летальным исходом обращало на себя внимание ПКТ крови больных: нарастание наблюдалось у более чем 90%. Отмечалась разница результатов микробиологических исследований между группами исследования. Наиболее часто локусы высевов были из носа, зева, на третьем месте – мокрота, интубационная трубка, бронхо-легочный лаваж (БЛЖ), реже – в моче. В бактериологических посевах из носа и зева у 112 больных (67,5 %) в группе 1 чаще всего высеивался *Streptococcus* spp (29,5 %), далее – *Candida* (23,5 %) и *Klebsiella* spp (14,5 %). При этом у 105 (89,7 %) больных в группе 2 в микробиологических исследованиях из зева и из носа удалось обнаружить различные бактериальные колонии. Среди верифицированных микроорганизмов у умерших появлялись *Acinetobacter* spp (13,7 %), *Staphylococcus aureus* (11,1 %) и *Enterobacter cloacae* (9,4 %). В посевах мокроты, БЛЖ, аспирата из интубационной трубки у пациентов группы 1 микробный пейзаж изменялся, теперь преобладала *Klebsiella* spp (23,5 %), далее *Candida* (16,9 %) и *Streptococcus* spp (10,8 %). Среди верифицированных микроорганизмов у пациентов группы 2 преобладали *Acinetobacter* spp. (26,5 %), *Candida* (23,1 %) и *Klebsiella* spp (19,7 %). Пациентам, которым были показаны препараты генной инженерии, проводились исследования на маркеры вирусных гепатитов, так как препараты противопоказаны при наличии гепатита.

У всех обследованных реанимационных больных отмечалось вирусное поражение легочной ткани. При поступлении в ИГООИ №1 всем пациентам была проведена КТ ОГК. Степень поражения легких по результатам КТ ОГК расположилась следующим образом: КТ-1 (поражение легких до 25 %) установлено в 10,2 % случаев, КТ-2 (поражение легких от 25 % до 50 %) – 39,6 %, КТ-3 (поражение легких от 50 % до 75 %) – 30,4 %, КТ-4 (поражение легких более 75 %) – 19,8 % (рис. 16).

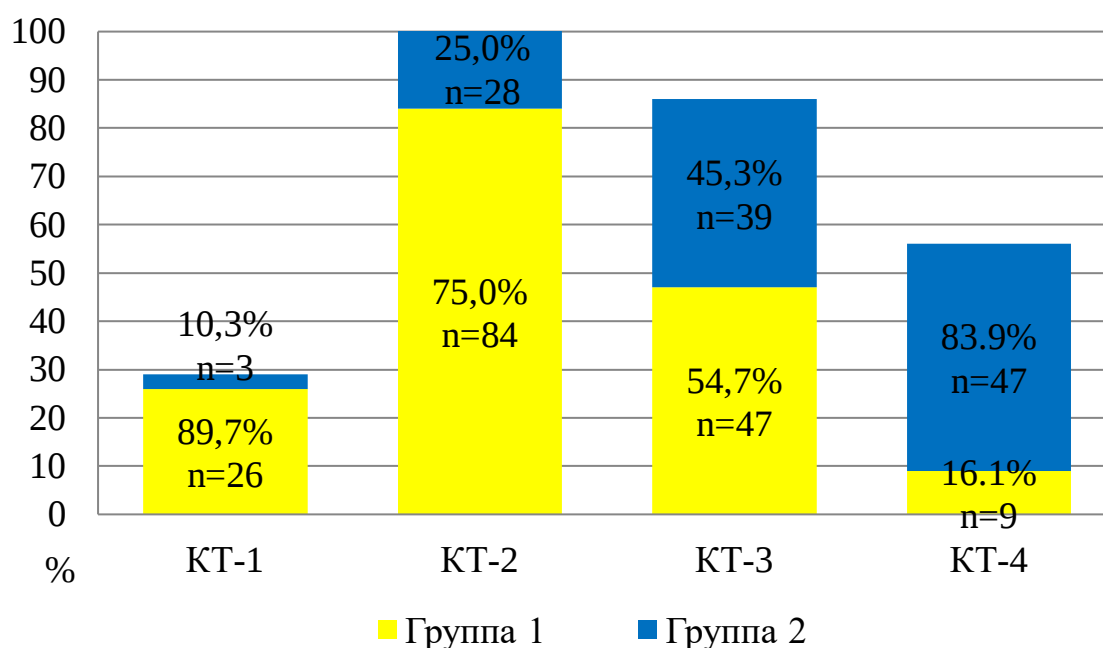


Рисунок 16. Степень поражения легких при поступлении пациентов в стационар в зависимости от исходов заболевания (n=283)

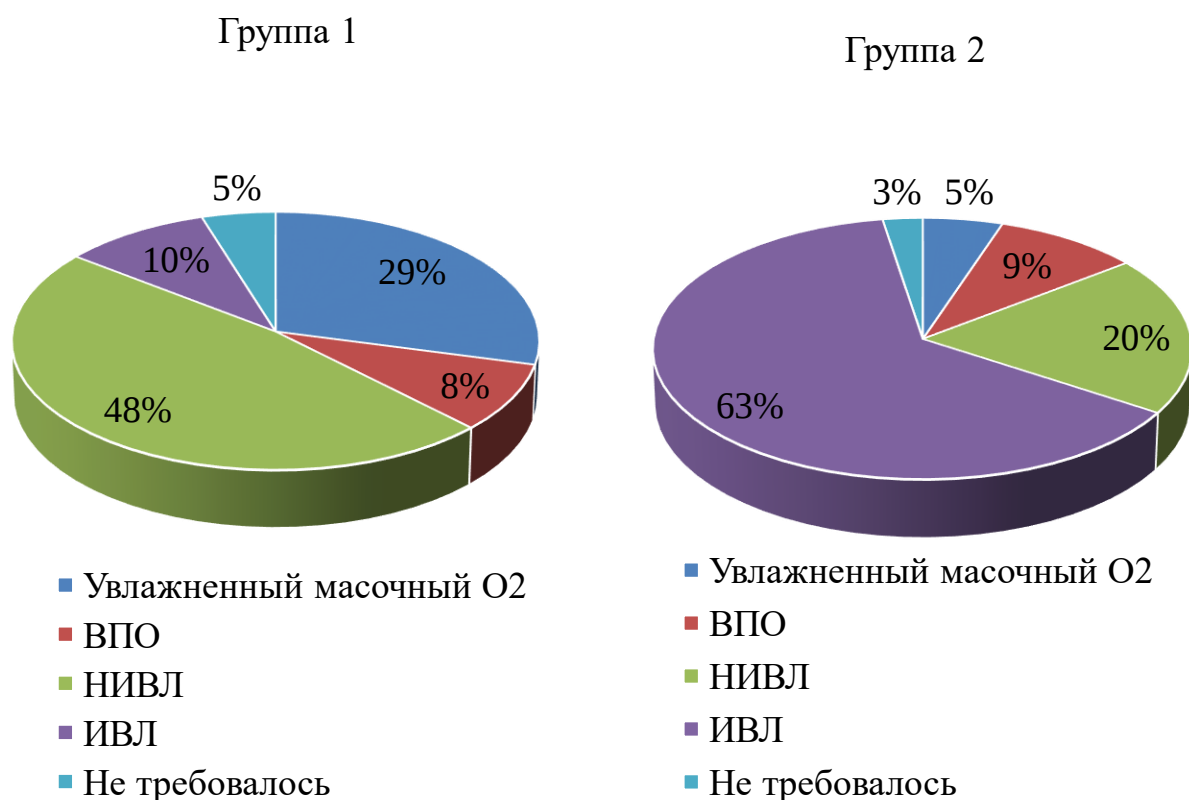
Максимальное повреждение легких КТ-4 чаще устанавливалось в возрастной категории от 71 до 80 лет – 38 больным (67,9 %). Причиной перевода в ОРИТ у 215 пациентов (76,0 %) явилась прогрессирующая ДН. У пациентов, госпитализированных напрямую из приемного отделения в ОРИТ не нуждались в респираторной поддержке лишь 10 (3,5 %) пациентов, а из переведенных из общего отделения - 21 (7,4 %) пациент.

Различные степени дыхательной недостаточности у пациентов распределились следующим образом: 1 степени (SpO₂ – 90–94 %) у 69

пациентов (27,4 %), 2 степени (SpO_2 – 75–89 %) – у 124 пациентов (49,2 %), 3 степени ($\text{SpO}_2 < 75$ %) – у 59 больных (23,4 %).

После поступления больных в стационар площадь поражения легочной ткани продолжало увеличиваться. Так, несмотря на проводимую терапию, у 59 (20,8 %) пациентов выявлялось увеличение площади поражения легочной ткани во время пребывания в стационаре.

ДН при поступлении в ОРИТ у больных была обусловлена пневмонией у всех больных 100,0 % (252 пациента), а также формированием ТЭЛА всего у 66 больных (26,2 %), из них у 22 пациентов из 1 группы (33,3%) и 44 пациентов – из 2-й (66,7%). Также ДН была вызвана ОРДС у 21 больного из 2-й группы (8,3 %).



* $p < 0,05$ достоверность различий в группе 2 относительно группы 1

Рисунок 17. Респираторная поддержка, которую получали тяжелые больные с COVID-19

При поступлении в ИГООИ респираторная поддержка не требовалась 9 (5%) пациентам из 1-й группы и 3 (3%) пациентам из 2-й, $p=0,24$. На увлажненном масочном кислороде находилось 48 (29%) больных из 1-й группы и 6 (5%) из 2-й, $p<0,001$. На ВПО 14 (8%) пациентов из 1-й группы и 11 (9%) из второй, $p=0,78$.

67 больным (23,7 %) была показана высокопоточная оксигенация (ВПО) или ИВЛ, затем в процессе стационарного лечения их доля возросла более чем в 2 раза – 126 пациентов (44,5 %). Большинство пациентов группы 1 находились на НИВЛ (из 1 группы 79 человека (48%),; из 2 группы 23 (20%) больных, $p < 0,001$). На ИВЛ находилось 16 (10%) больных 1-й группы и 74 (63%) больных 2-й группы, $p = < 0,001$; (рис. 17).

Оценка состояния по шкалам дала следующие результаты у пациентов во 2 группе (табл. 14). По результатам qSofa, пациентам в группе 2 требовалось лечение в условиях ОРИТ и имел место прогноз неблагоприятного исхода, по NEWS, больным с красным уровнем опасности (пациенты с летальным исходом) требовалось непрерывное наблюдение, по результатам HAS- BLED, риска кровотечения в среднем не было, по шкале Wells ТЭЛА – маловероятен, результаты шкалы Geneva находились на промежуточной клинической вероятности ТЭЛА, значения IMPROVE показали отсутствие риска венозной тромбоэмболии, по шкале CHA2DS2-VASc была рекомендована терапия антикоагулянтами.

Таблица 14

Оценка состояния по шкалам у тяжелых больных COVID-19

Шкалы	Группа 1	Группа 2	Интерпретация
qSofa	2,1±0,2	2,4±0,3	2 балла и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода, и пациент требует перевода в ОРИТ
NEWS	5,3±0,7	11,6±1,4	1–4 балла – низкий риск, уровень опасности желтый, частота наблюдения – 1 раз в 6 часов; 5–6 баллов – средний риск, уровень опасности оранжевый, частота наблюдения – 1 раз в 1–2 часа; ≥ 7 баллов – высокий риск, уровень опасности красный, частота наблюдения непрерывная
HAS-BLED	1,9±0,3	2,4±0,7	≥ 3 высокий риск кровотечения, назначение антитромботического препарата с особой осторожностью
Wells	1,26±0,18	1,83±0,02	Интерпретация результатов чаще проводится по двухуровневой шкале, и ТЭЛА маловероятна при сумме баллов 0–4
Geneva	3,7±0,45	4,7±0,9	Чем больше сумма баллов, тем выше риск развития ТЭЛА. Интерпретация результатов: 0–3 балла – низкая клиническая вероятность; 4–10 баллов – промежуточная клиническая вероятность; ≥ 11 баллов – высокая клиническая вероятность
IMPROVE	1,1±0,2	1,7±0,6	Высокий риск венозной тромбоэмболии прогнозируется при сумме набранных баллов от 2-х и более
CHA2DS2-VASc	2,9±0,7	3,8±0,4	При 0 баллов антитромботическая терапия не рекомендуется, при 1 и более баллах рекомендуется антикоагулянтная терапия

Оценка состояния по шкалам дала представленные в таблице 14 результаты у группы 1. По результатам qSofa, больным группы 1 требовалось лечение в условиях ОРИТ, по NEWS, больным с оранжевым уровнем опасности требовалось наблюдение 1 раз в 1–2 часа, по результатам HAS-BLED, риска кровотечения не было, шкала Wells индексировала, что ТЭЛА маловероятна, результаты шкалы Geneva у пациентов группы 1 находились на границе промежуточной клинической вероятности ТЭЛА, значения IMPROVE риска венозной тромбоэмболии не показали, по шкале CHA2DS2-VASc была рекомендована антикоагулянтная терапия.

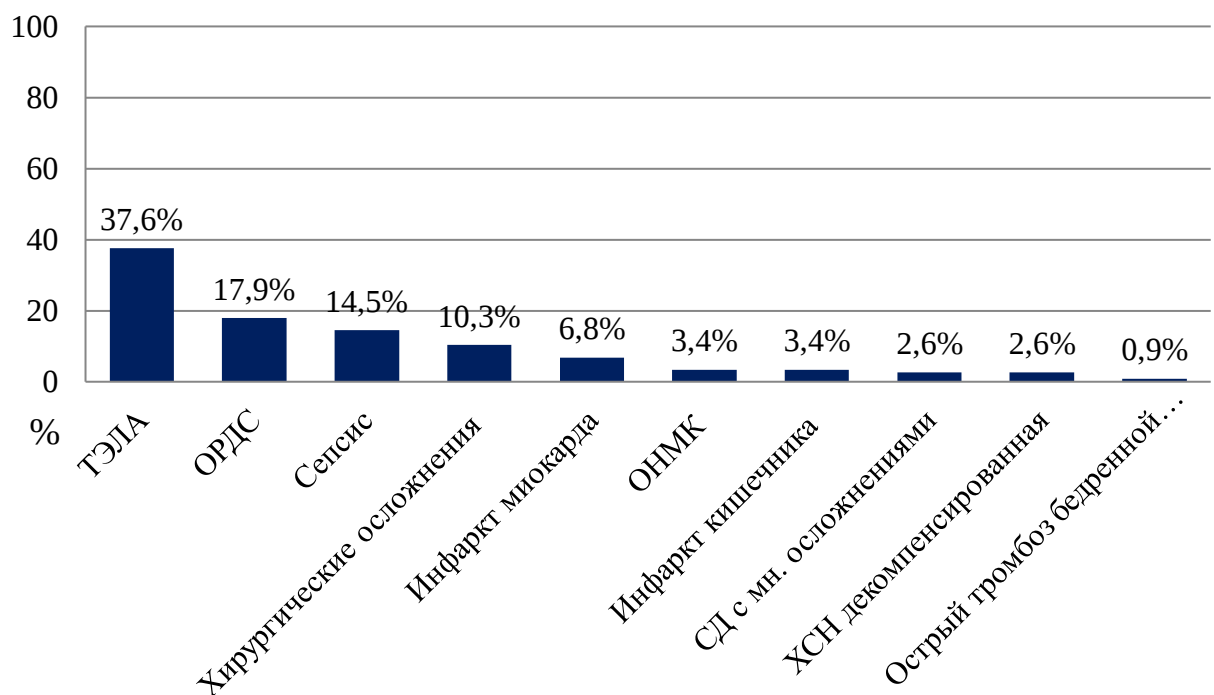
Таким образом, было установлено у всех обследованных реанимационных больных поражение легочной ткани. По результатам КТ ОГК тяжелая степень поражения КТ-4 чаще выявлялась в группе 2. Максимальное повреждение легких КТ-4 чаще устанавливалось в возрастной категории от 71 до 80 лет – 38 больным (67,9 %). Чаще всего выявлялась дыхательная недостаточность 2 степени (SpO_2 – 75–89 %) – у 124 пациентов (49,2 %). Большинство пациентов из группы 1 находились на НИВЛ. Значительная доля пациентов из группы 2 – на ИВЛ. ДН при поступлении в ОРИТ у больных была обусловлена пневмонией у всех больных 100,0 % ($n=252$), а также формированием ТЭЛА у 26,2 % пациентов ($n=22$ в группе 1 и $n=44$ в группе 2) и ОРДС – у 8,3 % ($n=21$ в группе 2). После поступления больных в стационар прогрессировала не только дыхательная недостаточность, но и площадь поражения легочной ткани. Оценка состояния по шкалам дала следующие результаты. По результатам qSofa, всем больным требовалось лечение в условиях ОРИТ, при этом у пациентов с летальным исходом имел место прогноз неблагоприятного исхода, по NEWS, больным с красным уровнем опасности (группа 2) требовалось непрерывное наблюдение, а пациентам в 1 группе – 1 раз в 1–2 часа, по остальным шкалам в группах исследования результаты оказались аналогичными.

3.3. Характеристика осложнений, развившихся при тяжелой форме коронавирусной инфекции COVID-19

Структура осложнений, ставших непосредственной причиной смерти, представлена на рисунке 35. Диагноз ТЭЛА был подтвержден у 37,6 % (n=44), ОРДС – у 17,9 % (n=21), сепсис – у 14,5 % (n=17). У большей части больных с COVID-19 развивалась дыхательная недостаточность различной степени выраженности.

У 12 пациентов (10,3 %) наблюдались хирургические осложнения, такие как перфорации дивертикула 12-перстной кишки, перфорация язвы желудка, гнойный ректальный парапроктит, случаи кишечной непроходимости, острого панкреатита, случаи геморрагического панкреонекроза, нагноения трофических язв нижних конечностей, у 2 больных перитонит.

Кроме того, у больных на ИВЛ - осложнения у тяжелых больных представлены на рисунке 18.



Рисунке 18. Структура осложнений у тяжелых больных COVID-19 (n=117)

Инфаркт миокарда, по данным ЭКГ и результатам тропонинового теста, подтвержден у 6,8 % (n=8), ОНМК – у 3,4 % (n=4), из которых 2 пациента с ишемическим инсультом по данным КТ головного мозга. Инфарктом кишечника и тромбозом мезентериальных сосудов осложнились 3,4 % случаев (n=4). Также отмечены 2,6 % случаев (n=3) сахарного диабета с множественными осложнениями. Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации выявлена у 2,6 % больных (n=3). С острым тромбозом бедренной артерии наблюдался 1 пациент (0,9 %).

В общей группе тяжелых реанимационных больных с COVID-19 летальность составила 41,3 %. Сроки летального исхода представлены на рисунке 19.

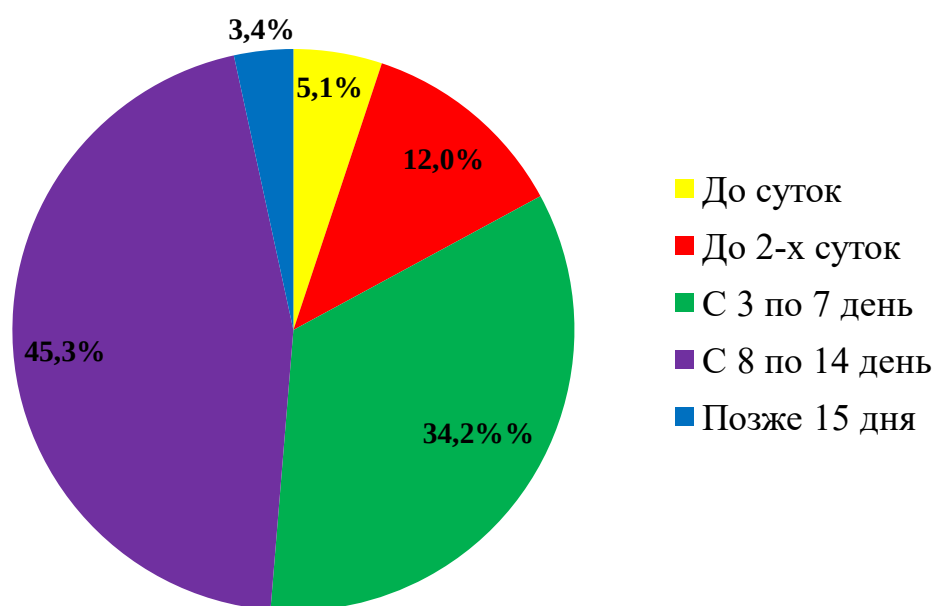


Рисунок 19. Сроки летального исхода с момента поступления в ИГООИ №1 у умерших больных COVID-19

До суток после поступления летальность составила 5,1 % случаев (n=6). Смертельный исход в течение первых 2-х суток наступил в 12,0 % (n=14). В 34,2 % (n=40) случаев летальный исход наступил с 3-го по 7-й день. С 8-го по 14-й день умерли 45,3 % (n=53). И 3,4 % пациентов (n=4) скончались после 15-го дня с момента поступления в стационар.

3.4. Лечение больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19

Больным проводились консультации хирурга, кардиолога, невролога, психиатра, нефролога, ЛОР-врача и других профильных специалистов по показаниям. Лечение больных проводилось в соответствии с актуальными на время стационарного лечения временными методическими рекомендациями

«Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (4–10 версии) [23–29].

Кроме респираторной поддержки, лечение включало дезинтоксикационную терапию, противовирусную (ремдесвир 100 мг в/в кап, фавипиравир 3 таб 2 раза в день), таргетную терапию (актемра 400 мг (тоцилизумаб), артлегию 0,4 мг (олокизумаб), кевзару 200 мг (сарилумаб), лейтрагин, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию (гепарин, клексан, эниксум, эликвис), антибиотики, prone-позицию или laterepo-позицию, симптоматическую терапию и др. На фоне общепринятой терапии части больных проводилась дополнительная детоксикационная терапия: плазмаферез – 35 человек, гелиокс – 40 человек, системная озонотерапия – 39 человек.

Рассматривали терапию, полученную пациентами с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от исхода заболевания.

Терапия больных 1-й группы (выписанные в дальнейшем с улучшением).

Схемы лечения, проведенные пациентам в группе 1, представлены на рисунке 20.



Рисунок 20. Проводимая терапия больным группы 1 в стационаре

Лечение больных 1-й группы с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 включало антибактериальную терапию, ГКС, тоцилизумаб, ремдесивир, фавипиравир, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию и т.д.

В качестве противовирусного препарата у этой группы пациентов назначали фавипиравир в 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 с 2 по 10 день. Всего этот препарат получили 24 (14,5 %) пациента. А также 36 (21,7 %) больных - ремдесивир 200мг однократно в/в в первый день, а далее по 100 мг/сут. В течение 10 дней, что соответствовало временным методическим рекомендациям.

В качестве антикоагулянтной терапии пациенты получали нефракционированный гепарин (72 чел. группы 1– 43,4 %) с помощью инфузомата согласно результату АЧТВ, который контролировался каждые 6 часов. 37,3 % (62 чел.) пациентов группы 1 получали низкомолекулярный гепарин (клексан 0,4 п/к, фраксипарин 0,4 п/к, эниксум 0,4 п/к, флюксум)

согласно результатам АЧТВ. Антикоагулянт эликвис получали 32 пациента (19,3 %).

ГКС-терапию получили 120 (72,3 %) больных 1 группы, дексаметазон 4-24 мг/сут. по схеме – 83 (50 %), метпреднизолон 4-12 мг/сут. – 37 (22,3 %) человек.

Показаниями к назначению антибактериальной терапии стойкое и длительное повышение температуры, изменение состава крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ). А также антибактериальную терапию получали пациенты с иммуносупрессией в качестве профилактики бактериальных осложнений. Препараты назначались в соответствии с результатами полученных высевов назначалась АБТ. Чаще реанимационные больные получали комбинацию цефалоспоринов (чаще цефтриаксон по 1гх2р/сут. в/кап., цефазолин 1гх2р/сут. в/кап.) + фторхинолоны (левофлоксацин 100 мл 2 р/сут, ципрофлоксацин 100 мл 2 р/сут), а также азитромицин по 500 мг 1р/сут. В течение 3-х дней, ванкомицин 2 г/сут. Смена антибиотиков проводилась по показаниям.

В качестве таргетной терапии 72 (43,4 %) пациента группы 1 (чел.) получали олокизумаб 0,4 мл п/к (артлегия); тоцилизумаб 400 мг в/в кап. назначен 59 (35,5 %) больным, их комбинированное применение в случаях, когда первого препарата было недостаточно, использовалось у 10 (6,0%) человек. Сроки назначения таргетной терапии больным группы 1 представлены на рисунке 21.

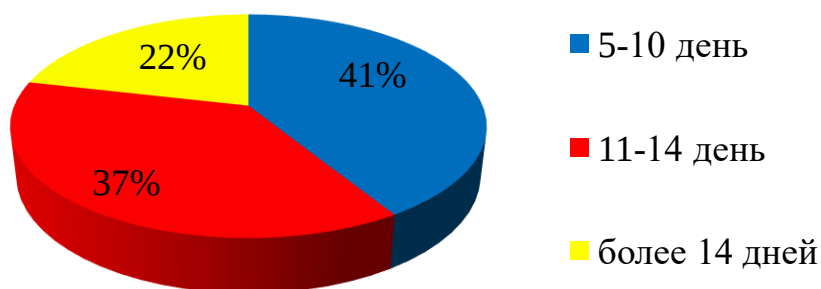


Рисунок 21. Сроки назначения таргетной терапии больным COVID-19 группы 1(n=131)

В первые 5–10 дней от начала заболевания таргетную терапию получили 41,2 % (n=54) больных, на 11–14 день – 37,4 % (n=49), спустя более чем 14 дней с момента заболевания терапию получили 21,4 % (n=28).

Терапия больных 2-й группы (умершие в дальнейшем пациенты).

Различные схемы лечения, проводимые в стационаре больным группы 2, представлены на рисунке 22.

Фавипиравир 200 мг по 1,6 г в первые сутки, затем по 600 мг в сутки получали 12,80 % (n=15). Ремдесивир по 200 мг в первый день, затем по 100 мг 1 раз в сутки в/в капельно получали 16,40 % (n=19) умерших.

Нефракционированный гепарин получали 52,1 % (n=69) больных группы 2 через инфузомат по результату АЧТВ, который контролировался каждые 6 часов. 44,4 % пациентов с летальным исходом (n=52) получали низкомолекулярный гепарин (клексан 0,4 п/к или эниксум 0,4 п/к) согласно результатам АЧТВ. Среди них 3,4 % (n=4) больных с повышенными значениями коагулограммы переводились на таблетированную форму – эликвис в профилактических дозах.



Рисунок 22. Проводимая терапия пациентам группы 2 в стационаре

ГКС-терапию получили всего 102 (87,2%) больных, дексаметазон 4-24 мг/сут. по схеме – 87 (85,3%) и метпреднизолон 8-12 мг в сутки – 15 (14,7 %) пациентов.

В соответствии с результатами полученных высевов назначалась антибактериальная терапия при присоединении бактериальных осложнений и с целью их профилактики на фоне иммуносупрессивной терапии. Кроме того, показаниями были: стойкое и длительное повышение температуры, изменение состава крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ). Чаще реанимационные больные получали комбинацию цефалоспоринов (с III по IV класс) + фторхинолоны (левофлоксацин 100 мл 2 р/сут, ципрофлоксацин 100 мл 2 р/сут, а также имепинемы (меропенем 6г\сут), линезолид (1200мг/сут), ванкомицин (2 г/сут.). Чаще это были комбинации из нескольких антибиотиков. Смена антибиотиков проводилась по показаниям. Длительность антибиотикотерапии проводилась в соответствии с состоянием больных.

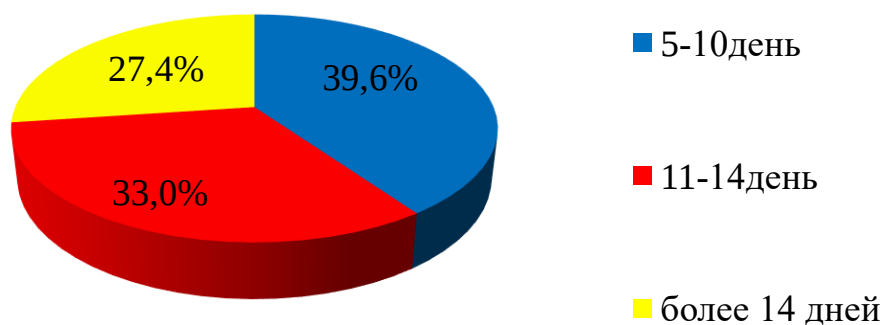


Рисунок 23. Сроки назначения таргетной терапии больным COVID-19 группы 2 (n=106)

Таргетную терапию получали все тяжелые больные 2 группы, за небольшим исключением – 106 человек (90,6%). 59 больных (50,4 %) – пациенты группы 2 получали олокизумаб 0,4 мл п/к, тоцилизумаб 400 мг в/в кап назначен 40,2 % (n=47), их комбинированное применение в случаях,

когда первого препарата было недостаточно, наблюдалось у 12,8 % пациентов с летальным исходом ($n=15$). Часть пациентов получили повторное введение таргетных препаратов 182 (64,3 %) ($n=77$ в группе 1 и $n=105$ в группе 2).

Сроки назначения таргетной терапии пациентам с летальным исходом представлены на рисунке 23. В первые 5–10 дней от начала заболевания 39,6 % ($n=42$) получили таргетную терапию, на 11–14 день – 33 % ($n=35$), спустя более чем 14 дней от момента заболевания терапию получили 27,4 % ($n=29$).

Итак, лечение пациентов проводилось в соответствии с актуальными на время стационарного лечения временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (4–10 версии) [23–29]. Кроме респираторной поддержки, лечение включало дезинтоксикационную терапию, противовирусную, таргетную терапию, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, антибиотики, пронапозицию или латеропозицию, симптоматическую терапию и др. Обращает на себя внимание, что у выживших больных частота применения противовирусных препаратов была чаще (фавипиравир). Больные получали чаще нефракционированный гепарин через инфузомат по результату АЧТВ, который контролировался каждые 6 часов. В соответствии с результатами полученных высевок назначалась АБТ. В качестве таргетной терапии был назначен олокизумаб, тоцилизумаб или их комбинация.

Таким образом, резюмируя изложенное в главе 3 надо отметить, что в 1 группе преобладал возраст 61–70 лет (34,3%), а во 2 группе – 71–80 лет (33,3%), $p<0,01$. Пациенты 1 группы поступали в госпиталь в среднем на $6,4\pm 0,1$ сутки от начала заболевания, а в ОРИТ на $3,5\pm 0,2$ сутки стационарного лечения; пациентов 2 группы госпитализировали на $7,5\pm 0,3$ сутки, в ОРИТ – $4\pm 0,2$ сутки. Наличие сопутствующих заболеваний отмечалось у 137 пациентов 1 группы (82,5%), а во 2 группе у 115 человек (98,3%), $p<0,01$. Чаще отмечались такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, ожирение, болезни органов дыхания. Во 2 группе у

больных с последующим летальным исходом воспалительные маркеры (СРБ, ИЛ-6, ферритин, ЛДГ и др.) выше, чем в группе выживших. Большинство из них нуждалось в ИВЛ. Значимой разницы в жалобах и рутинных лабораторных показателях при поступлении в ОРИТ между группами исследования обнаружено не было ($p < 0,01$). У выживших больных наблюдалось КТ легкой и средней степени тяжести (25-75%), у пациентов с летальным исходом КТ тяжелой степени с поражением более 75% легочной ткани. Причиной перевода в ОРИТ из инфекционного отделения явилась прогрессирующая ДН. Большинство выживших находились на НИВЛ. Значительная доля пациентов с COVID-19 с летальным исходом - на ИВЛ ($p < 0,001$). Наиболее частой причиной смерти стала ТЭЛА (36,8%), ОРДС (17,9%), сепсис (14,5%). Все получали терапию согласно Временным методическим рекомендациям (соответствующей версии). В общей группе тяжелых реанимационных больных с COVID-19 летальность составила 41,3%. У 12 пациентов (10,3%) отмечались хирургические осложнения, требующие оперативного лечения. Летальность в 45,3% случаев наступила с 8-го по 14-й день госпитализации. Тяжесть течения заболевания определялась более старшим возрастом, поздней обращаемостью в лечебное учреждение, наличием неблагоприятного преморбидного фона. Лечение пациентов проводилось в соответствии с актуальными на время стационарного лечения временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (4–10 версии) [23–29]. Кроме респираторной поддержки, лечение включало дезинтоксикационную терапию, противовирусную, таргетную терапию, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, антибиотики, prone-позицию или lateropозицию, симптоматическую терапию и др. Обращает на себя внимание, что у выживших больных частота применения противовирусных препаратов была чаще – фавипиравир 14,5 % ($n=24$); ремдесивир 21,7 % ($n=36$). Нефракционированный гепарин 52,1 % больных группы 2 и 43,4% больных группы 1 получали через инфузомат по

результату АЧТВ, который контролировался каждые 6 часов. Доля пациентов с летальным исходом, получавших низкомолекулярный гепарин больше - 44,4 %, чем выживших - 37,3 %. При сравнении ГКС-терапии в зависимости от исходов, пациентам с летальным исходом она назначалась в 87,2 % случаев, выжившим – в 72,3%. В соответствии с результатами полученных высевок назначалась АБТ. В качестве таргетной терапии олокизумаб был назначен 50,4 % больным группы 1 и 43,4 % больным группы 2; тоцилизумаб тоже чаще применялся в группе 2 (40,2 %), чем в группе сравнения у выживших (35,5 %), их комбинированное применение в случаях, когда первого препарата было недостаточно наблюдалось у 6,0 % больных группы 1, в то время как у больных в группе 2 более чем в 2 раза чаще (12,8 %). Часть пациентов получили повторное введение таргетных препаратов 182 (64,3 %) (n=77 в группе 1 и n=105 в группе 2). На фоне общепринятой терапии части больных проводилась дополнительная детоксикационная терапия.

ГЛАВА 4. РОЛЬ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В РАЗВИТИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

4.1. Вещества низкой и средней молекулярной массы в биологических жидкостях больных тяжелой формой коронавирусной инфекцией COVID-19

Уровень ВН и СММ определяли у 283 больных (140 лиц женского пола и 143 лиц мужского пола) в возрасте от 18 до 92 лет в различных биологических средах организма (плазма крови, эритроциты, моча) в зависимости от периода заболевания, наличия сопутствующей патологии и неблагоприятного исхода. Забор материала проводили в 3-х периодах: при поступлении, в динамике (чаще на 7–10-ый день пребывания в ОРИТ) и при выписке выживших.

Изучение закономерностей развития эндогенной интоксикации при COVID-19 выявило, что концентрация ВН и СММ была в среднем достоверно повышена по отношению к здоровым в остром периоде заболевания во всех исследуемых жидкостях организма (табл. 15).

Уровень ВН и СММ в плазме в среднем в 3,0–3,5, в эритроцитах – в 2,3 раза был выше соответствующих норм у здоровых при поступлении, при этом в моче повышался меньше – всего в 2 раза. В динамике заболевания у части больных эти показатели снижались параллельно улучшению общего состояния, нормализации лихорадки, снижению степени ДН, при этом они оставались достоверно повышенными по сравнению со здоровыми и с периодом поступления. Но у некоторых больных, наоборот, в динамике показатели были близки к норме, а состояние ухудшалось.

Уровень ВН и СММ во всех периодах был выше в плазме крови у больных с неблагоприятным преморбидным фоном (с заболеваниями легких, почек, печени, сахарным диабетом и др.).

Таблица 15

Содержание ВН и СММ в биологических жидкостях организма
у тяжелых больных COVID-19 (усл.ед.)

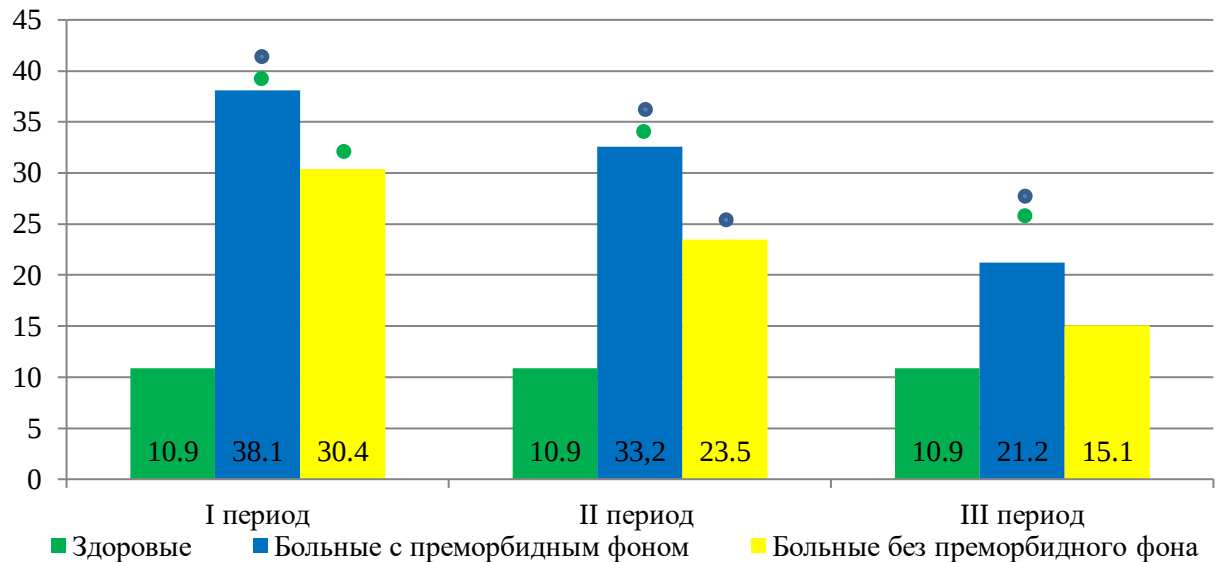
Исследуемая среда	Период исслед.	n	X±m	p	p1
Плазма крови	Здоровые	45	10,9±0,22	–	–
	I	283	37,4±0,28	<0,001	–
	II	206	32,7±0,42	<0,001	<0,01
	III	166	18,1±0,66	<0,05	<0,001
Эритроциты	Здоровые	45	19,4±0,23	–	–
	I	283	44,6±0,31	<0,001	–
	II	206	37,5±0,19	<0,001	<0,001
	III	166	30,2±0,86	<0,01	<0,001
Моча	Здоровые	45	31,4±0,38	–	–
	I	283	65,2±3,34	<0,001	–
	II	206	60,8±1,25	<0,001	<0,001
	III	166	40,2±0,87	<0,001	<0,001

Примечание: здесь и в табл. 20–37 периоды исследования соответствуют: I – при поступлении; II – в динамике заболевания (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ); III – при выписке выживших;

З – здоровые (контроль); p – достоверность различий по отношению к здоровым; p1 – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду; p2 – достоверность различий по отношению к соответствующему периоду при наличии сопутствующей патологии; p3 – достоверность различий по отношению к соответствующему периоду контрольной группы; p4 – по отношению к пациентам группы I.

Пациентов с сопутствующими заболеваниями поступило 252 пациента, больных, не имевших неблагоприятного преморбидного фона – 31. У пациентов с сопутствующими заболеваниями уровень ВН и СММ в плазме крови при поступлении был достоверно выше ($38,1 \pm 0,29$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_2 < 0,05$), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний ($30,4 \pm 0,17$ усл.ед., $p < 0,001$). В динамике заболевания у больных с неблагоприятным преморбидным фоном происходило снижение концентрации ВН и СММ в плазме крови ($33,2 \pm 0,28$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_2 < 0,05$), но изученный показатель оставался выше, чем у больных без сопутствующих заболеваний ($23,5 \pm 0,44$ усл.ед., $p < 0,001$). При выписке из госпиталя изучаемый показатель не

нормализовался в обеих группах сравнения, но у больных с сопутствующими заболеваниями показатель оставался достоверно выше ($21,2 \pm 0,62$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_2 < 0,05$), чем в группе без сопутствующих заболеваний ($15,1 \pm 0,24$ усл.ед., $p < 0,01$) (рис. 24).



Примечание: здесь и в рис. 25, 26, 33-35:

● – достоверность различий по отношению к здоровым ($p < 0,001$);

● – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($p_2 < 0,05$)

Рисунок 24. Уровень ВН и СММ в плазме крови тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Уровень ВН и СММ эритроцитов в остром периоде и в динамике в группе больных с сопутствующими заболеваниями был меньше ($40,3 \pm 0,72$ усл.ед. $p < 0,001$, $p_2 < 0,01$ и $35,9 \pm 0,19$, $p < 0,001$, $p_2 < 0,01$ соответственно I и II периоду), в то время как в группе больных без сопутствующих заболеваний значения были больше ($46,2 \pm 0,25$ усл.ед., $p < 0,001$ и $41,5 \pm 0,21$ усл.ед., $p < 0,001$ соответственно). При выписке у части больных изучаемый показатель нормализовался в связи с чем концентрация ВН и СММ эритроцитов снижалась более выражено в группе больных, не имевших сопутствующей

патологии $-27,3 \pm 0,15$ усл.ед., $p < 0,01$ по сравнению с больными с неблагоприятным преморбидным фоном – $32,4 \pm 0,58$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_2 < 0,05$ (рис. 25).

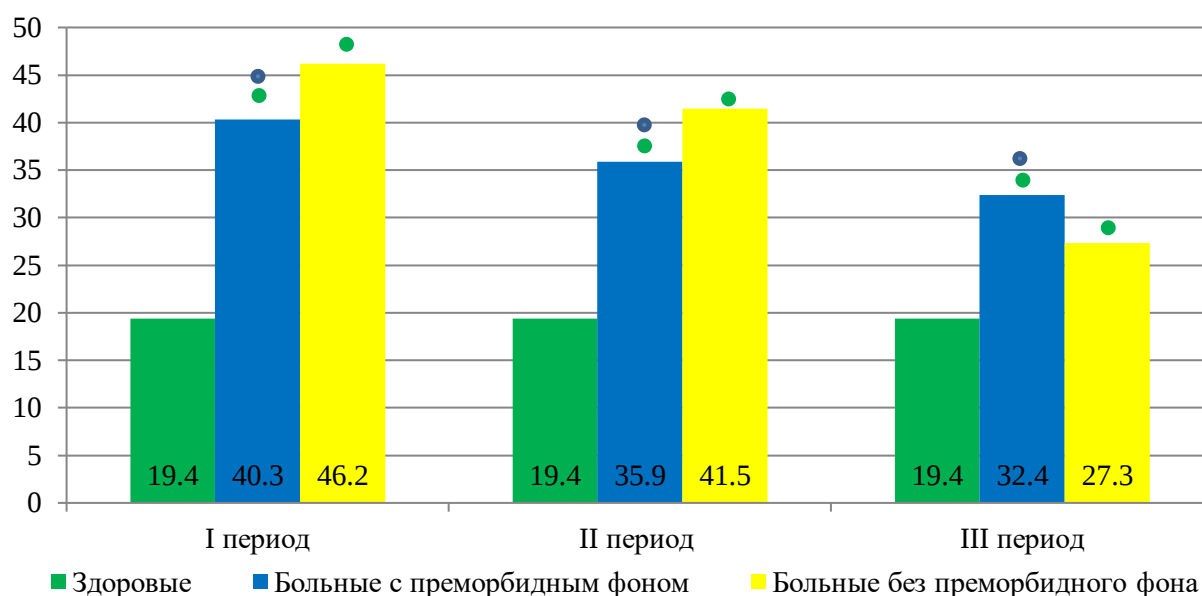


Рисунок 25. Уровень ВН и СММ эритроцитов тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Максимальное выведение ВН и СММ с мочой регистрировалось в остром периоде в группе без сопутствующих заболеваний – $67,2 \pm 2,33$ усл.ед., $p < 0,001$. В результате проводимых лечебных мероприятий в динамике инфекционного процесса уровень ВН и СММ в моче в обеих группах снижался ($60,7 \pm 0,82$ усл.ед., $p < 0,001$ в группе больных без сопутствующих заболеваний; $53,8 \pm 1,06$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_2 < 0,01$ в группе больных с сопутствующими заболеваниями). При выписке у больных, не имевших хронической патологии, изучаемый показатель был ниже – $38,4 \pm 1,57$ усл.ед., $p < 0,05$; в группе же больных с неблагоприятным преморбидным фоном он оставался выше нормы – $45,9 \pm 0,44$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_2 < 0,01$ (рис. 26).

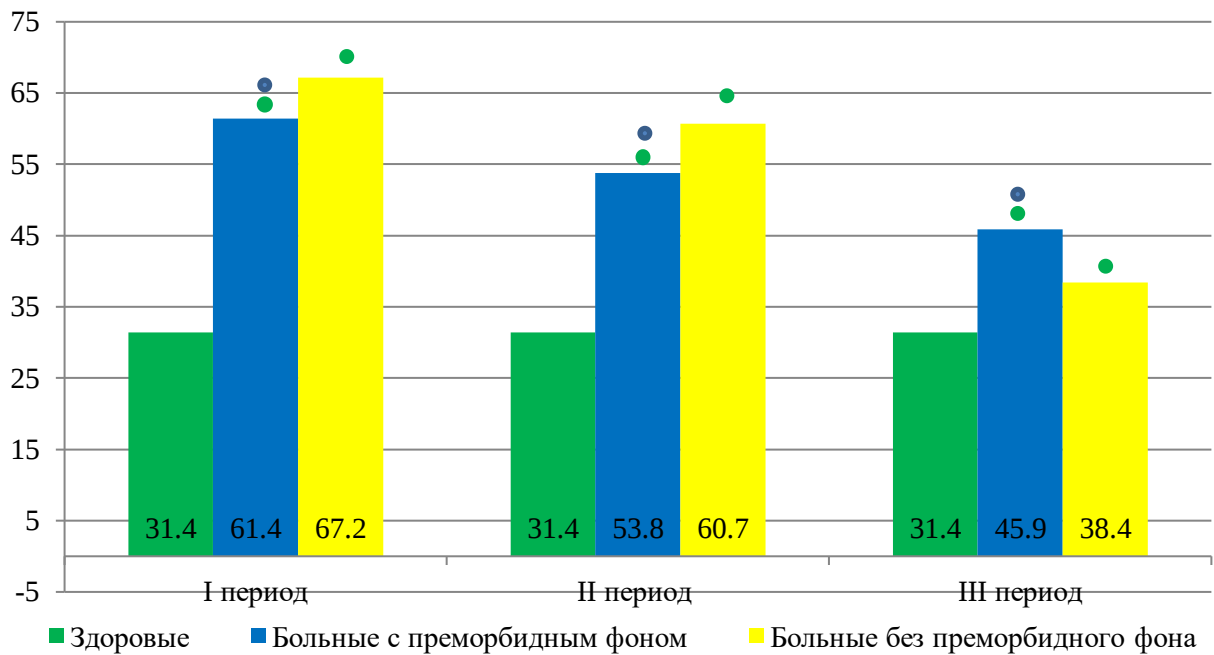


Рисунок 26. Уровень ВН и СММ в моче тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Обнаружена зависимость исследуемых показателей от исхода заболевания COVID-19.

Было обследовано 166 выживших (группа 1) и 117 умерших (группа 2). Больные группы 1 обследовались в трех периодах – при поступлении, в динамике (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ) и при выписке из госпиталя, группу 2 обследовали лишь в первых двух.

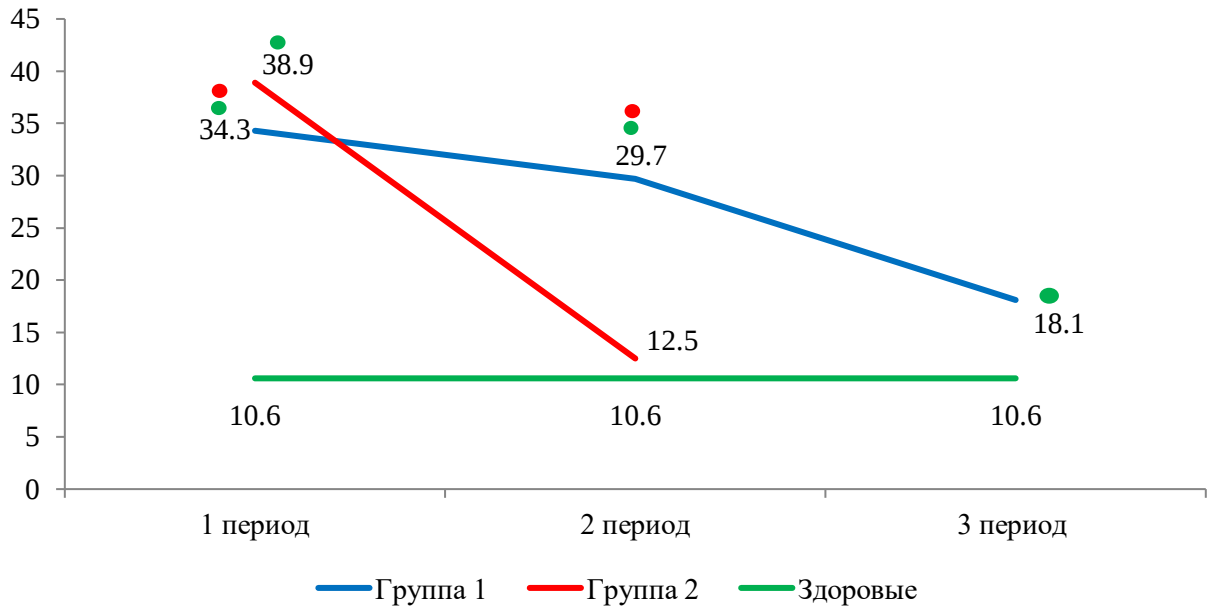
При сравнении уровня ВН и СММ в плазме крови в зависимости от исхода заболевания установлено, что у пациентов группы 2 в остром периоде уровень ВН и СММ был достоверно выше ($38,9 \pm 0,16$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,001$), чем у выживших больных ($34,3 \pm 0,14$ усл.ед., $p < 0,001$). В динамике заболевания (через 7–10 дней) у больных группы 1 этот показатель снижался ($29,7 \pm 0,31$ усл.ед., $p < 0,001$), оставаясь достоверно выше нормы. У больных с дальнейшим неблагоприятным исходом заболевания показатель значительно снижался ($26,2 \pm 0,46$ усл.ед., $p < 0,01$, $p_4 < 0,001$). При выписке из ИГООИ у больных группы 1 наблюдалось дальнейшее снижение ВН и СММ плазмы

крови без возвращения к нормальным показателям – $18,1 \pm 0,66$ усл.ед., $p < 0,05$ (рис. 27).

В эритроцитах уровень ВН и СММ в остром периоде в группе 1 был в среднем достоверно выше ($46,8 \pm 0,21$ усл.ед., $p < 0,001$), чем у больных группы 2 ($40,3 \pm 0,19$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,01$). Изученный показатель снижался в динамике заболевания независимо от исхода, но и через 7–10 дней оставался больше в группе 1 ($39,5 \pm 0,72$ усл.ед., $p < 0,001$ – у пациентов группы 1; $31,7 \pm 0,19$ усл.ед., $p < 0,01$, $p_4 < 0,01$ – у пациентов группы 2). При выписке из ИГООИ содержание ВН и СММ у выживших оставалось выше, чем у здоровых – $30,2 \pm 0,86$ усл.ед., $p < 0,01$ (рис. 28).

Концентрация ВН и СММ в моче достигала максимальных значений у группы 1 ($67,1 \pm 0,53$ усл.ед., $p < 0,001$) в остром периоде заболевания относительно здоровых и группы 2 ($58,4 \pm 4,12$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,001$). При повторном исследовании у оставшихся больных с неблагоприятным исходом уровень ВН и СММ в моче оказался значительно ниже ($49,5 \pm 6,57$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,001$), чем у группы 1 ($64,3 \pm 0,52$ усл.ед., $p < 0,001$), что отражает нарушение вывода токсинов у этих больных и, по-видимому, также приводит к неблагоприятному исходу. При выписке выживших из госпиталя уровень ВН и СММ в моче не достигал нормы ($40,2 \pm 0,87$ усл.ед. $p < 0,01$) (рис. 29).

По-видимому, снижение у группы 1 концентрации ВН и СММ в эритроцитах и моче в динамике заболевания происходило в результате интенсивной терапии в ОРИТ.



Примечание: здесь и в рис. 28, 29, 36-38, 40:

- — достоверность различий по отношению к здоровым ($p < 0,001$);
- — достоверность различий по отношению к умершим ($p < 0,05$);

Рисунок 27. ВН и СММ в плазме тяжелых больных COVID-19

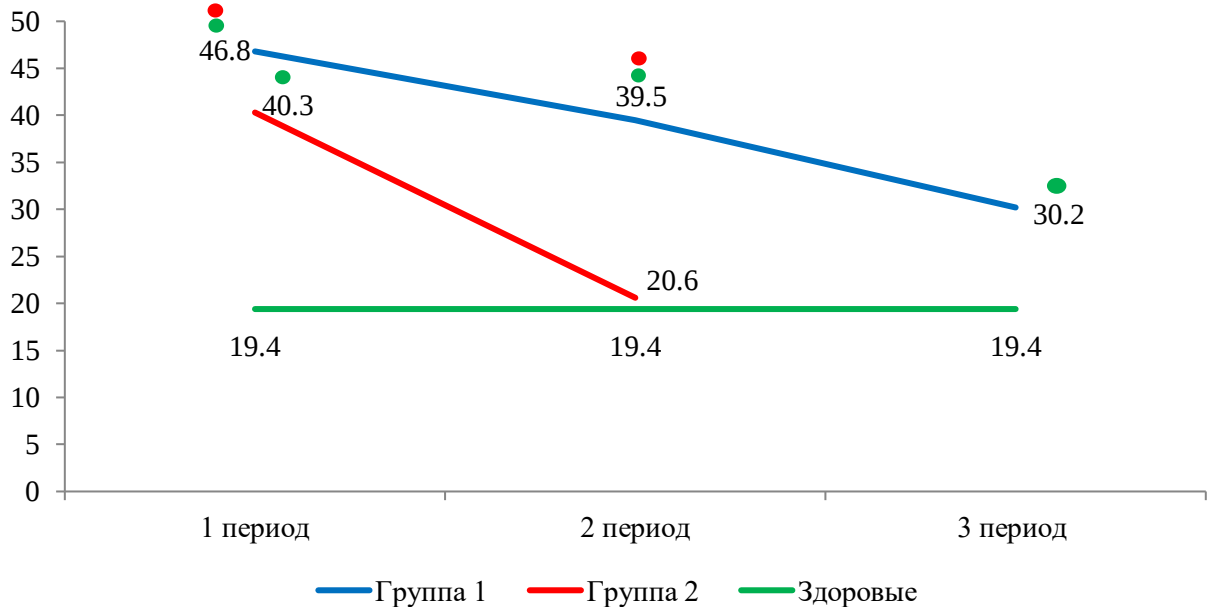


Рисунок 28. ВН и СММ в эритроцитах тяжелых больных COVID-19

Величина катаболического пула ВН и СММ в плазме крови у пациентов группы 2 была равна сумме экстинкции в интервале длин волн от 238 нм до 258 нм, умноженной на шаг длины волны, так как в этом интервале длин

волн регистрируются максимальные поглощения спектра веществ преимущественно катаболического происхождения (рис. 30).

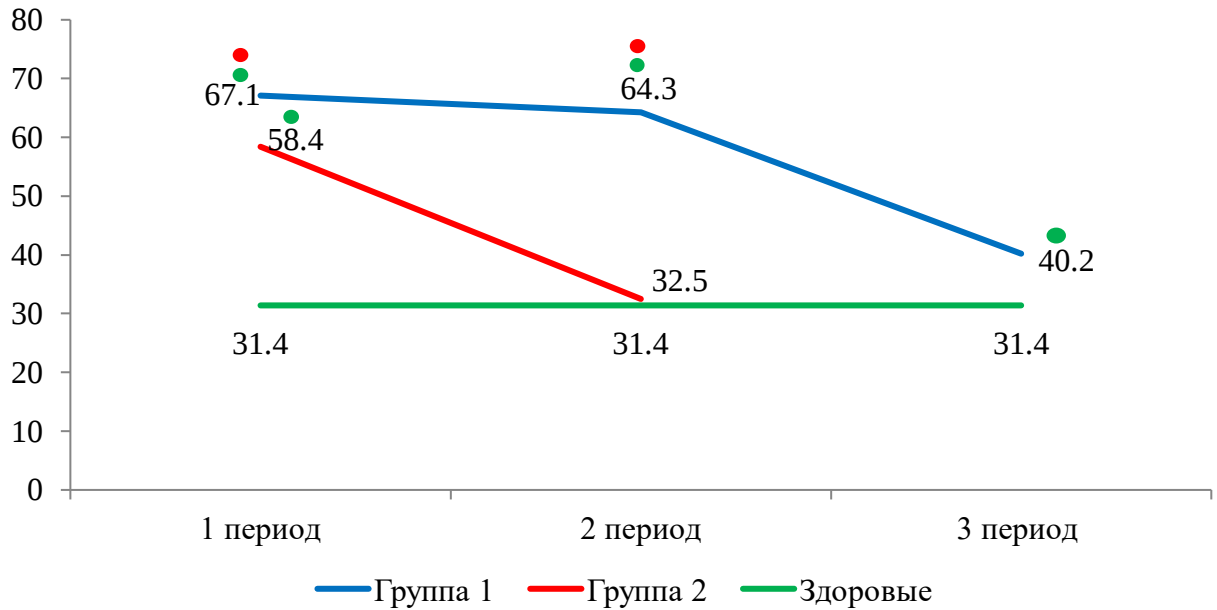


Рисунок 29. ВН и СММ в моче тяжелых больных COVID-19

В норме эта величина невелика составляет $3,0 \pm 0,26$ усл.ед., т.е. 14,9 % от общего количества ВН и СММ плазмы крови. В нашем случае он превысил норму более чем в 4 раза ($12,88 \pm 0,13$ усл.ед.).

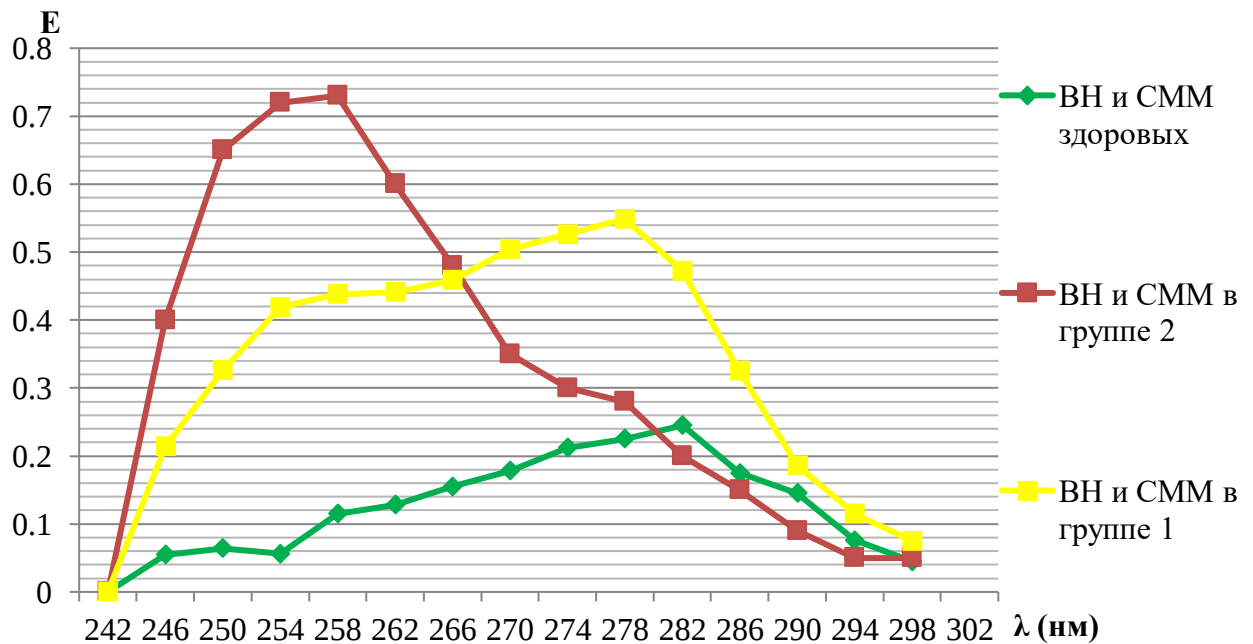


Рисунок 30. Спектрограммы плазмы крови у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Кривые спектрограмм содержания ВН и СММ в эритроцитах выше, чем у здоровых, что было более выражено у больных группы 2 (рис. 31).

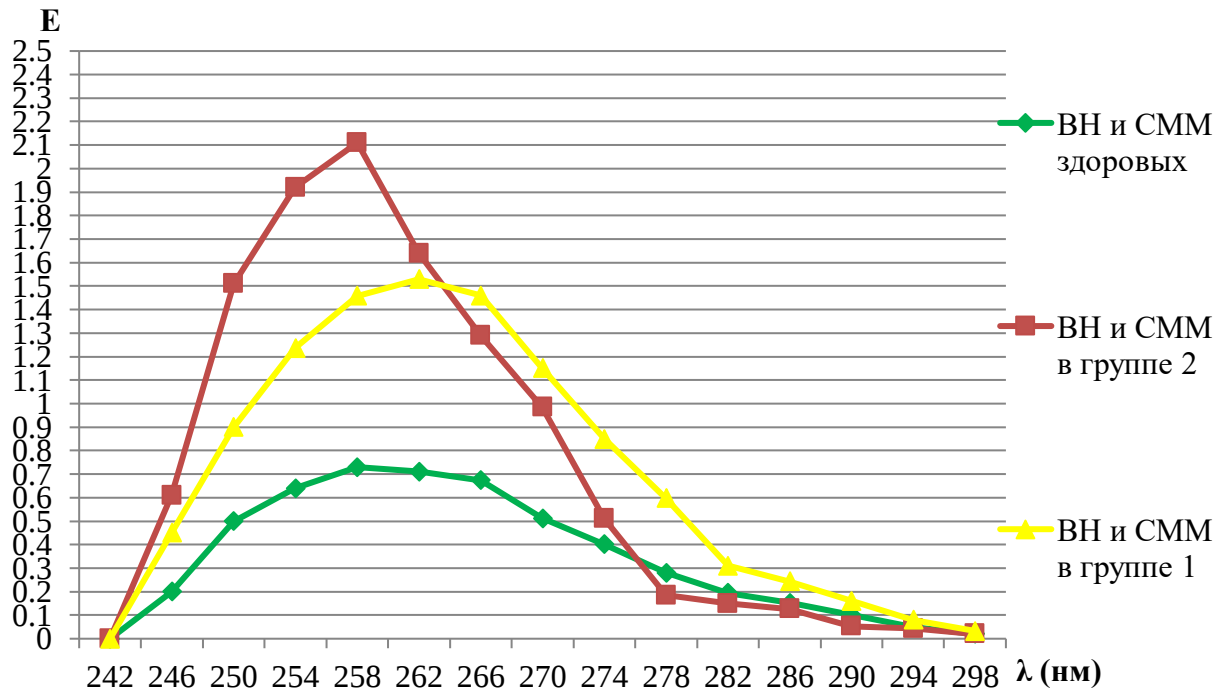


Рисунок 31. ВН и СММ в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

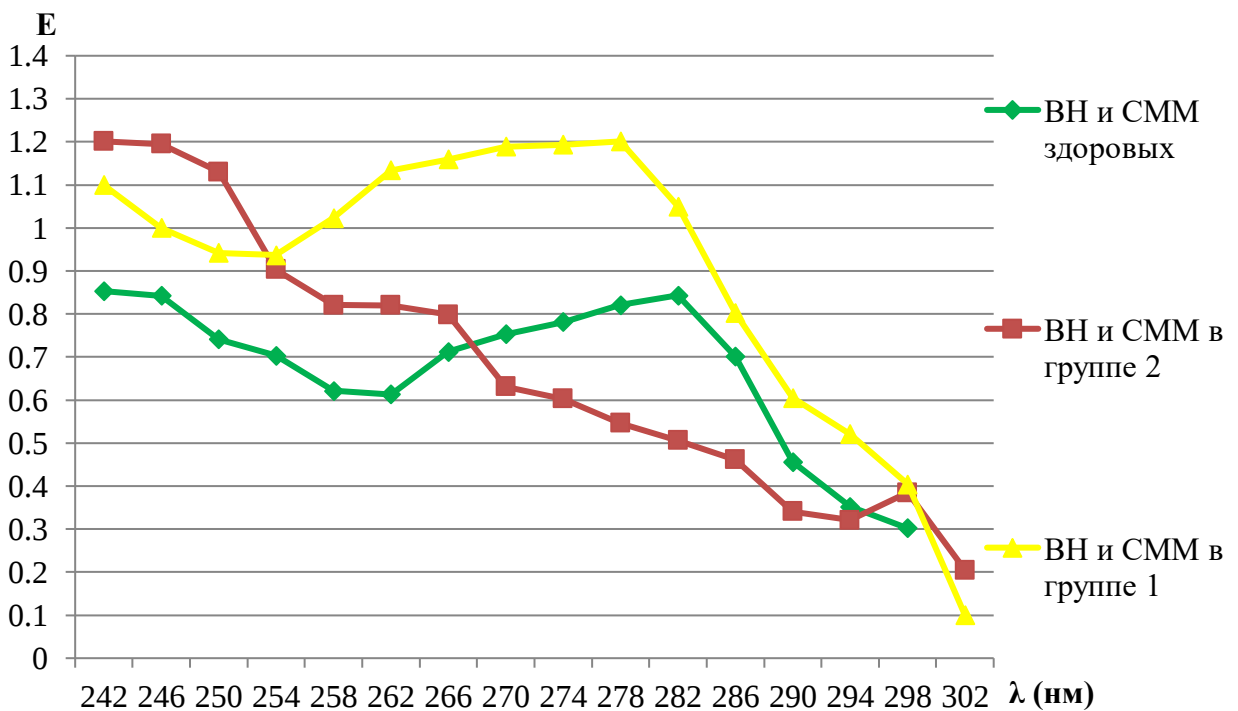


Рисунок 32. ВН и СММ в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

У обследованных пациентов в спектрограмме мочи имелось снижение второго горба со сглаживанием провала в середине кривой, тем выраженнее, чем тяжелее протекало заболевание (рис. 32). У имевших в анамнезе хронический пиелонефрит график корректировался из-за снижения кривой и сглаживания провала, а также его подъема, за счет чего терялась двугорбая форма кривой.

Таким образом, уровень ВН и СММ в биологических жидкостях организма у тяжелых больных с COVID-19 был максимально повышен в остром периоде заболевания и не возвращался к нормальным показателям в периоде ранней реконвалесценции. У больных с летальным исходом во всех периодах исследования содержание ВН и СММ в плазме крови было достоверно выше по сравнению с выжившими, а в эритроцитах и моче – ниже. У больных с сопутствующими заболеваниями во всех периодах уровень ВН и СММ в плазме крови был выше по сравнению с больными, не имевшими преморбидного фона, а в эритроцитах и моче – ниже, что говорит о более тяжелой степени интоксикации, чем в группе сравнения.

4.2. Уровень олигопептидов в биологических жидкостях у тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19

Уровень олигопептидов определяли у 283 пациентов (140 женщин и 143 мужчины в возрасте *от 18 до 92 лет).

При изучении уровня олигопептидов у тяжелых больных COVID-19 обнаружено, что при поступлении в ОРИТ происходило повышение изученного показателя: в плазме крови в 3,7 раза в сравнении с референсными значениями, в эритроцитах и моче – в 3,2 раза (табл. 16). В динамике заболевания (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ) на фоне проводившейся терапии происходило снижение олигопептидов во всех исследуемых средах организма, но содержание ОП в среднем достоверно ($p < 0,001$) превышало норму.

Таблица 16

Содержание ОП в биологических жидкостях организма
у тяжелых больных COVID-19 (г/л)

Исследуемая среда	Период исслед.	n	X±m	p	p1
Плазма крови	Здоровые	45	0,35±0,01	-	-
	I	283	1,29±0,14	<0,001	-
	II	206	1,01±0,12	<0,001	<0,001
	III	166	0,54±0,03	<0,01	<0,001
Эритроциты	Здоровые	45	0,56±0,02	-	-
	I	283	1,78±0,02	<0,001	-
	II	206	1,68±0,02	<0,001	<0,001
	III	166	0,93±0,05	<0,01	<0,001
Моча	Здоровые	45	3,9±0,13	-	-
	I	283	12,5±0,25	<0,001	-
	II	206	9,7±0,31	<0,001	<0,001
	III	166	7,8±0,44	<0,001	<0,001

При выписке из госпиталя у некоторых больных происходила нормализация уровня ОП в эритроцитах и моче (22,9 % из 166 выживших), в плазме крови нормализация уровня ОП не происходила.

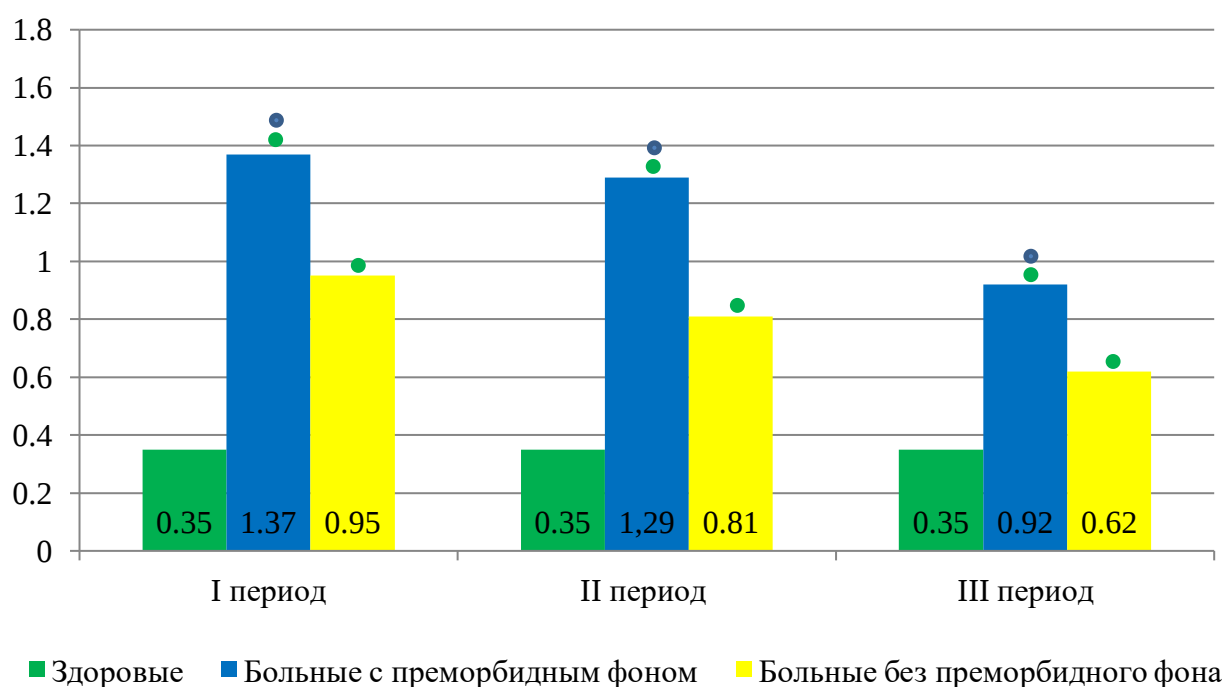


Рисунок 33. Уровень ОП в плазме крови у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Изучалось содержание ОП в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Во всех периодах исследования в группе больных с сопутствующими заболеваниями содержание ОП в плазме крови было достоверно выше: при поступлении – $1,37 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,001$, $p_2 < 0,001$; в динамике – $1,29 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$, $p_2 < 0,001$; при выписке – $0,97 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$, $p_2 < 0,001$, чем у здоровых, и в группе без сопутствующих заболеваний – $0,95 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,001$; $0,81 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,001$; $0,62 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$ соответственно (рис. 33).

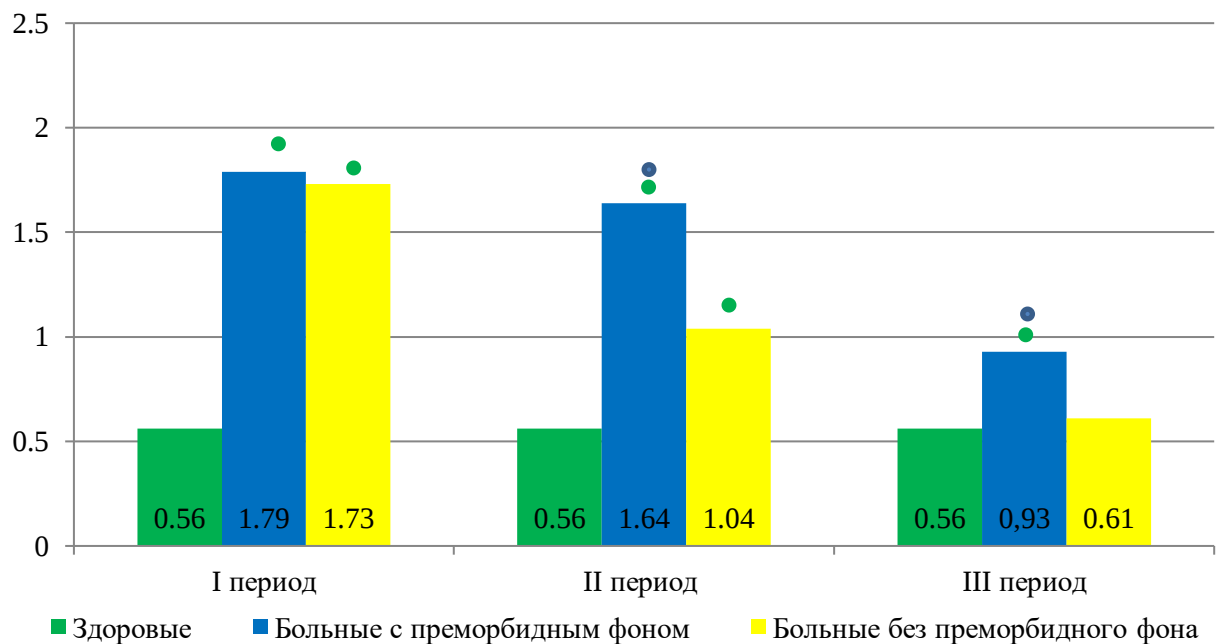


Рисунок 34. Уровень ОП эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Уровень ОП эритроцитов у всех обследованных больных максимально повышался при поступлении в ОРИТ, при этом у больных с сопутствующей патологией этот показатель был в среднем достоверно выше ($1,79 \pm 0,02$ г/л, $p < 0,001$, $p_2 < 0,01$), чем у пациентов без нее ($1,73 \pm 0,08$ г/л, $p < 0,001$) (рис. 34). В динамике заболевания изучаемый показатель снижался у всех больных, но достоверная разница в двух рассматриваемых группах сохранялась и перед выпиской из ИГООИ (у больных с сопутствующими заболеваниями – $1,64 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,001$, $p_2 < 0,001$ и у больных без сопутствующих заболеваний

– $1,04 \pm 0,07$ г/л, $p < 0,001$). При выписке из ИГООИ нормализации не происходило в обеих группах исследования ($0,92 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$, $p_2 < 0,01$ и $0,62 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$ соответственно) (рис. 34).

Наиболее высокие значения ОП в моче выявлялись у больных без сопутствующих заболеваний при поступлении – $14,2 \pm 0,31$ г/л, $p < 0,001$ и в динамике (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ) – $11,6 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,001$ (рис. 35). На момент выписки у больных этой группы олигопептиды мочи не отличались от нормы – $3,9 \pm 0,14$ г/л, $p > 0,05$. При этом в группе больных с сопутствующими заболеваниями изучаемый показатель был достоверно ниже в соответствующих периодах ($p < 0,001$, $p_2 < 0,001$) – $12,8 \pm 0,05$ г/л и $9,7 \pm 0,35$ г/л без нормализации при выписке – $8,8 \pm 0,46$ г/л.

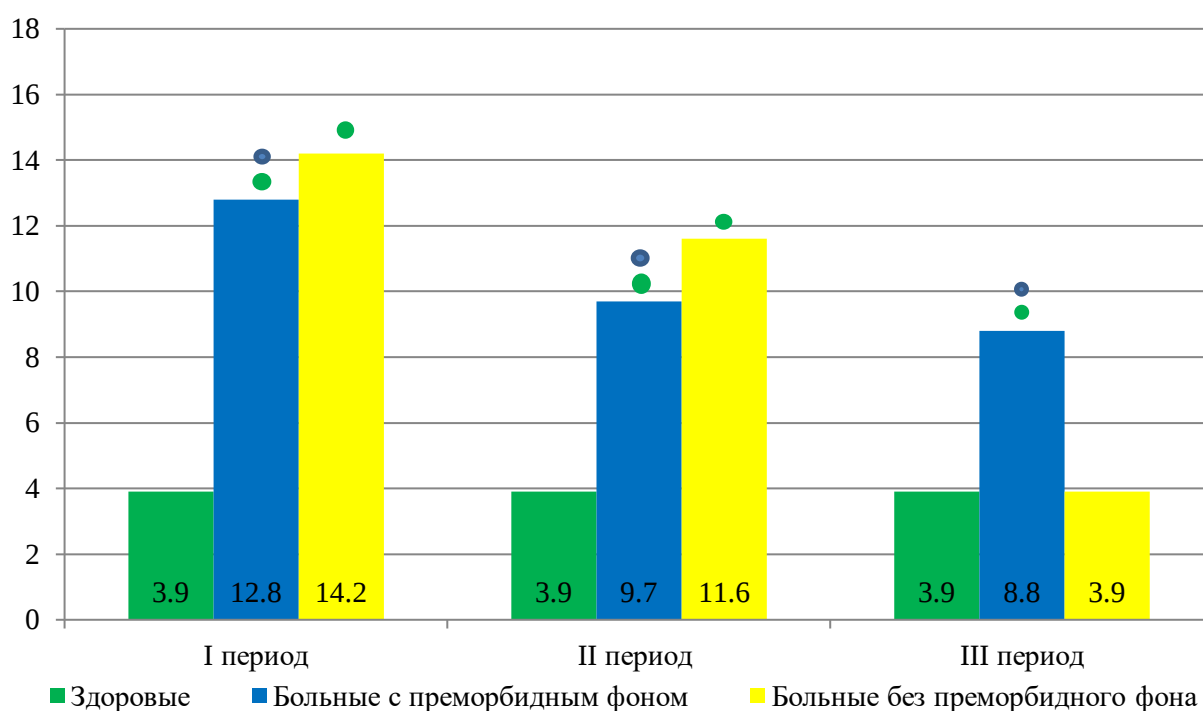


Рисунок 35. Уровень ОП в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

При изучении динамики ОП в зависимости от исходов заболевания обнаружены следующие закономерности. У выживших (группа 1) уровень ОП в плазме крови при поступлении был меньше по сравнению с пациентами

с летальным исходом (группа 2) – $0,92 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), в эритроцитах – $1,67 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), в моче больше – $14,2 \pm 0,38$ г/л ($p < 0,001$) (рис. 36–38).

В динамике инфекционного процесса (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ) содержание ОП повышалось у больных с летальным исходом в плазме крови – $1,82 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,001$, $p_4 < 0,001$), в эритроцитах – $1,93 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$, $p_4 < 0,001$), а выведение ОП с мочой снижалось – $10,7 \pm 0,92$ г/л ($p < 0,001$, $p_4 < 0,01$). Все различия со здоровыми и с группой выживших статистически значимы. В динамике у выживших уровень ОП в плазме крови и эритроцитах в среднем достоверно снижался по сравнению со своим предыдущим периодом: в плазме крови – $0,83 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,001$), в эритроцитах – $1,52 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), в моче больше – $8,6 \pm 0,4$ г/л ($p < 0,001$).

При выписке из госпиталя у группы 1 показатели оставались выше, чем у здоровых в плазме крови – $0,54 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,001$), в эритроцитах $0,93 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,05$) и в моче – $7,8 \pm 0,31$ г/л ($p < 0,01$) (рис. 36-38).

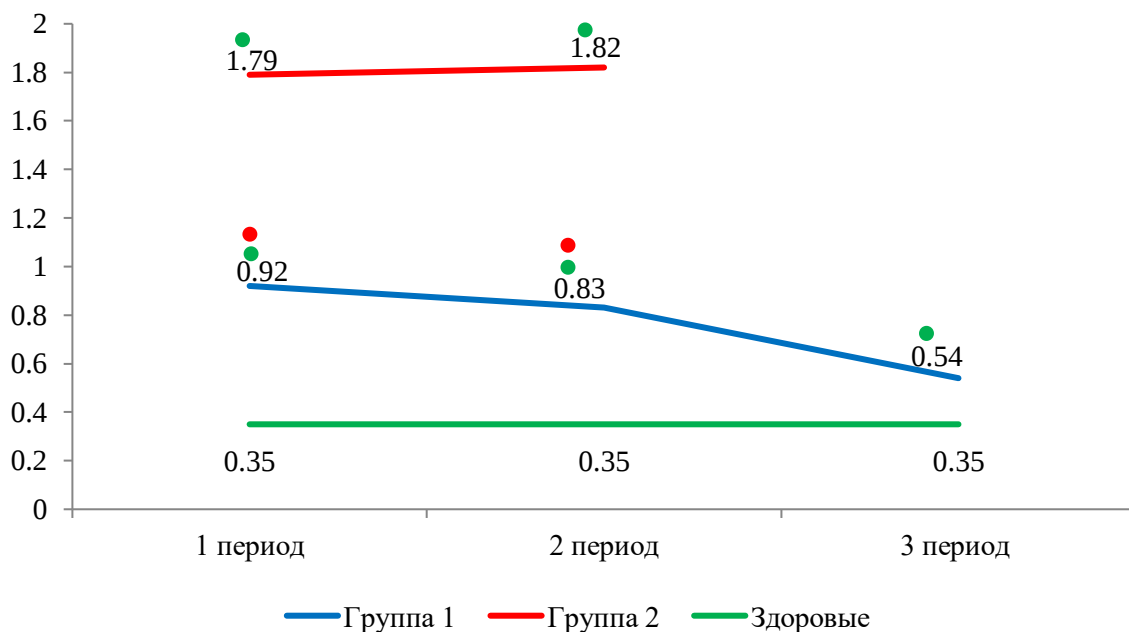


Рисунок 36. Олигопептиды в плазме у тяжелых больных COVID-19

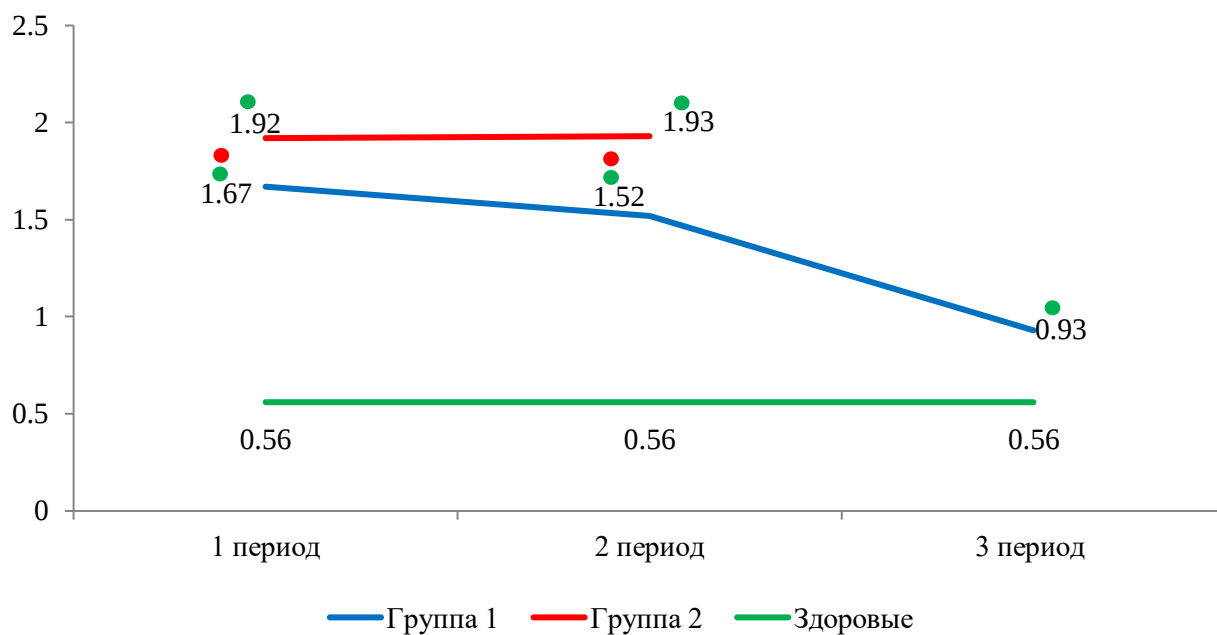


Рисунок 37. Олигопептиды в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19

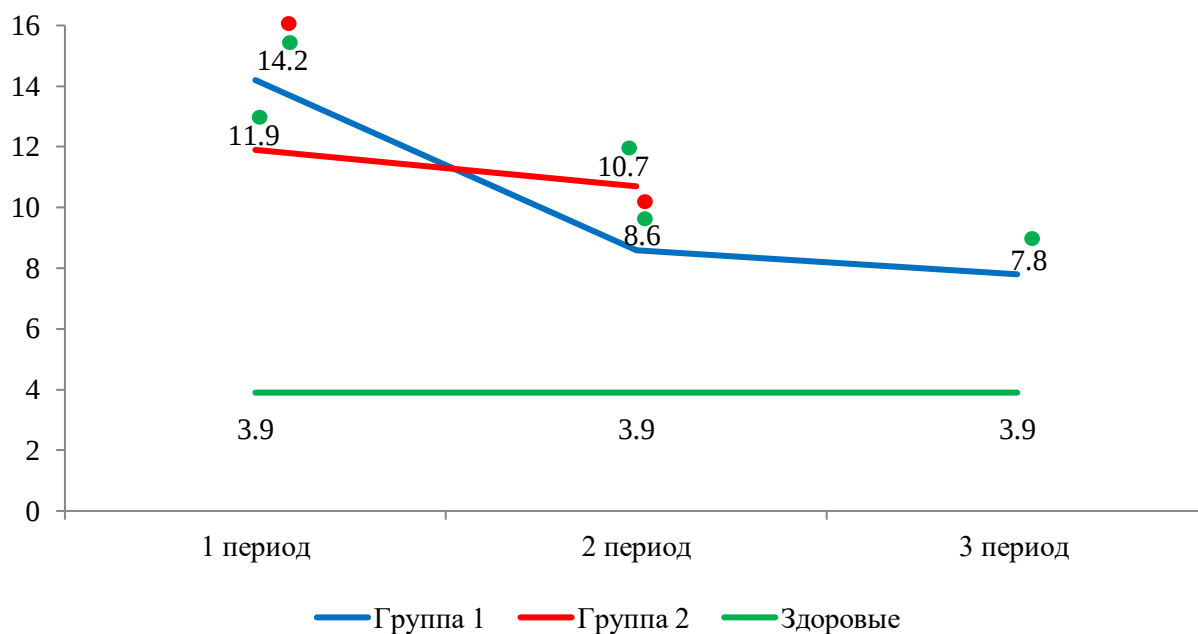


Рисунок 38. Олигопептиды в моче у тяжелых больных COVID-19

Таким образом, уровень олигопептидов в различных средах организма у тяжелых пациентов отделения ОРИТ зависел от периода заболевания, наличия преморбидного фона и исхода заболевания. Наиболее высокие

показатели уровня ОП наблюдались в остром периоде у больных с неблагоприятным преморбидным фоном и у больных, у больных с летальным исходом, что говорит о более высокой концентрации токсических субстратов в биологических жидкостях организма у этих категорий больных, а также несостоятельности органов детоксикации, что тоже могло стать причиной летального исхода.

4.3. Стадии эндогенной интоксикации у тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19

Для более полной оценки состояния эндотоксикоза при патологических состояниях М.Я. Малаховой (1995) были выделены стадии эндогенной интоксикации, которые оценивались по значениям коэффициентов, вычисляемых по соответствующим формулам, приведенным в главе 2 [59].

K1 характеризует распределение ВН и СММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов. K2 отражает выведение ВН и СММ почками. K3 указывает на два процесса: выведение ОП с мочой.

Коэффициенты эндогенной интоксикации были вычислены у 83 пациентов в зависимости от периода и исхода заболевания.

У 57 (95 %) выживших больных COVID-19 в остром периоде имелась 3 стадия эндогенной интоксикации – стадия декомпенсации с выраженным повышением значений K1, K2 и K3 снижены ($K1-0,83\pm0,09$, $p<0,001$; $K2-0,73\pm0,1$, $p<0,001$; $K3-3,5\pm0,2$, $p<0,001$). Индекс ИНВ у этих 57 больных выше нормальных показателей – $0,79\pm0,09$. 3-я стадия отражает недостаточную функцию органов детоксикации, что и проявлялось низким содержанием ВН и СММ в моче. А у 3 (5 %) – 2 стадия – стадия накопления токсинов (все коэффициенты повышены ($K1-0,69\pm0,05$, $p<0,01$; $K2-1,18\pm0,01$, $p<0,001$; $K3-5,27\pm0,06$, $p<0,001$), индекс ИНВ снижен $-0,29\pm0,012$ (рис. 39).

В динамике заболевания уже у 20 (38,5 %) выживших больных COVID-19 состояние улучшалось, и стадия декомпенсации переходила в стадию

накопления (характеризуется повышением ВН и СММ во всех средах, в результате чего значения К1, К2 и К3 снижаются к норме (К1 $-0,68 \pm 0,01$, $p < 0,001$; К2 $-1,14 \pm 0,002$, $p < 0,01$; К3 $-5,24 \pm 0,003$, $p < 0,01$), на этом фоне индекс ИНВ снижается $-0,30 \pm 0,05$, $p < 0,001$). У остальных 32 (61,5 %) выживших пока сохраняется 3 стадия (К1 $-0,75 \pm 0,01$, $p < 0,001$; К2 $-0,85 \pm 0,04$, $p < 0,001$; К3 $-3,78 \pm 0,04$, $p < 0,001$), индекс ИНВ остается выше нормы $-0,78 \pm 0,008$, $p < 0,001$). Но по сравнению с 1 периодом значения коэффициентов эндогенной интоксикации улучшались (рис. 39).

При выписке из ИГООИ были обследованы только 52 выживших, количество больных с 3 стадией снизилось до 14 (26,9 %) человек (К1 $-0,82 \pm 0,006$, $p < 0,001$; К2 $-0,9 \pm 0,002$, $p < 0,001$; К3 $-4,19 \pm 0,2$, $p < 0,001$; ИНВ $0,75 \pm 0,004$). Количество пациентов со 2 стадией эндогенной интоксикации увеличилось и составляет 21 (40,4 %) человек (К1 $-0,62 \pm 0,14$, $p < 0,001$; К2 $-1,13 \pm 0,003$, $p < 0,001$; К3 $-4,76 \pm 0,004$, $p < 0,001$; ИНВ $-0,29 \pm 0,002$). У 17 выживших теперь отмечается 1 стадия – стадия накопления (незначительное увеличение ВН и СММ в плазме, меньше в эритроцитах и выраженное повышение в моче, в результате чего значения К1 близки к норме, К2 и К3 незначительно повышены (К1 $-0,58 \pm 0,005$, $p < 0,001$; К2 $-1,09 \pm 0,1$, $p < 0,001$; К3 $-5,21 \pm 0,002$, $p < 0,001$), на этом фоне индекс ИНВ снижается $-0,32 \pm 0,002$, $p < 0,001$).

Пациентов с летальным исходом в остром периоде было 23 больных, из которых у 8 (34,8 %) пациентов имелась 3 стадия эндогенной интоксикации – стадия декомпенсации (в стадии декомпенсации К1 $-0,83 \pm 0,002$, $p < 0,001$; К2 $-0,61 \pm 0,02$, $p < 0,001$; К3 $-3,1 \pm 0,01$, $p < 0,001$). Уровень ИНВ выше нормы более чем в 3 раза $-1,14 \pm 0,005$, $p < 0,001$. У остальных 15 (65,2 %) пациентов – 4 терминальная стадия – стадия необратимых изменений (низкий уровень ВН и СММ во всех средах, так как токсины поступают внутрь клеток. Развивается дезинтеграция систем детоксикации организма, это проявлялось 100 % летальностью (в терминальной стадии К1 $-0,41 \pm 0,008$, $p < 0,01$; К2 –

$0,49 \pm 0,007$, $p1 < 0,001$; $K3 - 2,84 \pm 0,005$, $p1 < 0,001$), уровень ИНВ снижен и не отличается от нормы – $0,39 \pm 0,012$, $p1 > 0,05$ (рис.39).

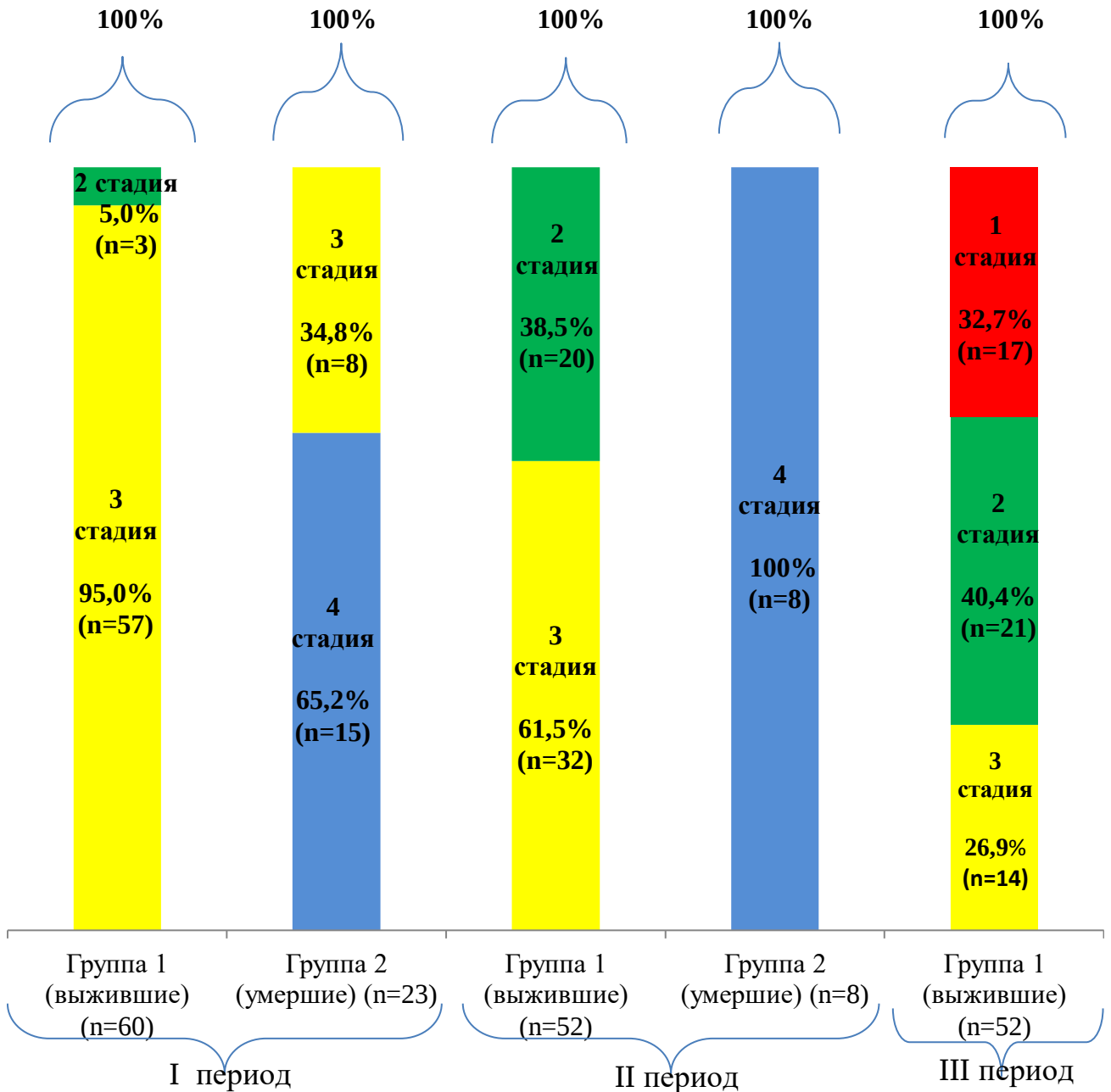


Рисунок 39. Стадии интоксикации у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исхода (усл.ед.)

У пациентов с летальным исходом во втором периоде отмечалась отрицательная динамика и прогрессирование заболевания, 3 стадия у 8 пациентов тоже переходила в 4 терминальную стадию с дальнейшим снижением коэффициентов ($K1 - 0,39 \pm 0,02$, $p < 0,001$; $K2 - 0,5 \pm 0,02$, $p < 0,001$;

КЗ – $2,9 \pm 0,3$, $p < 0,001$) и индекса ИНВ – $0,38 \pm 0,002$, $p > 0,05$. Лабораторно отмечается нормальное или даже низкое содержание ВН и СММ в плазме крови и в эритроцитах, так как токсины поступают внутрь клеток. В случае если изучаемые показатели лабораторно в норме, но клиническая картина развернутая и выраженная, с симптомами интоксикации, с ДН, следует предполагать развитие 4 стадии эндогенной интоксикации, это является неблагоприятным прогнозом. Подобная картина с нормальными лабораторными показателями, но выраженной клинической симптоматикой наблюдалась у 31 (26,5 %) человека из 117 больных с летальным исходом.

Тяжелым больным COVID-19 с установленной 2 и 3 стадией эндогенной интоксикации были показаны дезинтоксикационные методы лечения. Рекомендовано применение у таких больных антиоксидантов, способных предотвращать развитие оксидативного стресса.

Таким образом, при поступлении у выживших больных отмечалась 3-я (95 % пациентов) стадия и 2-я (5 % пациентов) стадия эндогенной интоксикации в то время, как у 65,2 % пациентов с летальным исходом обнаруживалась 4 терминальная стадия, а 3 стадия у пациентов с летальным исходом наблюдалась лишь в 34,8 % случаев. В динамике заболевания у всех пациентов с дальнейшим неблагоприятным исходом наблюдалась 4 терминальная стадия. В то время как, доля выживших больных со 2-й стадией увеличивалась (38,5 % пациентов), а с 3-й уменьшалась (61,5 % пациентов), что продолжалось и при выписке – в этом периоде со 2-й стадией уже 40,4 % пациентов, а с 3-й стадией меньше - 26,9 % пациентов. В этом периоде у 32,7 % выживших регистрировалась 1-я стадия эндогенной интоксикации.

Клиническое наблюдение № 1

Больной А. 44 лет находился в госпитале особо опасных инфекций (ГООИ) № 1 с 28.10.2020 по 04.01.2021 гг. (7 койко-дней) с диагнозом.

Основной диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (вирус идентифицирован U07.1), тяжелая форма.

Осложнения: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. 40 % поражения легких. ДН 2 ст.

Сопутствующие заболевания: АГ 2 ст., риск 3. Недостаточность митрального клапана 1 степени. Гипертоническое сердце, ХСН IIА ст., 3 ФК. Постгеморрагическая анемия средней тяжести.

Поступил с жалобами на боли в желудке, отсутствие аппетита, резкую чувствительность на запахи, вплоть до тошноты, вчерашнее носовое кровотечение, однократное расстройство стула утром, сонливость, общую слабость с положительным результатом ПЦР SARS CoV-2.

Из анамнеза заболевания: больным себя считает 9 дней с 19.12.2020 г. Начало заболевания острое, с озноба и носового кровотечения, температуру в это время не измерял, редко кашлял. Обратился к участковому терапевту на 3-й день болезни, был выставлен диагноз ОГЭК и назначено лечение: раствор Рингера 200,0 в/в кап. № 3, глюкоза 200,0 в/в кап. № 3, аскорбиновая кислота 10,0 на 100,0 физ. раствора № 3, лоперамид, энтерофурил, бифиформ. На фоне проводимого лечения температура была волнообразной: от 37,1 до 38,70С. Затем 24.12.2020 г. больному проведена коррекция лечения: бромгексин по 2 т x 4 р/сутки № 3, верошпирон 50 мг № 3, курантил 75 мг по 1 т x 3 р № 3, на фоне чего за сутки перед поступлением появилось носовое кровотечение длительностью до 3ч. Была вызвана бригада СМП, после в/в инфузии аминокaproновой кислоты оно прекратилось. На этом фоне самочувствие больного ухудшилось, температура повысилась до фебрильных цифр – 38 °С.

28.12.2020 г. проведена МСКТ ОГК. По данным КТ получена картина множественных инфильтративных изменений в обоих легких по типу «матового стекла», 40 % поражения. Участковым врачом направлен в инфекционный госпиталь № 1, госпитализирован.

Из анамнеза жизни: АГ 3 ст., риск 3. Расширение митрального клапана. При осмотре: состояние тяжелое, тяжесть обусловлена

интоксикационным синдромом, анемией. Температура тела – 38.40С. Рост – 194 см. Вес – 93 кг. ИМТ – 24.71 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сыпи и отеков нет. Геморрагического синдрома нет. ЧДД – 18 в минуту. Грудная клетка правильной формы, симметрична. Участвует в акте дыхания равномерно. Отмечается усиление голосового дрожания в нижних отделах справа, слева. В легких везикулярное дыхание с жестким оттенком, ослабленное в нижних отделах справа и слева. Кашель сухой, периодически с трудноотделяемой мокротой. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ритм правильный, систоло-диастолический шум на верхушке и V точке аускультации. АД – 125/85 мм рт. ст. Пульс ритмичен, полный, 77 ударов в минуту. Сатурация SpO₂=95 % на воздухе. Живот мягкий, безболезненный.

Больной в отделении был обследован. При поступлении в общем анализе крови – лейкопения (2,50x10⁹/л) и лимфопения (0,44x10⁹/л), гемоглобин – 77 г/л, ускоренная СОЭ (35 мм в час), повышение СРБ (31 мг/л), ИЛ-18,7 пг/мл, ЛДГ (396 ед/л), АЧТВ (50 сек), фибриноген 371 мг %, снижение протромбинового индекса (ПТИ) (85 %), МНО (1,09), Д-димера (0,2–0,4), ферритина 350,4 нг/мл, креатинина (105,3 мкмоль/л), мочевины (7,8 ммоль/л), сахар крови (5,9 ммоль/л).

ОАМ от 29.12.2020 г. (при поступлении) в пределах нормы.

У больного исследовались показатели эндогенной интоксикации, при госпитализации в ИГООИ они соответствовали 2 стадии (повышение всех показателей). ВН и СММ в плазме крови – 48,2 усл.ед., в эритроцитах – 59,4 усл.ед., ВН и СММ мочи – 63,7 усл.ед.; интегральный индекс накопления и выведения токсинов – 0,91 усл.ед.; олигопептиды плазмы крови – 0,84 г/л, эритроцитов – 1,68 г/л, мочи – 5,9 г/л; К1=0,81 усл. ед. В динамике (через 5 дней пребывания в стационаре, на фоне явлений почечной недостаточности) ВН и СММ в плазме крови – 8,6 усл.ед., в эритроцитах – 17,4 усл.ед., ВН и СММ мочи – 19,5 усл.ед.; интегральный индекс накопления и выведения

токсинов – 0,41 усл.ед.; олигопептиды плазмы крови – 0,31 г/л, эритроцитов – 0,52 г/л, мочи – 2,9 г/л.

В отделении пациенту проводилась следующая терапия: респираторная поддержка в виде увлажненного кислорода через лицевую маску аппарата Боброва с потоком O₂ 10л/мин.+ пром-позиция, авифавир по схеме, таргетная терапия (яквинус 20 мг/сутки № 3, затем артлегиа 64 мг п/к № 1, потом кевзара 150 мг в/в кап. № 1), гепарин п/к по уровню АЧТВ, подключена заместительная терапия при поступлении (эритроцитарная взвесь в объеме 333 мл однократно на фоне носового кровотечения при поступлении и сниженного гемоглобина), а также симптоматическая терапия.

Такие показатели, как билирубин, АЛТ и АСТ, электролиты крови почти не менялись.

Несмотря на проводимую терапию, у больного сохранялась фебрильная температура, в связи с чем проведена внутримышечная инъекция литической смеси (анальгин 2,0+папаверин 2,0+хлоропирамин 1,0), температура тела не снижалась, но АД резко снизилось – 98/60 мм рт. ст.

01.01.2021 г. Жалобы на выраженную общую слабость, расстройство стула, тошноту, однократную рвоту слизью сегодня утром, сухость во рту, отсутствие аппетита, изжогу. Мочится самостоятельно, в достаточном количестве.

02.12.2021 г. больной отказывается от приема препаратов, негативно относится к проводимым манипуляциям, ссылаясь на плохое самочувствие и тошноту. Отказывается от приема пищи, попытки покормить больного оборачивались неудачей. Возможно, в связи с этим в ОАМ появился слабо положительный ацетон. Жалобы на тошноту, жидкий стул 2 раза с примесью крови, но такие эпизоды часто отмечал у себя еще до болезни. Сито: ОАК, коагулограмма, Ht, определение группы крови, эндоскопическое исследование желудка. Больному произведена в/в инфузия одногруппной

эритроцитарной взвеси объемом 333,0. Инфузию перенес удовлетворительно.

03.01.2021 г. Состояние больного тяжелое, нестабильное, обусловлено интоксикационным синдромом и постгеморрагической анемией. Больной очень слабый и вялый. Ест принудительно и понемногу. Рвота была вчера однократно. Стул с небольшим количеством крови также был однократно и только вчера. С утра у больного тошнота, но ни жидкого стула, ни рвоты не было. На ЭКГ: ритм синусовый 100 в минуту. ЭОС не отклонена. Косовосходящая элевация с. ST II, III, AVF, V1–V3 до 2 мм, (–) T AVL. ЭКГ в динамике. Учитывая ЭКГ-данные, кардиологом рекомендовано: бисопролол 2,5 мг, аспирин 100 мг, статины, антикоагулянты, клопидогрел 75 мг. Если у больного имеет место болевой синдром, то терапию начать с нагрузочной дозы клопидогрела – 300 мг, на следующий день – 75 мг, аспирин 500 мг, затем по 100 мг. В динамике уровень СРБ возрос до 85,4 мг/л, ЛДГ – 586 ед/л, Д-димер 1,6–3,3 мг/л. Угроза развития системного воспаления и тромбоэмболических осложнений. Проведена коррекция гепаринотерапии, суточная доза увеличена до 30000 ед. Решением ВК назначен ингибитор ИЛ-6 артегия (олокизумаб) 64 мг 1 раз подкожно.

04.01.21 г. Состояние больного тяжелое с отрицательной динамикой за счет присоединения ДН 2 степени. Десатурация на воздухе до 83 %. На потоке кислорода 5 л/минуту сатурацию восстанавливает до нормы практически сразу. Интоксикационный синдром сохраняется. Продолжает фебрильно лихорадить. Клинических проявлений кровотечения нет. Уровень гемоглобина относительно стабильный и составляет на сегодня 87 г/л. Стула нет со вчерашнего дня. Диурез снижен. С утра получено 150–200 мл мочи насыщенно-желтого цвета, прозрачная.

У больного отмечается резкое повышение уровня креатинина и мочевины крови – 987,3 ммоль/л и 30,5 мкмоль/л соответственно.

По лабораторным показателям отмечается прогрессирование воспалительного процесса – СРБ – 140 мг/л, ЛДГ – 1400 ед/л, уровень Д-

димера несколько снизился и составляет 0,4–0,8 мг/л, лейкопения и лимфопения нарастают. Решением ВК больному назначен сарилумаб 150 мг п/к.

Проведен консилиум, решением которого по жизненным показаниям назначена заместительная терапия программным гемодиализом.

В 19:00 после проведения программного гемодиализа больной с ухудшением в виде нестабильной гемодинамики и снижения уровня сознания был переведен на аппарат ИВЛ в состоянии медикаментозной комы. Проводимые реанимационные мероприятия оказались неэффективными и больной погиб.

Итак, приведен клинический пример больного А., который поступил в инфекционное отделение ИГООИ в состоянии средней тяжести. При поступлении у больного А. имелась 2 стадия эндогенной интоксикации – стадия накопления токсинов, когда возрастали все показатели эндогенной интоксикации, но накапливающиеся токсины адекватно выводились с мочой. Затем состояние больного стало ухудшаться, развилась 3-я стадия интоксикации (стадия декомпенсации): $K_2=0,59$ усл. ед., $K_3=2,3$, K_1 повышается, K_2 и K_3 снижаются. Здесь наблюдалась недостаточность детоксикационных функций организма – у больного развилось тяжелое осложнение - острая почечная недостаточность. Несмотря на проводимые лечебные мероприятия его состояние продолжало ухудшаться, что проявилось развитием 4 стадии необратимых изменений с летальностью ($K_1=0,49$ усл.ед., $K_2=0,75$ усл.ед., $K_3= 3,49$, K_1 и K_2 близки к норме, K_3 резко снижен) и больной погиб.

4.4. Интегральный индекс накопления и выведения токсинов как прогностический критерий неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции COVID-19

При изучении уровня веществ низкой и средней молекулярной массы у тяжелых больных COVID-19 мы высчитывали интегральный индекс накопления и выведения токсинов (ИНВ).

ИНВ характеризует накопление токсинов в плазме крови и выведение их с мочой, а следовательно, и эффективность естественного процесса детоксикации при патологических состояниях.

В период разгара заболеваний выделяется большое количество эндогенных и экзогенных токсинов, и их концентрация в плазме крови повышается, а также при заболеваниях органов детоксикации, в том числе почек и легких, что и наблюдается при тяжелом течении COVID-19. В результате, содержание токсинов в моче снижается. Показатель ИНВ характеризует полноту накопления и выведения токсинов (табл. 17).

Таблица 17

Уровень индекса накопления и выведения токсинов у реанимационных больных COVID-19 (усл.ед.)

Изучаемые показатели	Период исследования	n	$X \pm m$	p	p1
ИНВ	Здоровые	45	$0,38 \pm 0,01$	-	-
	I	283	$0,57 \pm 0,03$	$<0,001$	-
	II	206	$0,44 \pm 0,05$	$<0,001$	$<0,001$
	III	166	$0,41 \pm 0,04$	$<0,001$	$<0,01$

Индекс накопления и выведения токсинов вычислялся в 3 периодах: при поступлении, в динамике (на 7–10-й день пребывания в стационаре) и при выписке выживших пациентов из госпиталя, а также в зависимости от

исходов и наличия сопутствующих хронических заболеваний. В остром периоде обнаруживалось максимальное повышение изучаемого индекса – в среднем в 1,5 раза. В динамике заболевания и при выписке наблюдалось снижение интегрального индекса накопления и выведения токсинов, который в среднем оставался выше показателя у здоровых.

При изучении ИНВ в зависимости от исходов и наличия сопутствующих хронических заболеваний наблюдаются определенные закономерности.

При наличии неблагоприятного преморбидного фона отмечалось увеличение ИНВ во всех исследованных периодах заболевания, достоверно в среднем отличающееся от показателей в группе больных без сопутствующих заболеваний и здоровых (табл. 18). Уровень ИНВ был выше у больных, с сопутствующими заболеваниями во всех периодах исследования и приходил к норме у больных без сопутствующих заболеваний.

Таблица 18

Уровень индекса накопления и выведения токсинов у тяжелых больных
COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний
(усл.ед.)

Исслед. среда	Группы обследов.	Период исслед.	n	$X \pm m$	p	p1	p4
ИНВ		Здоровые	45	$0,38 \pm 0,01$	-	-	-
	Без сопут. забол-й	I	31	$0,49 \pm 0,003$	$<0,001$	-	-
		II	30	$0,47 \pm 0,007$	$<0,001$	$<0,001$	-
		III	28	$0,41 \pm 0,006$	$<0,001$	$<0,001$	-
	С сопутств. забол-ми	I	252	$0,74 \pm 0,04$	$<0,001$	-	$<0,001$
		II	176	$0,69 \pm 0,05$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
		III	138	$0,58 \pm 0,04$	$<0,001$	$<0,01$	$<0,01$

Таблица 19

Уровень индекс накопления и выведения токсинов у реанимационных больных COVID-19 в зависимости от исходов (усл.ед.)

Исход заболевания	Период исслед.	n	$X \pm m$	p	p1	p4
	Здоровые	45	$0,38 \pm 0,01$	-	-	-
Группа 1	I	166	$0,56 \pm 0,02$	$<0,001$	-	-
	II	166	$0,51 \pm 0,06$	$<0,001$	$<0,001$	-
	III	166	$0,44 \pm 0,05$	$<0,05$		
Группа 2	I	117	$0,94 \pm 0,07$	$<0,001$	-	$<0,001$
	II	40	$0,87 \pm 0,06$	$<0,001$	$<0,001$	$<0,001$
	III	-	-	-	-	-

При анализе результатов исследования тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исходов обнаружено максимальное повышение ИНВ в остром периоде в группе больных с летальным исходом (группа 2). В динамике изучаемый показатель у больных группы 2 в 2 раза выше по сравнению с больными группы 1. На этапе выписки уровень ИНВ у пациентов группы 1 все еще не нормализуется (табл. 19) (рис. 40).

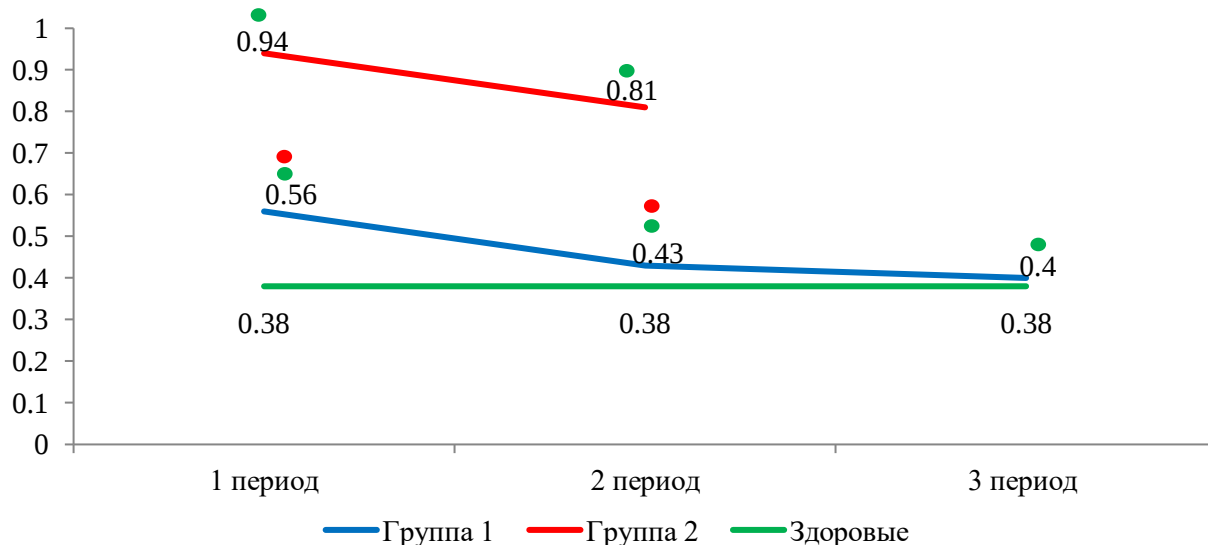
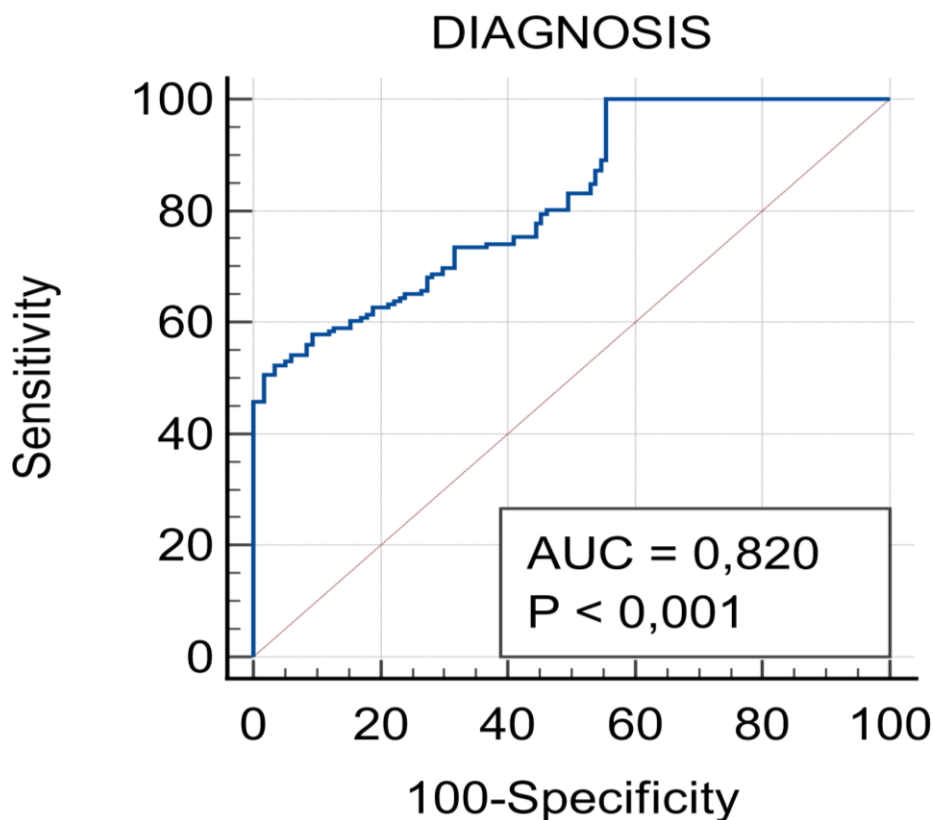


Рисунок 40. Индекс накопления и выведения токсинов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исхода

Индекс накопления и выведения токсинов был проанализирован на чувствительность и специфичность в качестве предиктора летального исхода при тяжелом течении COVID-19 методом построения ROC-кривой операционных характеристик и вычисления ее площади (AUC) в 3 периодах исследования. Результаты полученных значений отражали высокую чувствительность и специфичность в качестве предиктора летального исхода. ROC- кривые и AUC индекса представлен на рисунке 41.



Рисунке 41. ROC-анализ уровня индекса накопления и выведения токсинов в I периоде в качестве предиктора летального исхода

В ходе анализа была доказана диагностическая значимость показателя ИНВ: площадь $AUC = 0,820$. В качестве критерия оптимальности используется критерий Юдена. Его максимальное значение $J=0,4899$ достигается при значений маркера ИНВ, равном 0,4. При использовании данного значения в качестве точки отсечения: чувствительность = 52,41 (95% ДИ от 44,5-60,2); специфичность = 96,58 (95% ДИ 91,5-99,1);

диагностическая эффективность = $(52,41+96,58) / 2 = 74,495$ или 74,5%.
Выполненный ROC-анализ установил значительный потенциал уровня ИНВ в качестве прогностического маркера неблагоприятного исхода COVID-19.

Был проведен расчет отношения шансов по уровню ИНВ для оценки этого показателя в качестве фактора риска неблагоприятного исхода (табл. 20).

Таблица 20

Расчет отношения шансов по значению индекса накопления и выведения токсинов (OR)

Обследованные группы больных	ИНВ $\leq 0,38$ усл.ед. в периоде разгара	ИНВ $> 0,38$ усл.ед. в периоде разгара	Всего (человек)
Группа 1	A=31	B=14	45
Группа 2	C=12	D=35	47
Всего (человек)	43	49	92

Примечание: 0,38 усл.ед. – имперически установленная медиана ИНВ.

Шанс воздействия ИНВ $< 0,39$ усл.ед. в период разгара = $31/14=2,2$.

Шанс воздействия ИНВ $> 0,39$ усл.ед. в период разгара = $12/35=0,34$.
OR= $2,2/0,34=6,47$, таким образом, OR больше единицы.

Итак, повышенные значения индекса интоксикации у обследованных больных в период разгара COVID-19 являются фактором риска развития смертельного исхода.

Таким образом, в острый период коронавирусной инфекции COVID-19 обнаруживалось максимальное повышение индекса накопления и выведения токсинов, затем в динамике заболевания наблюдалось его снижение без нормализации перед выпиской. У больных, имевших неблагоприятный преморбидный фон выявлено увеличение ИНВ во всех периодах заболевания, достоверно превышающее показатели у больных без сопутствующих заболеваний и здоровых. Также более высокий показатель

отмечался в остром периоде у больных с летальным исходом по сравнению с группой выживших. Выполненный ROC-анализ выявил высокую чувствительность и специфичность ИНВ в качестве прогностического маркера неблагоприятного исхода COVID-19. По результатам проведенного расчета шансов установлено, что более чем трехкратное увеличение ИНВ в остром периоде COVID-19 является прогнозом тяжелого течения и летального исхода.

Для достижения поставленной задачи поиска предикторов тяжелого течения и установления доказательности и подтверждения эффективности интегрального индекса накопления и выведения токсинов дополнительно нами проведена статистическая обработка его результатов. Для проведения данного анализа использовался закон нормального распределения, который показывает, как распределяются случайные величины, так как данные представляют собой количественную шкалу (табл. 21).

Таблица 21

Уровень индекса накопления и выведения токсинов у реанимационных больных COVID-19

Изучаемые показатели	Период исследования			
	З.	I	II	III
n	45	283	206	166
Среднее	0,38	0,57	0,44	0,41
Медиана	0,36	0,38	0,35	0,42
Асимметрия	0,18	3,07	1,37	0,41
Ст. ошибка асимметрии	0,35	0,15	0,17	0,19
Эксцесс	–1,3	9,97	1,08	–0,37
Ст. ошибка эксцесса	0,7	0,29	0,34	0,38

Учитывая, что данные были с ненормальным распределением при поступлении, применялся расчет медианы, асимметрии и ее стандартной

ошибки, эксцесса, стандартной ошибки эксцесса, кроме проведенных методов описательной статистики с расчетом минимального и максимального значения, среднего и стандартного отклонения.

Так как данные были с ненормальным распределением в остром периоде, применялся расчет медианы, асимметрии и ее стандартной ошибки, эксцесса, стандартной ошибки эксцесса. При анализе таблицы 24 с отчетом среднее значение и медиана близки по своим показателям только у здоровых. Обратное отмечается при поступлении, в динамике менее выражено, а при выписке значения приближаются друг к другу. Это говорит о таких результатах анализов, полученных от больных COVID-19, которые чаще не попадают в достаточно большую выборку и отличаются между собой, имея относительно большой размах.

То есть у некоторых пациентов лабораторные показатели значительно превышали норму, в то время как у других пациентов изучаемые показатели были близки к ней или вовсе в пределах нормы, возможно, в силу недостаточного иммунного ответа, дня болезни или других причин.

Для оценки значительности асимметрии мы сравнили ее абсолютное значение со стандартной ошибкой асимметрии. Стандартная ошибка асимметрии превышала показатель асимметрии более чем в три раза у здоровых и при выписке. Таким образом, гипотеза о нормальности по этому модулю отклонена в этих периодах. При поступлении и в динамике асимметрия превышает ее стандартную ошибку более чем в два раза, что указывает на наличие асимметрии распределения.

Отрицательный эксцесс у здоровых свидетельствует о равномерном нормальном распределении. Большие значения эксцесса при поступлении больных в ОРИТ доказывают выраженное ненормальное распределение. В динамике заболевания значения постепенно приближаются к 0, и подтверждается мода нормального распределения, а при выписке становится отрицательной. Показатель становится нормальным, об этом свидетельствует

стандартная ошибка эксцесса, которая не превышает абсолютный показатель эксцесса более чем в три раза.

Гистограммы периода поступления и в динамике не соответствуют колоколообразной кривой, больше ассиметричны (рис. 42 и 43).

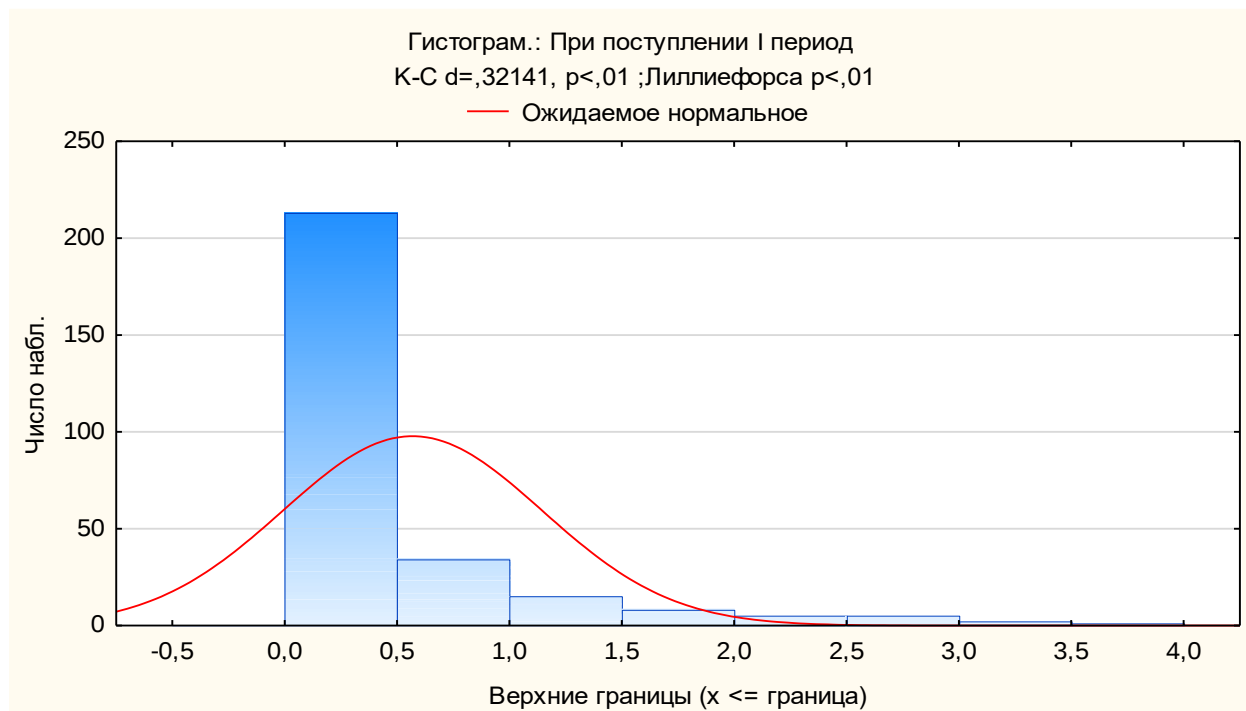


Рисунок 42. Гистограмма индекса накопления и выведения токсинов тяжелых больных COVID-19 при поступлении

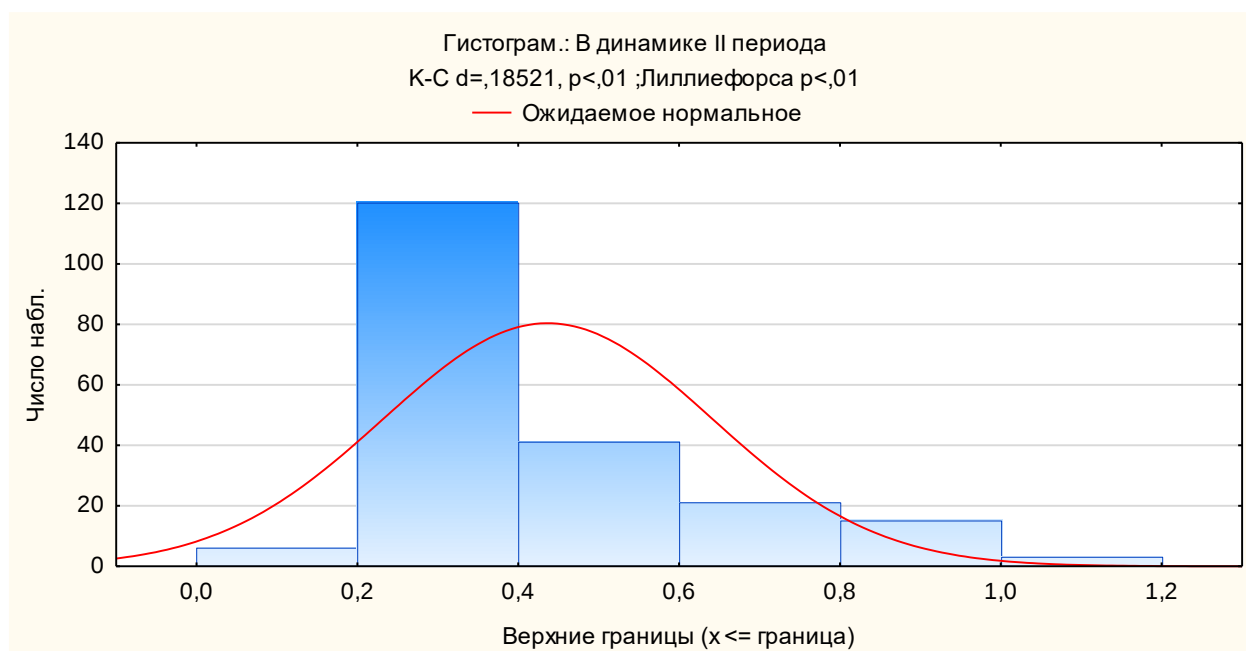


Рисунок 43. Гистограмма индекса накопления и выведения токсинов тяжелых больных COVID-19 в динамике на 7–10-й день пребывания в ОРИТ

По Колмогорову-Смирнову отмечена значимость менее $p > 0,20$, следовательно, гипотеза о нормальности также отклонена. По результатам теста Шапиро-Уилка, уровень значимости в периодах исследования меньше $p < 0,05$, что тоже подтверждает ненормальное распределение в них. Гистограмма при выписке из ИГООИ № 1 у выживших больных тоже ассиметричная, не описывается теоретической нормальной кривой Гаусса (рис. 44). По результатам теста Шапиро–Уилка, уровень значимости в первых трех периодах заболевания меньше $p < 0,05$, что подтверждает ненормальное распределение в них.

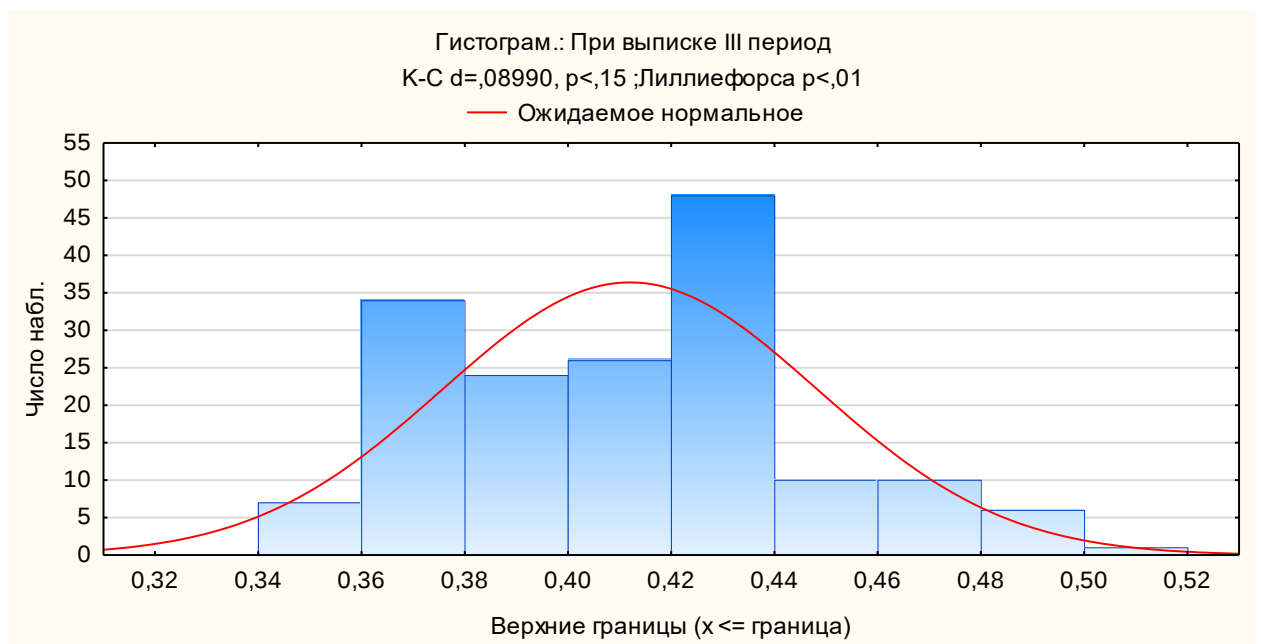


Рисунок 44. Гистограмма индекса накопления и выведения токсинов больных COVID-19 группы 1 при выписке

Для проведения следующего анализа данных ИНВ на нормальность, представлен нормальный вероятностный график в трёх периодах исследования: при поступлении, в динамике на 7–10-й день пребывания в

стационаре и при выписке. Гипотеза о нормальности не отклоняется, если данные достаточно хорошо располагаются вдоль теоретической прямой.

При поступлении результаты исследования интегрального индекса накопления и выведения токсинов у тяжелых больных с COVID-19, статистически значимо отклонены от нее по результатам ИНВ, гипотеза о нормальности отклонена (рис.45).

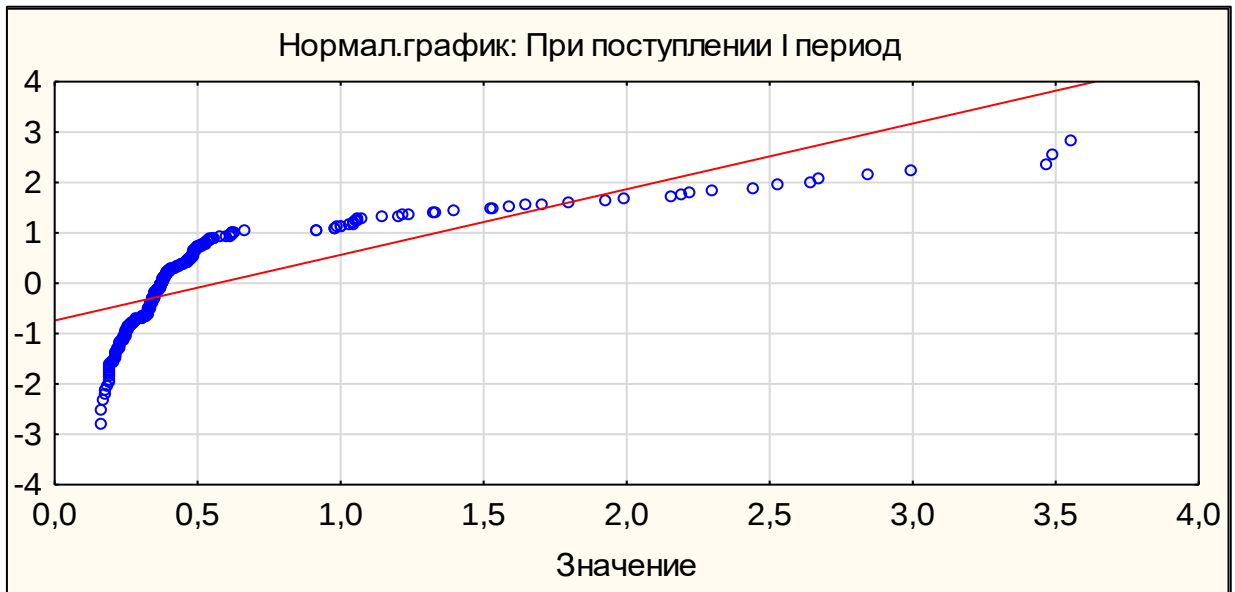


Рисунок 45. График индекса накопления и выведения токсинов реанимационных больных COVID-19 при поступлении

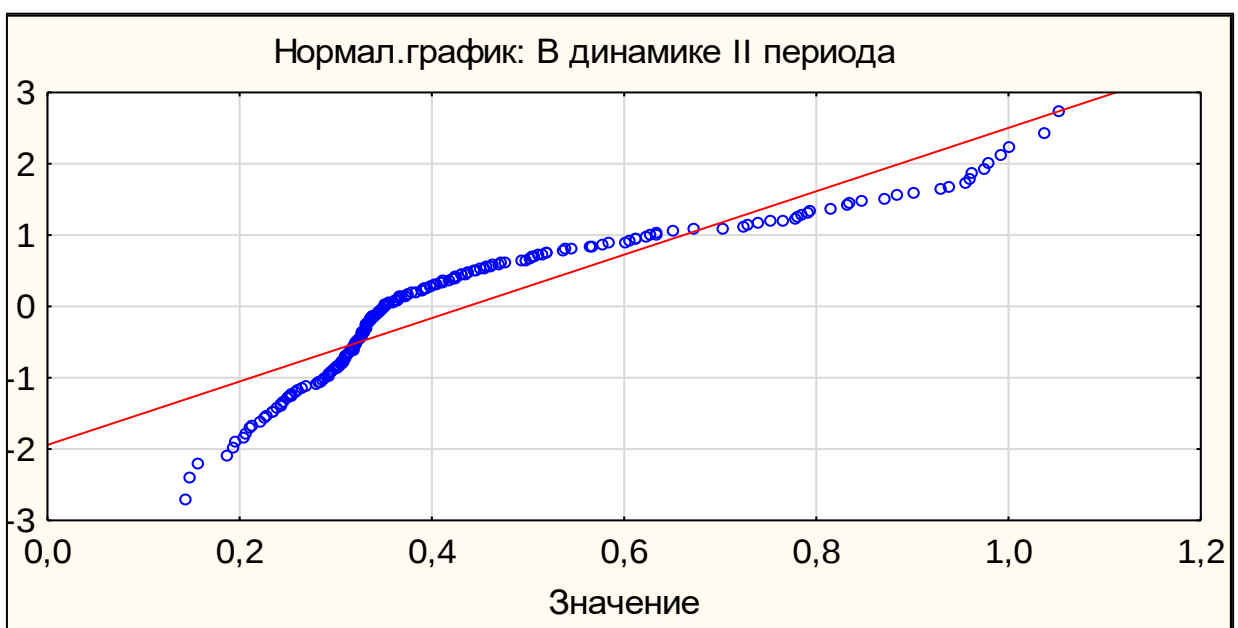


Рисунок 46. График индекса накопления и выведения токсинов реанимационных больных COVID-19 в динамике на 7–10-й день пребывания в ОРИТ

На нормальном вероятностном графике данные ИНВ в динамике заболевания не соответствуют теоретическому графику распределения, результаты ИНВ не совпадают с теоретической прямой, таким образом теория о нормальности в этом периоде тоже была отклонена (рис.46). При этом на диаграмме созданной на основе изучения индекса интоксикации, наблюдались совпадения точек с прямой, демонстрируя исключения.

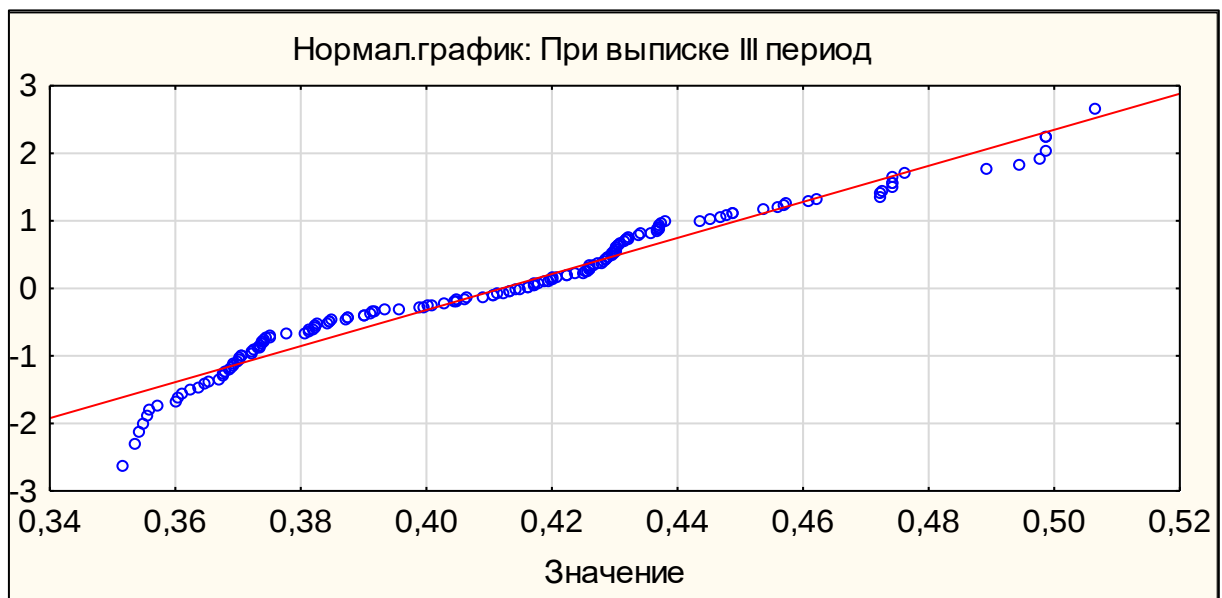


Рисунок 47. График индекса накопления и выведения токсинов больных COVID- 19 группы 1 при выписке в III периоде

При выписке выживших больных из ИГООИ №1 некоторые значения индекса пересекались с теоретической нормальной прямой, гипотеза о нормальности не отклоняется, что подтверждает нормализацию лабораторных показателей у части больных (рис. 47).

Диаграмма размаха результатов ИНВ у больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 продемонстрирована графически с указанием значений медианы, квартилей, размаха без выбросов, выбросов, а

также крайних точек в трех периодах исследования: при поступлении, в динамике на 7–10-й день пребывания в стационаре и при выписке.

При поступлении в остром периоде медиана (среднее) указывает на центр распределения данных, она почти отклонена от центра ящичной диаграммы (рис. 48). Крайние точки по данным ИНВ у тяжелобольных пациентов с COVID-19 могут указывать на особенности распределения. По результатам квартилей можно судить, что основная часть данных располагается в этом диапазоне.



Рисунок 48. Диаграмма размаха индекса накопления и выведения токсинов тяжелых больных COVID-19 при поступлении в I периоде

При сравнении диаграммы периода поступления с диаграммой размаха в динамике заболевания на 7-10-ый день, обращает на себя внимание другая вариация значений оси Y, график без выбросов и крайних точек (рис.49).

На диаграмме размаха данных ИНВ у реанимационных больных при выписке из стационара визуализируются уменьшение уровня ИНВ, что

выражается дальнейшим уменьшением значений по оси ординат, медиана смещена от центра (рис. 50).

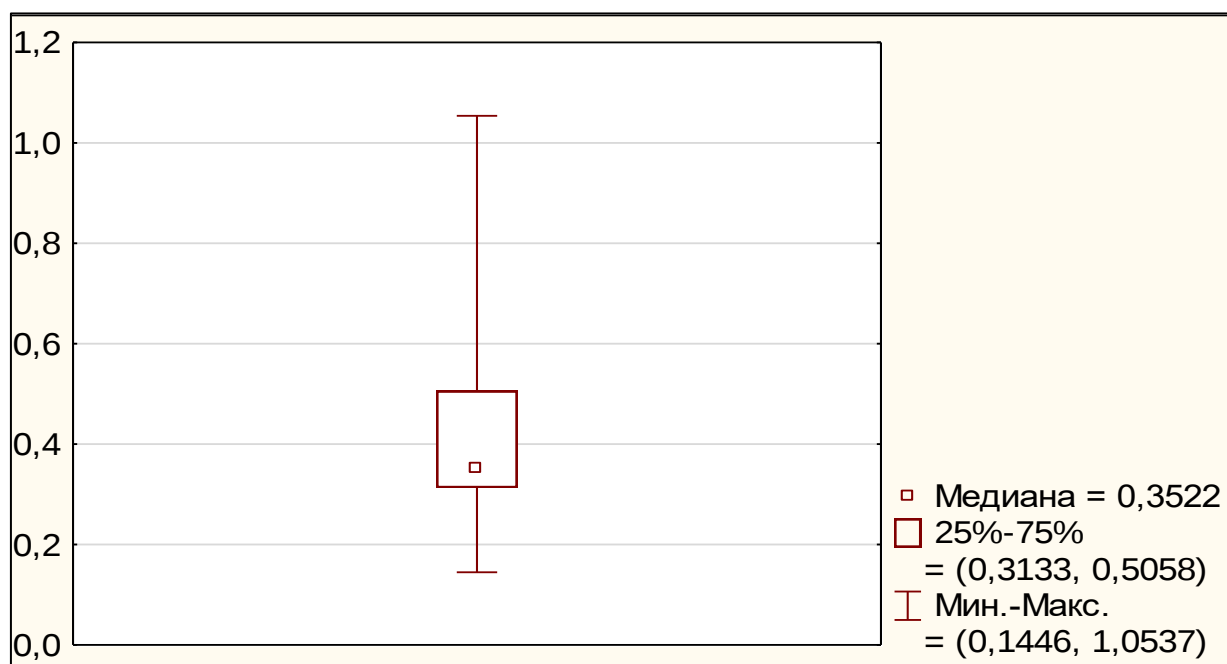


Рисунок 49. Диаграмма размаха индекса накопления и выведения токсинов тяжелых больных COVID-19 в динамике на 7–10-й день пребывания в стационаре во II периоде

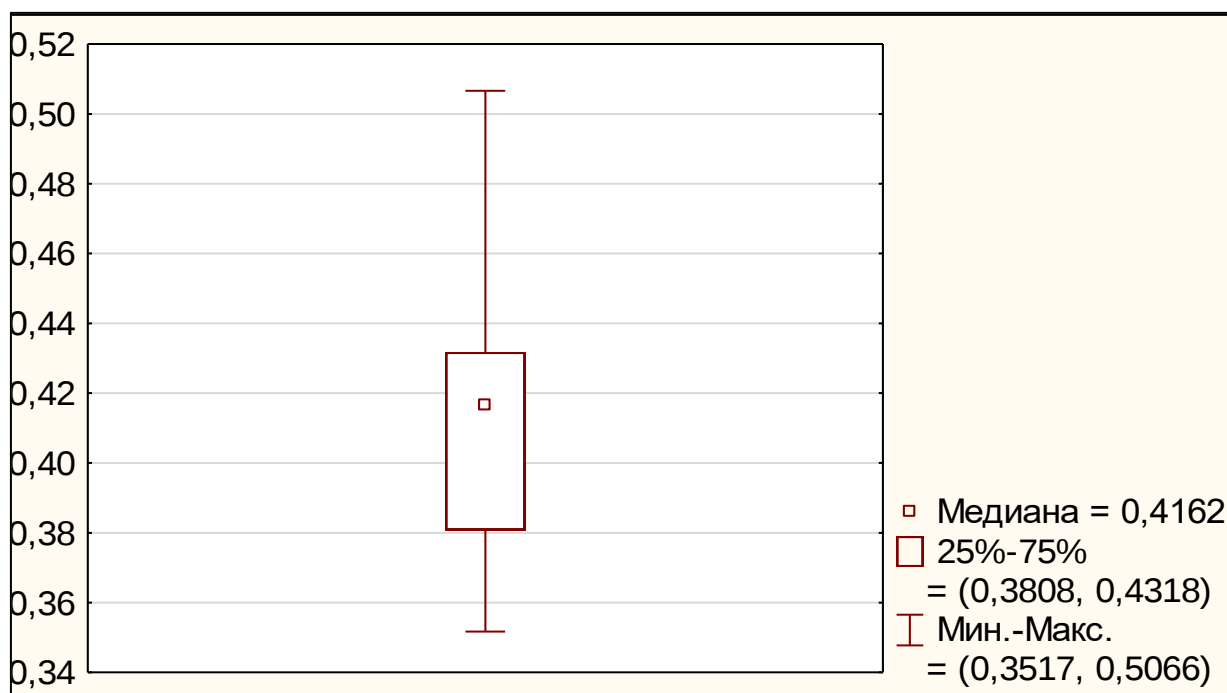


Рисунок 50. Диаграмма размаха индекса накопления и выведения токсинов больных группы 1 при выписке в III периоде

В заключении анализа данных ИНВ на нормальность необходимо отметить, что по результатам отсчета среднего значения и медианы ИНВ у реанимационных больных с COVID-19 результаты отличались, что было максимально выражено при поступлении. На наличие ассиметрии распределения по результатам ИНВ указывали стандартная ошибка ассиметрии и показатель ассиметрии при поступлении и в динамике. Большие значения эксцесса при поступлении доказывают выраженное ненормальное распределение и только при выписке становился нормальным. Гистограммы периода поступления и в динамике больше ассиметричны. По Колмогорову-Смирнову отмечена значимость менее $p > 0,20$, гипотеза о нормальности также отклонена. По результатам теста Шапиро-Уилка, уровень значимости во всех периодах исследования меньше $p < 0,05$, что тоже подтверждает ненормальное распределение в них. При поступлении и в динамике индекс ИНВ на нормальном вероятностном графике гипотеза о нормальности отклонена. При выписке выживших больных гипотеза о нормальности не отклонялась в этом периоде, что подтверждает нормализацию лабораторных показателей у части больных.

Итак, диаграммы исследуемых периодов достаточно симметричны, наблюдаются выбросы фактических данных. Медиана (среднее) указывает на центр распределения данных, при поступлении в остром периоде она почти отклонена от центра ящичной диаграммы, а в динамике и при выписке её смещение к какому-либо концу ящика может говорить о несимметричном характере распределения.

Из выше изложенного следует, что повышенные результаты ИНВ у обследованных больных в периоде разгара COVID-19 являются фактором риска развития смертельного исхода. Таким образом, в острый период обнаруживалось максимальное повышение изучаемого индекса, затем в

динамике заболевания наблюдалось снижение, но при выписке показатель так и не успевал нормализоваться. При наличии преморбидного фона во всех исследованных периодах заболевания установлено повышение ИНВ, достоверно выше, чем у больных без сопутствующих заболеваний и здоровых. Также более высокий показатель отмечался в остром периоде в группе умерших больных по сравнению с выжившими. В рамках проведенного ROC-анализа была доказана диагностическая значимость показателя ИНВ с площадью $AUC = 0,820$, $p < 0,001$. Выполненный ROC-анализ установил значительный потенциал уровня ИНВ в качестве прогностического маркера неблагоприятного исхода COVID-19. В ходе проведенного расчета шансов выявлено, что более чем трехкратное повышение ИНВ в острый период коронавирусной инфекции COVID-19 является прогнозом тяжелого течения и летального исхода, что наблюдалось у умерших больных. Среднее значение и медиана значения ИНВ максимально отличаются при поступлении больных. Асимметрия распределения наблюдалась при поступлении и в динамике. Экссесс при поступлении больных в ОРИТ доказывал выраженное ненормальное распределение. Подтверждают ненормальное распределение данных ИНВ в трех периодах заболевания тесты по Колмогорову-Смирнову и Шапиро–Уилка. На диаграммах рассеивания гипотеза о нормальности отклонена в первых двух периодах исследования, при выписке гипотеза не отклоняется, что указывало на нормализацию лабораторных показателей у части больных. Показано, что смещение медианы на диаграммах размаха в динамике и при выписке к какому-либо концу ящика указывало о несимметричном характере распределения. А также, по результатам проведенных нами шести косвенных графических тестов, максимальное отклонение отмечалось при поступлении в I периоде, как лабораторно, так и графически, с дальнейшим прогнозом снижения уровня ненормального распределения до нормального.

Таким образом, резюмируя изложенное в главе 4, следует отметить, что наиболее высокие показатели уровня ВН и СММ в биологических жидкостях

организма наблюдались у больных с тяжелой формой COVID-19 в остром периоде заболевания и не возвращался к нормальным показателям при выписке из госпиталя. У больных с летальным исходом во всех периодах исследования содержание ВН и СММ в плазме крови было достоверно выше по сравнению с выжившими, а в эритроцитах и моче - ниже. У больных с наличием преморбидного фона во всех периодах заболевания уровень ВН и СММ в плазме крови был выше по сравнению с больными, не имевшими сопутствующих заболеваний, а в эритроцитах и моче - ниже, что показывает более тяжелую степень интоксикации, чем в группе сравнения. На спектрограммах плазмы крови в остром периоде заболевания смещение максимальных цифр экстинкции с 282-го на 278-й у большего количества пациентов доказывает повышенное поступление токсинов как экзогенной, так и эндогенной природы в плазму крови. Концентрация олигопептидов в различных средах организма у тяжелых пациентов отделения ОРИТ зависела от периода заболевания, наличия хронических сопутствующих заболеваний и исходов. Уровень ОП был максимально повышен в остром периоде у больных с неблагоприятным преморбидным фоном и у больных с дальнейшим неблагоприятным исходом, что доказывает более высокую концентрацию токсических субстратов в биологических жидкостях организма у этих категорий больных, а также несостоятельность органов детоксикации, что тоже могло стать причиной летального исхода. При поступлении в 1 группу больных отмечалась 3-я (95 % пациентов) стадия и 2-я (5 % пациентов) стадия эндогенной интоксикации в то время, как у 65,2 % больных 2 группы обнаруживалась 4 терминальная стадия, а 3 стадия наблюдалась лишь в 34,8 % случаев. В динамике доля выживших больных со 2-й стадией увеличивалась (38,5 % пациентов), а с 3-й уменьшалась (61,5 % пациентов), что продолжалось и при выписке – в этом периоде со 2-й стадией уже 40,4 % пациентов, а с 3-й стадией меньше - 26,9 % пациентов. В этом периоде у 32,7% выживших регистрировалась 1-я стадия эндогенной

интоксикации. Исследуемым пациентам с установленной 2 и 3 стадией интоксикации были показаны дезинтоксикационные методы лечения.

В остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 обнаруживалось максимальное повышение индекса накопления и выведения токсинов, затем в динамике заболевания наблюдалось его снижение без нормализации перед выпиской. У больных, имевших неблагоприятный преморбидный фон выявлено увеличение ИНВ во всех периодах заболевания, достоверно превышающее показатели у больных без сопутствующих заболеваний и здоровых. Также более высокий показатель отмечался в остром периоде у больных с летальным исходом по сравнению с группой выживших. Выполненный ROC-анализ выявил высокую чувствительность и специфичность ИНВ в качестве прогностического маркера неблагоприятного исхода COVID-19. По результатам проведенного расчета шансов установлено, что более чем трехкратное увеличение ИНВ в остром периоде COVID-19 является прогнозом тяжелого течения и летального исхода. Повышенные результаты ИНВ у обследованных больных в периоде разгара COVID-19 являются фактором риска развития смертельного исхода. По результатам проведенных нами шести косвенных графических тестов, максимальное отклонение отмечалось при поступлении в I периоде, как лабораторно, так и графически, с дальнейшим прогнозом снижения уровня ненормального распределения до нормального.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ НА ИСХОД ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЫ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Современные данные литературы указывают на активизацию перекисных процессов при инфекционных заболеваниях, в особенности в условиях гипоксии, которая развивается при COVID-ассоциированной пневмонии. Количественное определение этих соединений в различных органах и тканях дает представление о степени выраженности патологического процесса [48, 102]. Для диагностики липоперекисной патологии и оценки эффективности проводимого лечения определялось содержание продуктов ПОЛ (малонового диальдегида как прооксиданта) и показателей антиоксидантной защиты организма (церулоплазмينا и каталазы эритроцитов) в плазме крови и эритроцитах пациентов отделения ОРИТ в зависимости от периода заболевания, наличия сопутствующих заболеваний, исхода и варианта лечения.

Обследовано 283 больных реанимационного отделения при поступлении в ОРИТ, в динамике и при выписке из стационара.

Было обнаружено закономерное возрастание уровня МДА в сыворотке крови с максимальным значением при поступлении в ОРИТ (табл. 22). В динамике заболевания на фоне проводимого лечения параллельно с улучшением состояния пациентов отмечалось снижение уровня МДА. При выписке из стационара уровень малонового диальдегида продолжал уменьшаться, но в среднем оставался выше показателей у здоровых.

Уровень ЦП снижался более чем в 1,5 раза при поступлении больных относительно здоровых. В динамике заболевания (на 7–10-й день болезни) ЦП в среднем все еще оставался ниже нормы, незначительно отличаясь от своего предыдущего значения. К периоду выписки у выживших больных уровень ЦП повысился, но в среднем оставался ниже показателя у здоровых.

Таблица 22

Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем организма у тяжелых больных COVID-19

Исследуемые показатели	Период исследования	n	X±m	p	p1
МДА (мкмоль/л)	Здоровые	45	1,3±0,06	–	–
	I	283	4,7±0,13	<0,001	–
	II	206	4,2±0,12	<0,001	<0,001
	III	166	2,6±0,1	<0,001	<0,001
ЦП (мг/л)	З.	45	401±5,4	–	–
	I	283	251±6,2	<0,001	–
	II	206	278±5,0	<0,001	<0,001
	III	166	312±5,2	<0,001	<0,001
Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)	З.	45	40,4±1,18	–	–
	I	283	77,3±1,42	<0,001	–
	II	206	70,6±1,55	<0,001	<0,001
	III	166	57,7±0,55	<0,001	<0,001

Примечание: здесь и в табл. 20–37 периоды исследования соответствуют: I – при поступлении; II – в динамике заболевания (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ); III – при выписке выживших; З – здоровые (контроль); p – достоверность различий по отношению к здоровым; p1 – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду.

Содержание каталазы в эритроцитах достигало максимальных значений при поступлении, превышая средние показатели у здоровых почти в 2 раза. Во II периоде исследования каталаза эритроцитов незначительно снижалась, но в среднем превышала норму здоровых в этом и следующем периодах у выживших.

Больных с наличием неблагоприятного преморбидного фона было обследовано 252 человека, не имевших сопутствующих заболеваний – 31. При наличии сопутствующих заболеваний при поступлении отмечались

существенные сдвиги содержания малонового диальдегида, церулоплазмينا и каталазы эритроцитов по сравнению с пациентами, у которых не было сопутствующих заболеваний.

Так, в остром периоде значения МДА были более повышены в группе больных с преморбидным фоном относительно больных без сопутствующих заболеваний. В динамике заболевания на 7-10-й день госпитализации происходило снижение уровня МДА в обеих исследуемых группах, но у пациентов с сопутствующими заболеваниями изучаемый показатель оставался достоверно выше, чем в группе больных без преморбидного фона. При выписке из госпиталя содержание МДА в плазме крови не нормализовался в обеих группах исследования, при этом у больных с неблагоприятным преморбидным фоном показатель сохранялся значимо выше ($p < 0,01$) (табл. 23) (рис.51).

Таблица 23

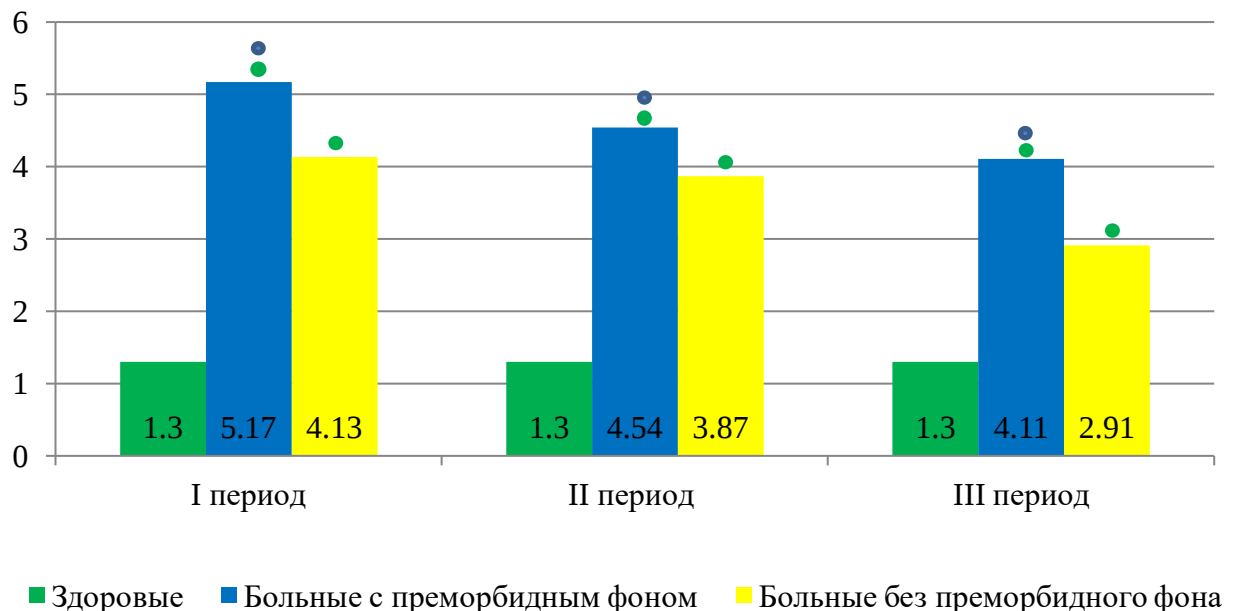
Содержание МДА и ЦП в плазме крови и каталазы в эритроцитах
тяжелых больных COVID-19 в зависимости от
наличия сопутствующей патологии

Изуч-е пок-ли	Группы обслед-х	Пер. иссл	n	X±m	p	p1	p2
МДА (мкмоль/л)	Без соп-х заболеваний	Здор.	45	1,3±0,06	—	-	—
		I	31	4,13±0,13	<0,001	-	—
		II	30	3,87±0,19	<0,001	<0,001	—
		III	28	2,91±0,14	<0,01	<0,001	—
	С соп-ми забол-ми	I	252	5,17±0,18	<0,001	-	<0,01
		II	176	4,54±0,14	<0,001	<0,01	<0,001
		III	138	4,11±0,07	<0,001	<0,05	<0,01
ЦП (мг/л)	Без соп-х заболеваний	Здор.	33	401±5,4	—	-	—
		I	31	284±14,2	<0,001	-	—
		II	30	315±10,8	<0,001	<0,001	—
		III	28	336±7,9	<0,001	<0,05	—
	С соп-ми забол-ми	I	252	221±1,8	<0,001	-	<0,001
		II	176	243±1,0	<0,001	<0,01	<0,001
		III	138	285±4,2	<0,001	<0,01	<0,001
Каталаза		Здор.	35	40,4±1,18	—	-	—

эритроц-в (ммоль/ мин.л)	Без соп-х заболеваний	I	31	75,1±1,29	<0,001	-	—
		II	30	57,6±1,41	<0,001	<0,001	—
		III	28	53,7±0,84	<0,001	<0,01	—
	С соп-ми забол-ми	I	252	79,4±2,53	<0,001	-	<0,01
		II	176	83,3±0,54	<0,001	<0,01	<0,001
		III	138	62,1±0,32	<0,001	<0,001	<0,001

Содержание ЦП в остром периоде и в динамике заболевания было снижено в большей мере у больных с сопутствующими заболеваниями относительно группы сравнения, без возвращения к норме перед выпиской из ИГООИ, что указывает на выраженную недостаточность антиоксидантной системы защиты организма у пациентов этой группы. В группе больных без сопутствующих заболеваний уровень ЦП тоже не нормализуется (табл. 23, рис. 52).

Каталаза эритроцитов в динамике достоверно выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями. В результате проведенных лечебных мероприятий при выписке из госпиталя уровень каталазы эритроцитов снижался в обеих группах, без возвращения к норме и оставался выше в группе больных с сопутствующими заболеваниями (табл. 23, рис. 53).



Примечание: здесь и в рис. 51-53:

● — достоверность различий по отношению к здоровым ($p < 0,001$);

● – достоверность различий по отношению к больным без преморбидного фона ($p < 0,05$)

Рисунок 51. Уровень МДА в плазме крови тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

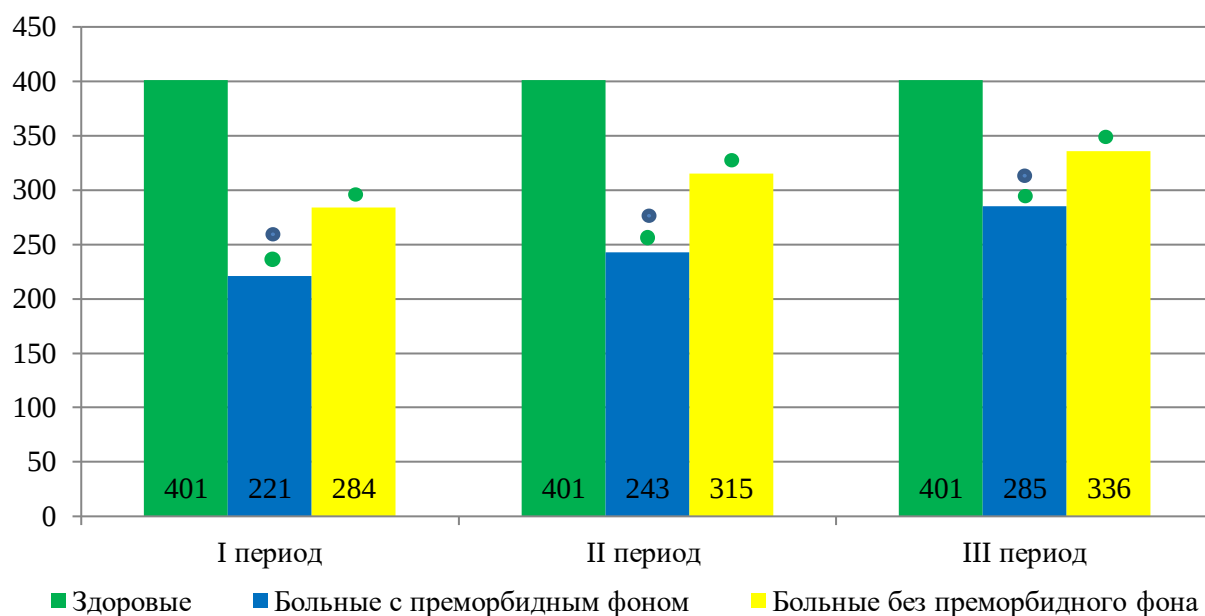


Рисунок 52. Уровень ЦП в плазме крови тяжелых больных COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

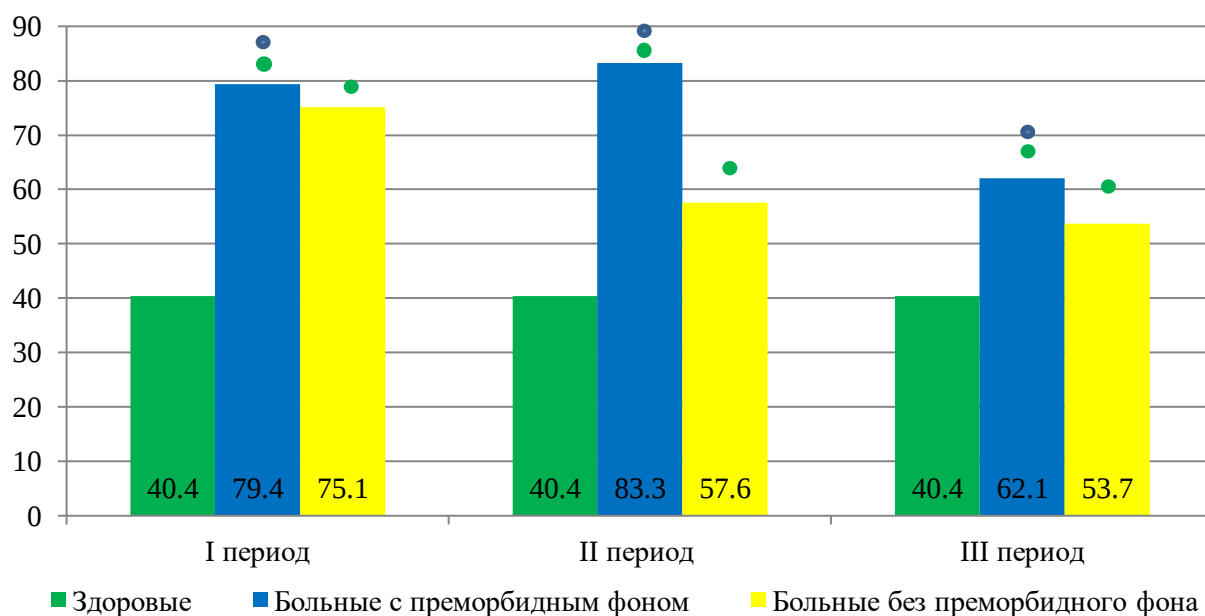


Рисунок 53. Уровень каталазы эритроцитов тяжелых больных COVID-19
в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Сравнивали изученные показатели ПОЛ в зависимости от исходов заболевания. Оказалось, что более выраженные изменения системы ПОЛ наблюдались у больных с неблагоприятным исходом (табл. 24).

Таблица 24

Показатели МДА в плазме крови при COVID-19
в зависимости от исходов

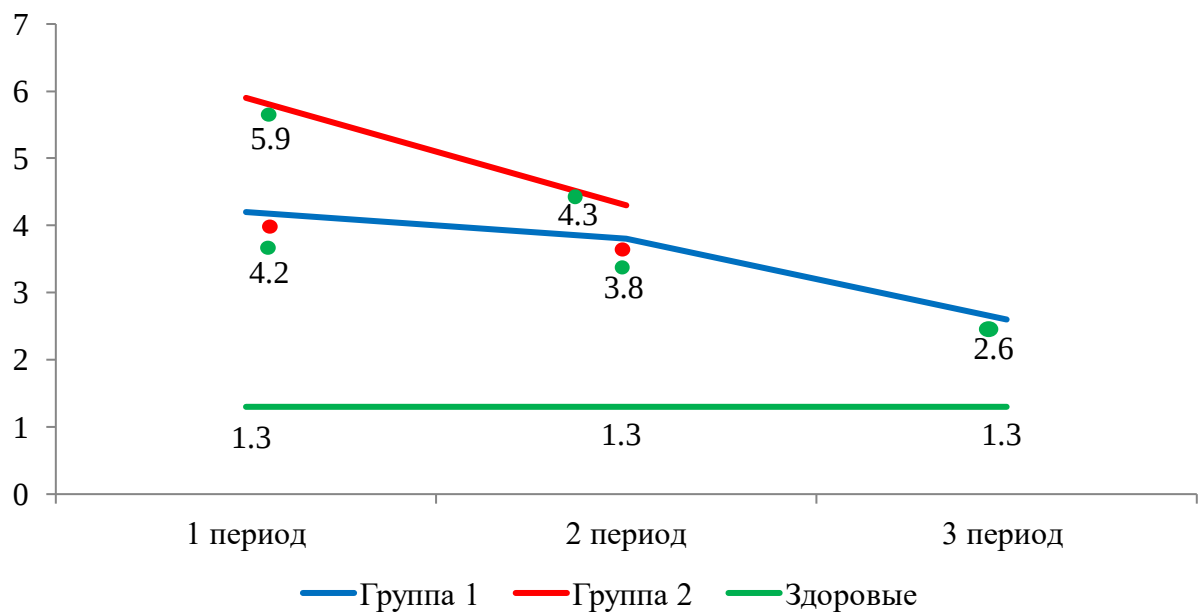
Изучаемые показатели	Группы	Пер. иссл.	n	X±m	p	p1	p4
МДА (мкмоль/л)	Группа 1	Здор.	45	1,3±0,06	—	—	—
		I	166	4,2±0,19	<0,001	—	—
		II	166	3,8±0,15	<0,001	<0,05	—
		III	166	2,6±0,14	<0,01	<0,001	—
	Группа 2	I	117	5,9±0,06	<0,001	—	<0,001
		II	40	4,3±0,09	<0,001	<0,001	<0,01
		III	—	—	—	—	—
ЦП (мг/л)	Группа 1	Здор.	45	401±5,4	—	—	—
		I	166	273±9,6	<0,001	—	—
		II	166	299±8,0	<0,001	<0,001	—
		III	166	312±7,5	<0,01	<0,001	—
	Группа 2	I	117	212±1,9	<0,001	—	<0,001
		II	40	239±0,7	<0,001	<0,05	<0,001
		III	—	—	—	—	—
Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)	Группа 1	З.	45	40,4±1,18	—	—	—
		I	166	70,2±1,9	<0,001	—	—
		II	166	61,8±1,6	<0,001	<0,01	—
		III	166	57,7±0,7	<0,01	<0,001	—
	Группа 2	I	117	90,1±0,5	<0,001	—	<0,001
		II	40	85,6±0,3	<0,001	<0,05	<0,001
		III	—	—	—	—	—

Так, при сравнении уровня МДА в плазме крови в зависимости от исхода заболевания установлено, что у больных 2-й группы при поступлении в ИГООИ в остром периоде концентрация МДА была достоверно выше, чем

у больных 1-й группы. В динамике через 7-10 дней болезни у пациентов с дальнейшим неблагоприятным исходом уровень МДА оставался выше по сравнению с группой 1 (табл.24, рис. 54).

Уровень ЦП в плазме крови в остром периоде был максимально снижен у пациентов группы 2. При повторном исследовании у оставшихся больных с дальнейшим неблагоприятным исходом концентрация ЦП оставалась достоверно ниже, чем у больных группы 1 (табл.24, рис.55).

Содержание каталазы эритроцитов в остром периоде в группе 2 в среднем было больше, чем в группе 1. В динамике (через 7-10 дней) изученный показатель снижался независимо от исхода заболевания, но в группе 2 снова оставался больше чем в группе 1 (табл.24, рис.56).



Примечание: здесь и в рис. 55-56:

- – достоверность различий по отношению к здоровым ($p < 0,001$);
- – достоверность различий по отношению к умершим ($p < 0,05$);

Рисунок 54. Уровень МДА в плазме тяжелых больных COVID-19

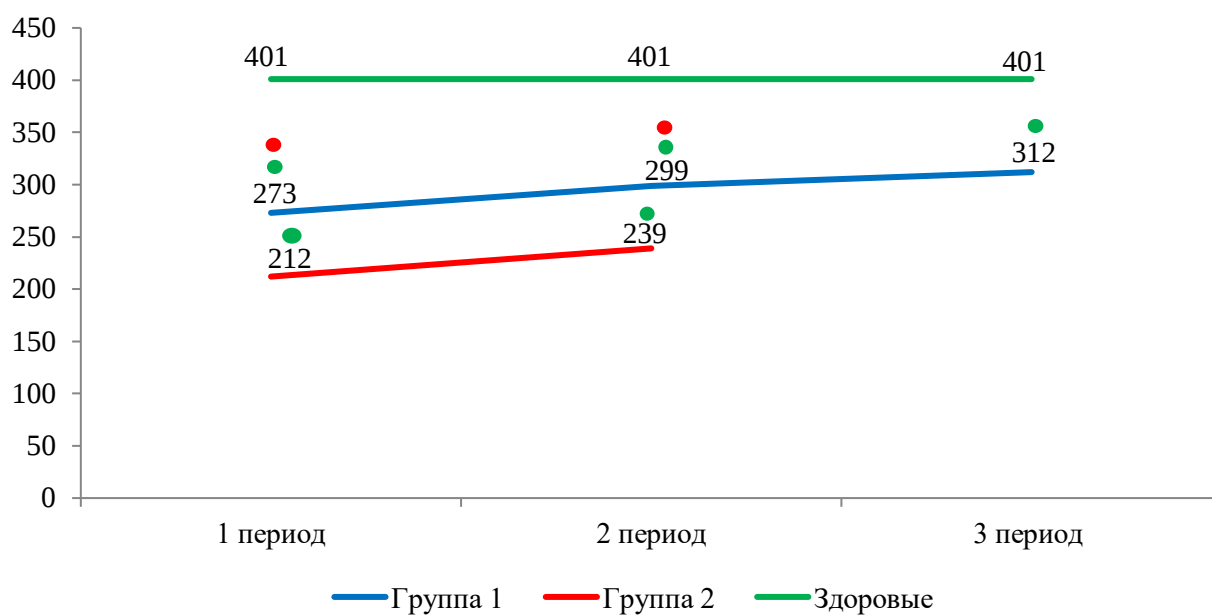


Рисунок 55. Уровень ЦП в плазме тяжелых больных COVID-19

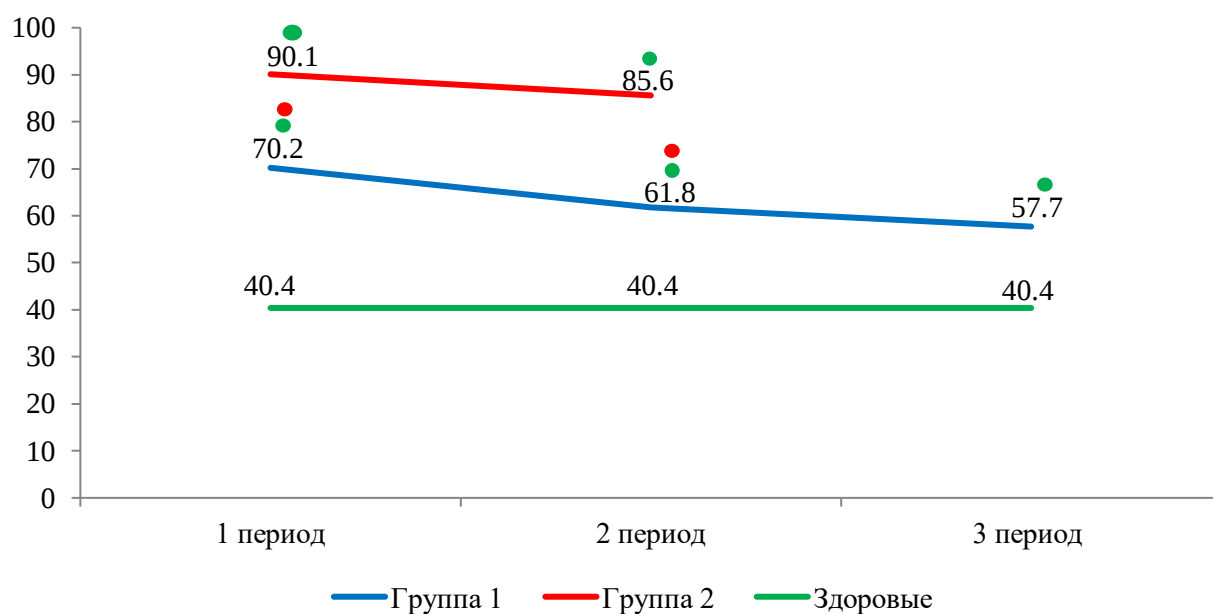


Рисунок 56. Уровень каталазы эритроцитов тяжелых больных COVID-19

Итак, изменения уровня МДА, ЦП и каталазы эритроцитов были более выражены у больных с развившимся в дальнейшем неблагоприятным исходом заболевания во всех исследованных периодах относительно выживших больных. Приведем клиническое наблюдение тяжелого течения заболевания.

Клиническое наблюдение № 2

Больной М., 53 лет, находился в госпитале особо опасных инфекций (ГООИ) № 1 с 17.10.2021 по 02.11.2021 гг. (17 койко-дней) с диагнозом:

Основной диагноз: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (вирус идентифицирован U07.1), тяжелая форма.

Осложнения: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. 26 % поражения легких. ДН 2 ст.

Сопутствующие заболевания: Хронический гастрит в стадии ремиссии.

Поступил с жалобами на сухой кашель, умеренной степени выраженности одышку, ломоту в теле, общую слабость, повышение температуры до фебрильных цифр, с положительным результатом мазка из зева на SARS-CoV-2.

Из анамнеза заболевания: больным себя считает 7 дней с 11.10.2021г. Начало заболевания острое, с болей в пояснице, повышения температуры до субфебрильных цифр. Обратился к участковому терапевту на 2-й день болезни, которая назначила следующие препараты: ареплевир 4 дня, эликвис 2.5 мг x 2р, верошпирон, парацетамол, дексаметазон 4 мг в сутки в/м. С 15.10.2021г. температура тела повышалась до 39,2С, в связи с чем участковым врачом 17.10.2021г. был направлен на МСКТ ОГК, получена картина множественных инфильтративных изменений в обоих легких по типу «матового стекла» 26 % поражения. Участковым врачом направлен на госпитализацию в инфекционный госпиталь № 1.

Из анамнеза жизни: хронический гастрит.

При осмотре: состояние средней степени тяжести, признаков ДН нет. Температура тела – 38.2° С. Рост – 194 см. Вес – 93 кг. ИМТ – 24.71 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледные, сыпи и отеков нет. Геморрагического синдрома нет. ЧДД – 18 в минуту. Грудная клетка правильной формы, симметрична. Участвует в акте дыхания равномерно. В легких везикулярное дыхание с жестким оттенком, ослабленное в нижних отделах справа и слева. Кашель сухой, периодически с трудноотделяемой

мокрой. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ритм правильный. АД – 132/70 мм рт. ст. Пульс ритмичен, полный, 92 ударов в минуту. Сатурация SpO₂=96 % на воздухе. Живот мягкий, безболезненный.

Больной в отделении был обследован. При поступлении в общем анализе крови – лейкопения ($3,10 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопения ($0,49 \times 10^9/\text{л}$), ускоренная СОЭ (30 мм в час). Повышение СРБ (57 мг/л), ИЛ-6 - 19,4 пг/мл, ЛДГ (527,1 ед/л), АЧТВ (33 сек), фибриноген 493 мг %. Протромбиновый индекс (ПТИ) (95 %), МНО (1,09), незначительное повышение Д-димера (0,2–0,4), ферритина 400 нг/мл, креатинина (130,9 мкмоль/л), мочевины (8,8 ммоль/л), АЛТ-72 Ед/л, АСТ-60 Ед/л, сахар крови - 8,4 ммоль/л. ОАМ от 18.10.2021 г. (при поступлении) в пределах нормы.

В инфекционном отделении пациент получал терапию согласно Временным методическим рекомендациям, соответствующей времени версии. Однако, несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшилось, нарастала дыхательная недостаточность, увеличились показатели мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, СРБ, ИЛ-6, температура поднялась до

40 °С. По решению врачебной комиссии пациент был переведен в реанимационное отделение, где проводилась следующая терапия: респираторная поддержка в виде увлажненного кислорода через лицевую маску аппарата Боброва с потоком O₂ 9л/мин.+ прон-позиция, таргетная терапия (олумиант 8мг\сутки №4, илсира 324 мг однократно 21.10.2021, лейтрагин 10 мл ингаляционно х 2 раза \сутки с 22.10.21 по 28.10.21, актемра 400 мг в\в кап на физ.растворе 0,9%), клексан 0,4 п/к 3 раза/сутки.

При госпитализации в ИГООИ, в динамике на 4 день и при выписке у больного исследовались показатели про- и антиоксидантной системы. При поступлении уровни МДА и каталазы эритроцитов были повышены (МДА – 4.1 мкмоль/л, каталаза эритроцитов – 78,7 ммоль/мин·л), а ЦП снижен 289 мг/л).

В динамике на 4-й день пребывания в стационаре, когда состояние больного начало прогрессивно ухудшаться, были получены следующие показатели ПОЛ: уровень МДА нарастал (4.9 мкмоль/л), уровень ЦП еще больше снижался (231 мг/л), каталаза эритроцитов также стала ниже, чем при поступлении (71,5 ммоль/мин·л). Изученные показатели ПОЛ демонстрируют ухудшение состояния больного, когда нарастает активность про- и увеличивается дефицит антиоксидантной систем.

В результате проведенных лечебных мероприятий состояние больного улучшилось и он был выписан с рекомендацией долечивания в отделении реабилитации в связи с отсутствием нормализации показателей перекисного окисления липидов биологических мембран, что является свидетельством незавершенности патологического процесса.

Итак, приведен клинический пример больного М., который поступил в инфекционное отделение ИГООИ в состоянии средней тяжести, а затем, несмотря на лечебные мероприятия, состояние его стало прогрессивно ухудшаться. При поступлении у больного отмечалось увеличение уровня МДА и каталазы эритроцитов и снижение содержания ЦП. Выявленные изменения показателей нарастали, параллельно с ухудшением состояния больного, в связи с чем он был переведен в реанимационное отделение, где ему была назначена таргетная терапия и усилена респираторная поддержка. Состояние больного улучшилось и он был выписан с рекомендацией пройти реабилитационное лечение в связи с отсутствием нормализации показателей ПОЛ. Таким образом, при тяжелой форме коронавирусной инфекции COVID-19 на фоне высокого содержания недоокисленных продуктов перекисного окисления липидов наблюдалась недостаточность антиоксидантной системы защиты организма. По-видимому, снижение уровня ЦП при тяжелой форме COVID-19 происходит из-за истощения этой части антиоксидантной системы. Повышение каталазы в эритроцитах носит компенсаторный характер.

Резюмируя полученные результаты, необходимо отметить возрастание уровня малонового диальдегида в сыворотке крови с максимальным значением при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии ($4,7 \pm 0,13$ мкмоль/л, $p < 0,001$ относительно здоровых). В динамике заболевания на фоне проводимого лечения пациентов отмечалось снижение уровня малонового диальдегида. При выписке из стационара этот показатель в среднем оставался выше показателей у здоровых. Уровень церулоплазмина был максимально снижен в остром периоде заболевания относительно здоровых ($251 \pm 6,2$, $p < 0,001$). В динамике заболевания (на 7–10-й день болезни) церулоплазмин в среднем все еще оставался ниже нормы, незначительно отличаясь от своего предыдущего значения. К периоду выписки у выживших больных он не достигал нормальных значений. Содержание каталазы в эритроцитах достигало максимальных значений при поступлении ($77,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$ относительно здоровых). Во II периоде исследования каталаза эритроцитов незначительно снижалась, но в среднем превышала норму здоровых в этом и следующем периодах у выживших. Обнаруженное повышение активности прооксидантной системы и истощение антиоксидантной защиты было более выражено при наличии неблагоприятного преморбидного фона и у пациентов с летальным исходом заболевания (табл. 24). В группе больных с дальнейшим летальным исходом в остром периоде регистрировались более выраженные изменения в содержании исследуемых показателей по сравнению с группой выживших больных (у больных с дальнейшим летальным исходом уровень малонового диальдегида $5,9 \pm 0,06$ мкмоль/л; церулоплазмина $212 \pm 1,9$ мг/л; каталазы эритроцитов $90,1 \pm 0,5$ ммоль/мин.л; а у выживших изменения изучаемых показателей были достоверно менее выражены, чем у первых: уровень малонового диальдегида $4,2 \pm 0,19$ мкмоль/л, $p < 0,001$; церулоплазмина $273 \pm 9,6$ мг/л, $p < 0,001$; каталазы эритроцитов $70,2 \pm 1,9$ ммоль/мин.л, $p < 0,001$). В динамике заболевания уровень церулоплазмина и каталазы эритроцитов в группе выживших быстрее приближался к норме, чем в группе пациентов с

летальным исходом, где этот процесс происходил медленно [87]. Итак, выявленная активность процессов ПОЛ зависела от периода заболевания, исходов и наличия сопутствующей патологий. У выживших больных изученные показатели не достигали нормы и в периоде ранней реконвалесценции перед выпиской из госпиталя особо опасных инфекций.

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ И АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ БОЛЬНЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

На фоне стандартной терапии 114 тяжелым пациентам реанимационного отделения применялись такие методы детоксикации, как мембранный плазмозерез, ингаляция гелий-кислородными газовыми смесями, системная озонотерапия, которые назначались в остром периоде заболевания.

Эффективность плазмозерезотерапии, как и других методов лечения, оценивалась у больных, находившихся в госпитале одновременно, пациенты были сопоставимы по возрасту и полу.

Оценка влияния дополнительных методов лечения на исход заболевания проводилась в 2-х периодах: до применения и после завершения курса. Изучали показатели синдрома эндогенной интоксикации в зависимости от применяемого метода лечения.

6.1. Плазмаферезотерапия

Плазмаферезотерапия была проведена 37 тяжелым больным с COVID-19 на фоне общепринятого лечения (противовирусная, патогенетическая, симптоматическая и т.д. терапия), позднее 2 пациента из них умерли (5,4 %).

Этот вид терапии применяется для уменьшения интоксикации с целью удаления образовавшихся циркулирующих иммунных комплексов, активированных структур комплемента, различных медиаторов воспаления, в том числе лимфокинов, простагландинов, компонентов разрушенных клеток, токсических и биологически активных веществ.

Плазмаферезотерапия назначалась в остром периоде, примерно на 3–4-й день пребывания в ОРИТ по следующей схеме: в 1-й день удалялось $\frac{1}{2}$ ОЦП и компенсировали введением СЗП; через 24 часа, т.е. через день, остальные $\frac{1}{2}$ ОЦП и повторно вводили СЗП. Схема оказывала клинический

эффект и хорошо переносилась пациентами. Контроль лабораторных анализов и эффективности терапии проводился спустя 24 часа после повторного введения СЗП. В качестве контрольной группы было обследовано 35 тяжелых больных, не получавших плазмаферезотерапию.

В сравниваемых группах до применения плазмафереза уровень ВН и СММ не имел достоверных различий ($p > 0,05$). После завершения сеанса плазмаферезотерапии в опытной группе концентрация ВН и СММ не имела статистически значимых различий со здоровыми в то время, как у пациентов без плазмафереза изучаемый показатель оставался достоверно выше нормы (табл. 25) (рис. 57).

Содержание ВН и СММ эритроцитов у больных было одинаковым в сравниваемых группах до подключения сеансов мембранного плазмафереза. В группе больных, не получавших плазмаферез, исследуемый показатель оставался значительно выше, чем в группе получавших его, где после плазмафереза содержание ВН и СММ эритроцитов пришло в норму (табл. 25) (рис. 58).

Уровень ВН и СММ в моче после сеансов плазмаферезотерапии в опытной группе нормализовался. В группе, не получавшей этот вид терапии содержание ВН и СММ в моче оставалось выше, чем у здоровых (табл. 25) (рис. 59).

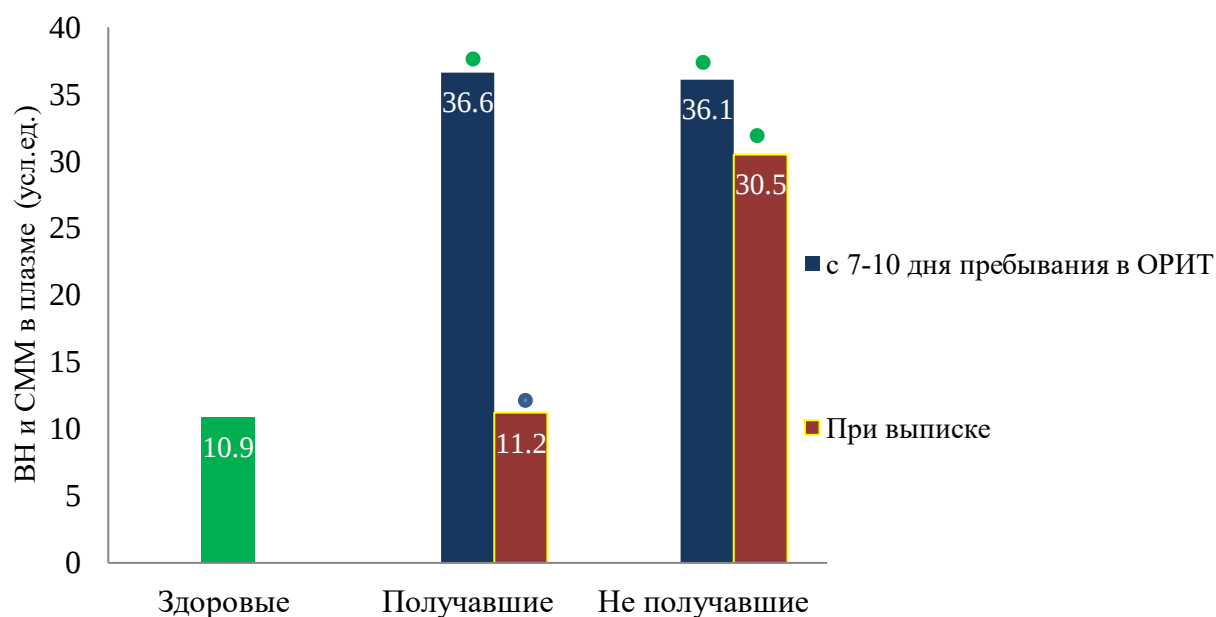
После сеансов плазмафереза больные отмечали улучшение состояния, быстрее улучшились основные лабораторные показатели (наблюдалось снижение СРБ, ИЛ-6, ферритина, лимфоциты в ОАК, фибриноген, Д-димер, нормализовались такие показатели синдрома интоксикации, как ВН и СММ в плазме крови, в эритроцитах и моче).

Содержание олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче также быстрее возвращалось к норме в группе больных, получавших плазмаферезотерапию, по сравнению с группой пациентов, не получавших ее (табл. 26, рис. 60–62).

Таблица 25

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (усл.ед.)

Группа обследов.	Период исследования	n	Плазма крови	Эритроциты	Моча
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	10,9±0,22	19,4±0,23	31,4±0,38
Получавшие плазмаферезотерапию	До сеанса плазмафереза (острый период на 3–4-й день пребывания в ОРИТ)	37	36,6±0,21 p<0,001 p3>0,05	45,6±0,36 p<0,001 p3>0,05	66,3±1,43 p<0,001 p3>0,05
	После сеанса плазмафереза (на 6–7-й день пребывания в ОРИТ)	35	11,2±0,37 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001	20,8±0,95 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001	30,1±0,36 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001
Не получавшие плазмаферезотерапию	Острый период на 3–4-й день пребывания в ОРИТ	35	36,1±0,27 p<0,001	45,2±0,3 p<0,001	65,9±1,13 p<0,001
	На 6–7-й день пребывания в ОРИТ	29	30,5±0,62 p<0,001 p1<0,001	35,7±0,14 p<0,001 p1<0,001	51,8±0,94 p<0,001 p1<0,001



Примечание: здесь и в рис. 57-83:

- - достоверность различий по отношению к здоровым ($p < 0,001$);
- - достоверность различий по отношению к больным контрольной группы ($p < 0,05$)

Рисунок 57. Вещества низкой и средней молекулярной массы в плазме у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (усл.ед.)

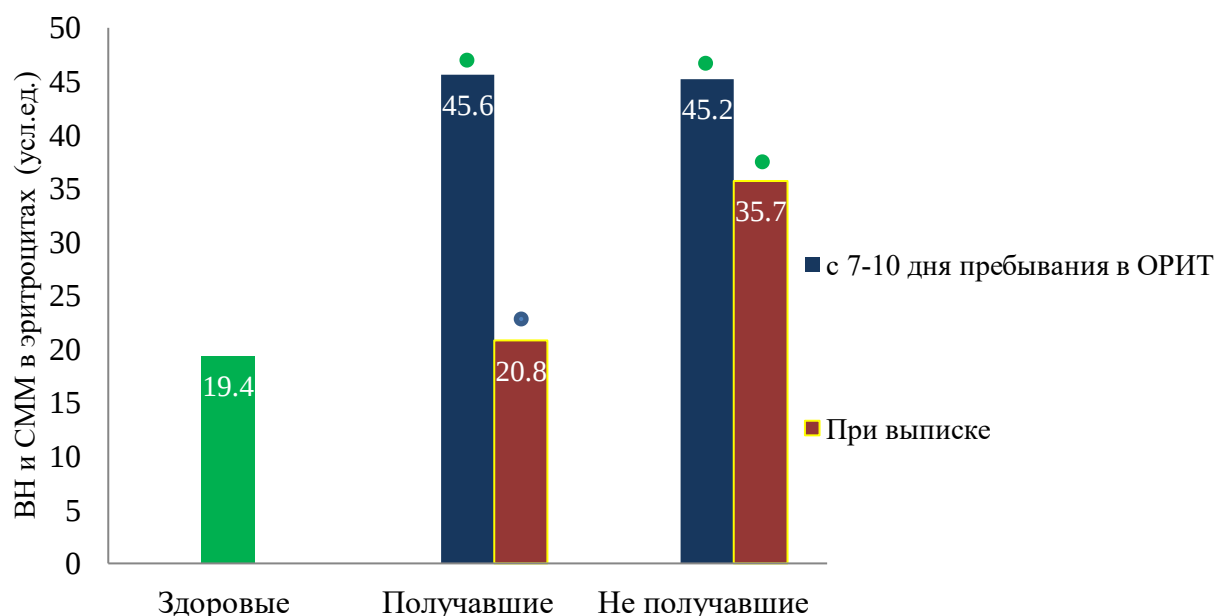


Рисунок 58. Вещества низкой и средней молекулярной массы в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (усл.ед.)

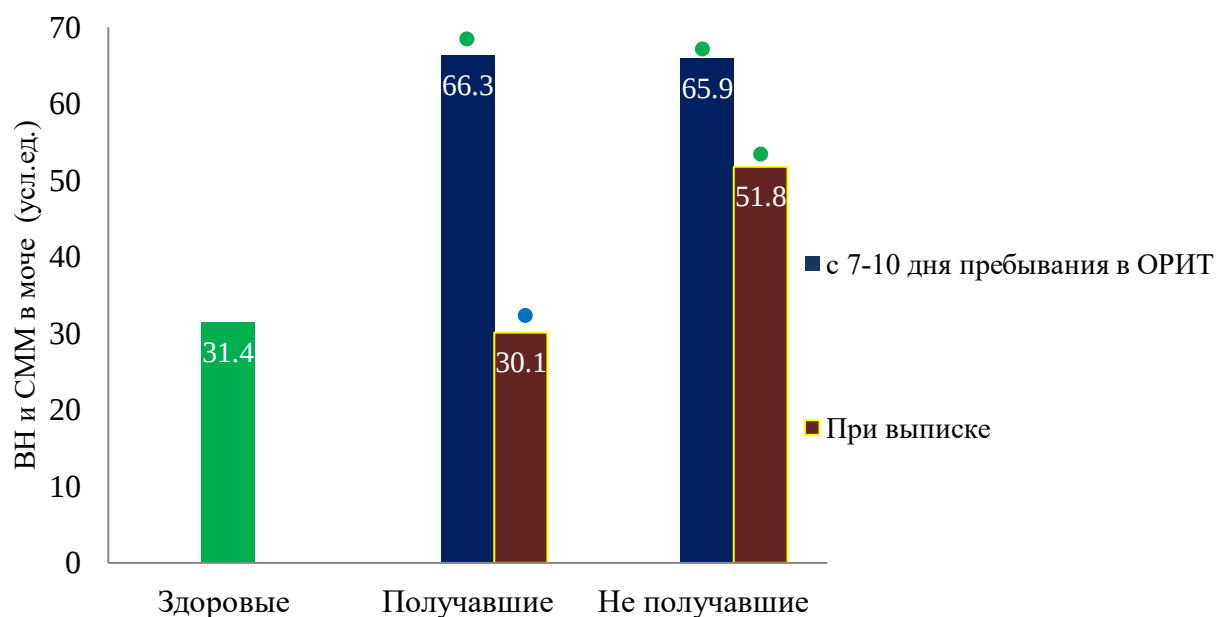


Рисунок 59. Вещества низкой и средней молекулярной массы в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (усл.ед.)

Таблица 26

Содержание олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (г/л)

Группа обследов.	Период исследования	n	Плазма крови	Эритроциты	Моча
			X±m	X±m	X±m
Получавшие плазмаферезотерапию	Здоровые	45	0,35±0,01	0,56±0,02	3,9±0,13
	До сеанса плазмафереза (острый период на 3-4-ый день пребывания в ОРИТ)	37	1,29±0,03 p<0,001 p3>0,05	1,77±0,13 p<0,001 p3>0,05	12,6±0,27 p<0,001 p3>0,05
	После сеанса плазмафереза (на 6-7-ой день пребывания в ОРИТ)	35	0,35±0,06 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001	0,56±0,05 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001	3,9±0,22 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001
Не получавшие	Острый период на 3-4-ый день пребывания в ОРИТ	35	1,28±0,7 p<0,001	1,78±0,05 p<0,001	12,4±0,36 p<0,001

плазмафере зотерапию	На 6-7-ой день пребывания в ОРИТ	29	$1,03 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p1 < 0,001$	$1,62 \pm 0,09$ $p < 0,001$ $p1 < 0,01$	$9,1 \pm 0,33$ $p < 0,001$ $p1 < 0,001$
-------------------------	-------------------------------------	----	--	---	---

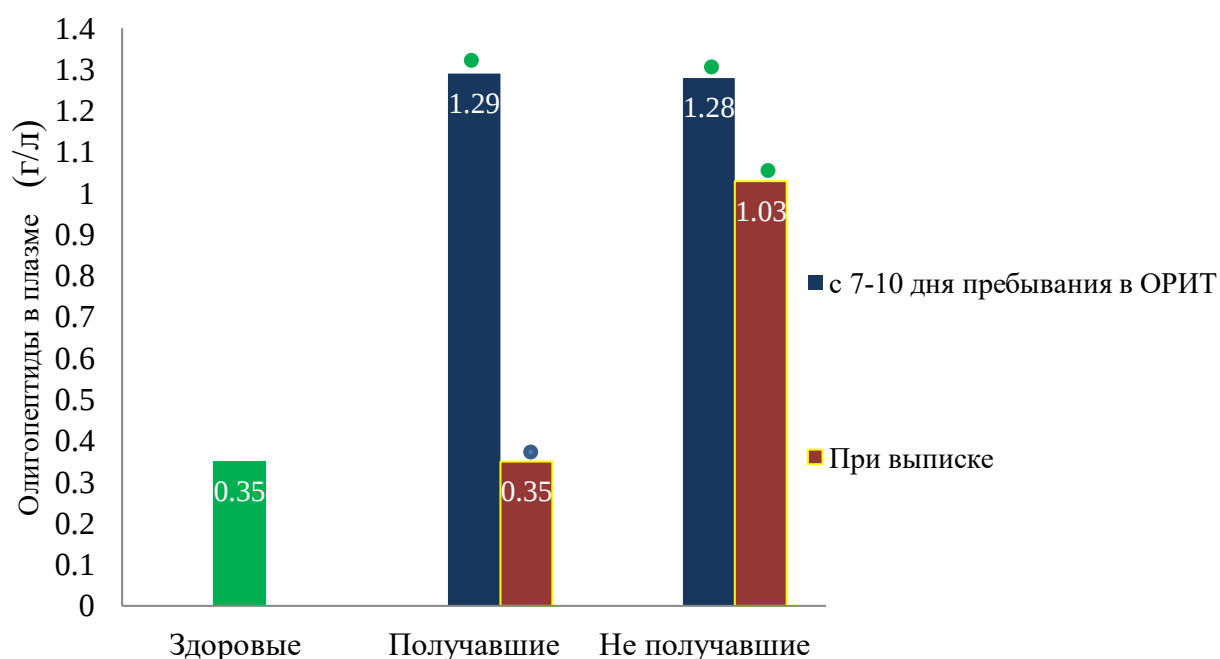


Рисунок 60. Олигопептиды в плазме у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (г/л)

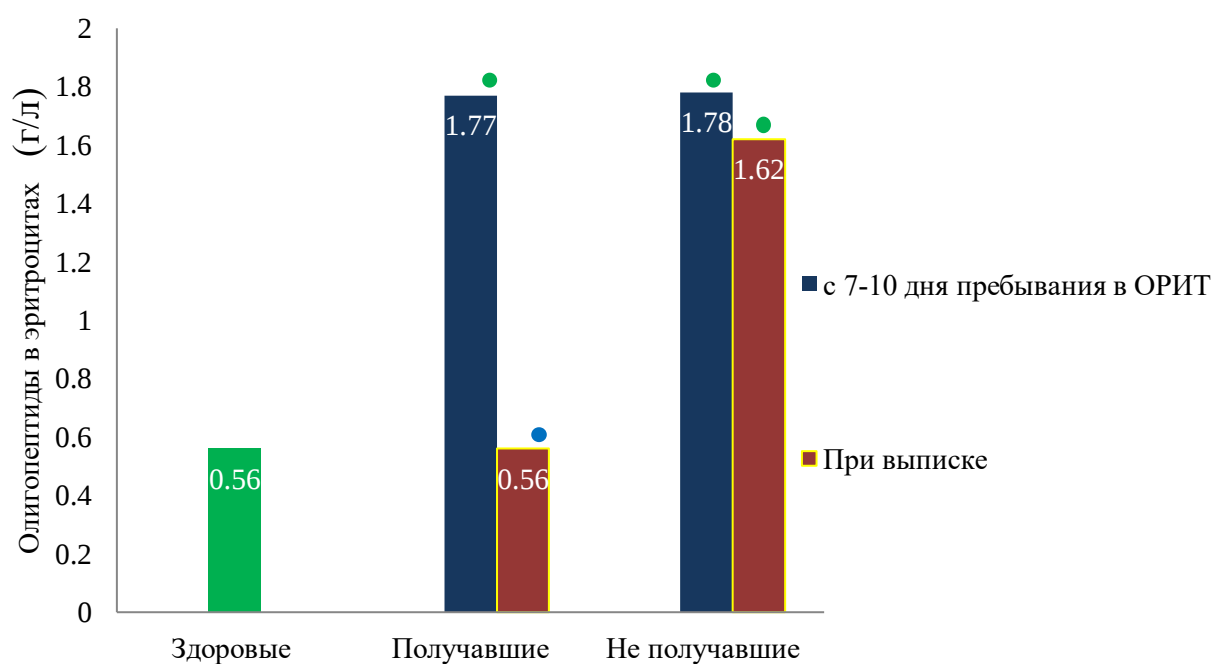


Рисунок 61. Олигопептиды в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (г/л)

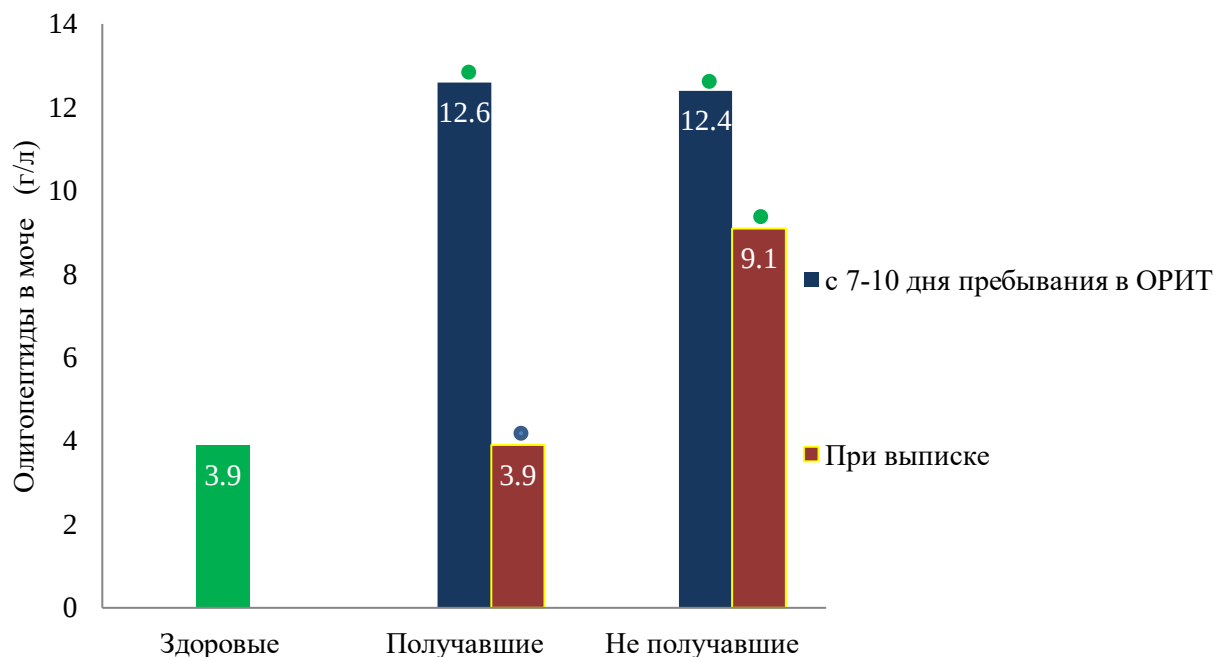


Рисунок 62. Олигопептиды в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмоферезотерапии (г/л)

Для более полной оценки эффективности плазмоферезотерапии у 37 пациентов, получавших данный вид терапии, проводили расчет ИНВ и определяли стадию эндогенной интоксикации.

Так, было установлено, что до проведения сеанса у 5,4 % имелась терминальная стадия, впоследствии они умерли. У остальных 94,6 % больных отмечалась 3 стадия ($K1 - 0,85 \pm 0,19$, $p < 0,001$; $K2 - 0,83 \pm 0,15$, $p < 0,001$; $K3 - 4,15 \pm 0,3$, $p < 0,001$). Индекс ИНВ выше нормальных показателей $- 0,56 \pm 0,08$.

После проведения сеанса плазмафереза степень эндогенной интоксикации эффективно снижалась у 97,1 % больных, и некоторые показатели не имели достоверных отличий со здоровыми ($K1 - 0,55 \pm 0,07$, $p > 0,05$; $K2 - 0,98 \pm 0,11$, $p < 0,05$; $K3 - 4,39 \pm 0,16$, $p < 0,05$). Индекс ИНВ в пределах референсных значений $- 0,37 \pm 0,09$, $p > 0,05$. В группе больных без плазмаферезотерапии показатели оставались достоверно выше.

Таблица 27

Содержание малонового диальдегида, церулоплазмида в крови и каталазы эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии

Группа обследов.	Период исследования	n	МДА (мкмоль/л)	ЦП (мг/л)	Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	1,3±0,06	401±5,4	40,4±1,18
Получавшие плазмафере зотерапию	До сеанса плазмафереза (острый период на 3–4-й день пребывания в ОРИТ)	37	4,65±0,12 p<0,001 p3>0,05	250±5,9 p<0,001 p3>0,05	76,9±1,24 p<0,001 p3>0,05
	После сеанса плазмафереза (на 6–7-й день пребывания в ОРИТ)	35	1,3±0,19 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001	402±1,1 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001	40,2±0,75 p>0,05 p1<0,001 p3<0,001
Не получавшие плазмафере зотерапию	Острый период на 3–4-й день пребывания в ОРИТ	35	4,67±0,18 p<0,001	251±6,7 p<0,001	77,2±1,15 p<0,001
	На 6–7-й день пребывания в ОРИТ	29	3,72±0,25 p<0,001 p1<0,001	293±4,8 p<0,001 p1<0,001	65,3±1,87 p<0,001 p1 <0,001

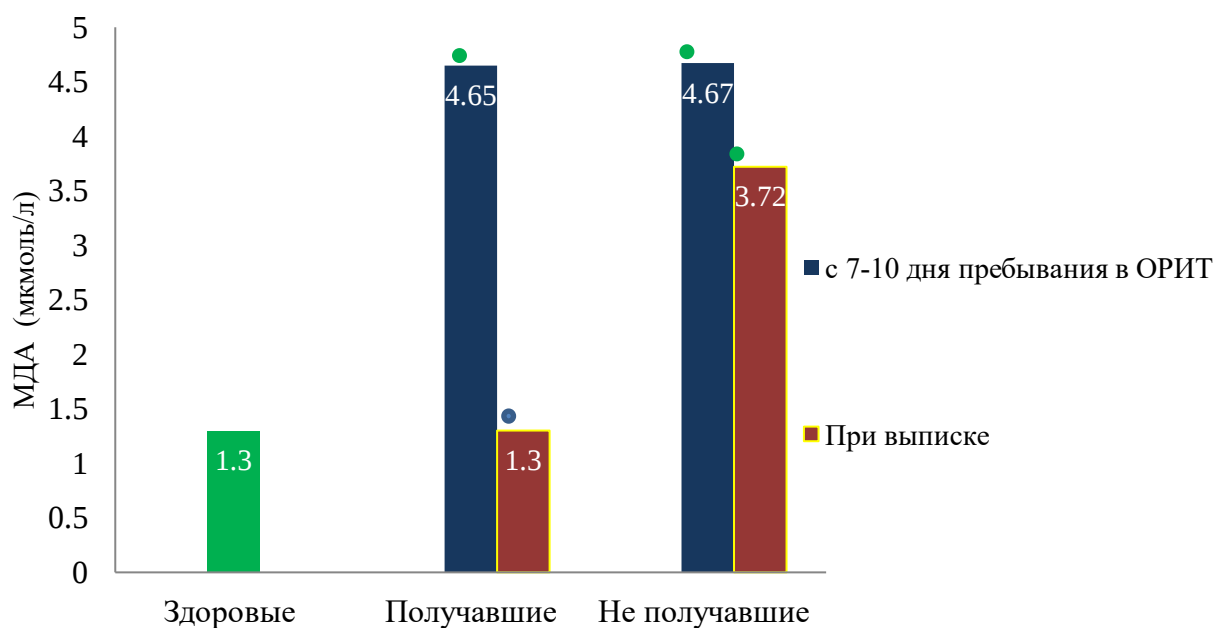


Рисунок 63. Малонового диальдегида у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (μмоль/л)

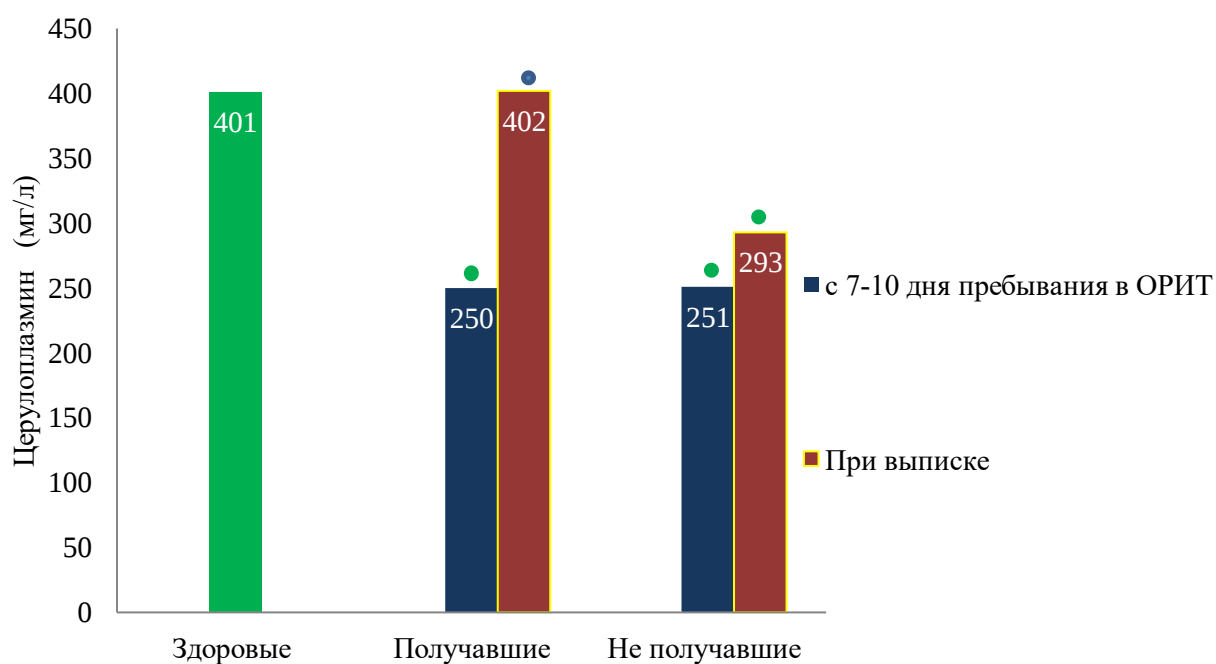


Рисунок 64. Уровень церулоплазмينا у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (мг/л)

Изучали состояние ПОЛ у больных в группах больных в зависимости от проведения плазмоферезотерапии.

Содержание МДА в плазме крови в группе больных, получавших этот вид терапии, снижался после сеанса до нормальных показателей, а в группе, не получавших плазмоферез, уровень МДА оставался еще высоким в этом периоде (табл. 27) (рис. 63).

Уровень антиоксидантного фермента церулоплазмина в группе получавших плазмоферез в среднем также нормализовался после сеанса. В группе сравнения уровень ЦП в этот период не приходил к норме (табл. 27) (рис. 64).

После сеанса плазмоферезотерапии в группе больных, получавших это лечение, каталаза эритроцитов снижалась в среднем до нормальных показателей, а в группе больных без сеансов плазмофереза показатель оставался повышенным ($p < 0,001$ и $p_3 < 0,001$) (табл. 27) (рис. 65).

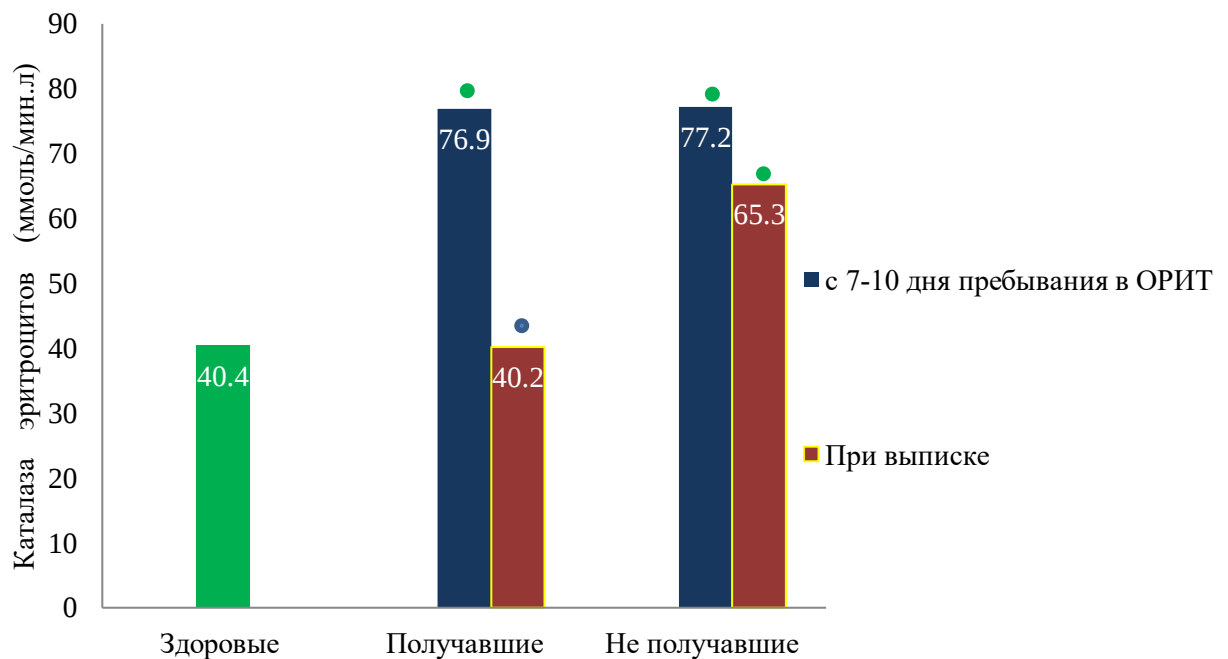


Рисунок 65. Каталаза эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения плазмаферезотерапии (ммоль/мин.л)

Таким образом, у пациентов, получавших плазмаферез полностью нормализовались уровни вещества низкой и средней молекулярной массы, олигопептиды в исследуемых биологических средах организма, а также малоновый диальдегид, церулоплазмин и каталаза эритроцитов по сравнению

с больными, не получавшими этот вид терапии. В группе, получавших плазмаферез в дальнейшем умерло 2 человека (5,4%), а в группе больных, не получавших его – 6 человек (17,1 %). Итак, проведенное исследование подтвердило эффективность применения в комплексной терапии плазмоферезотерапии у тяжелых больных COVID-19, так как этот вид детоксикации показал хороший терапевтический эффект, более раннюю нормализацию рутинных анализов и изученных показателей эндогенной интоксикации.

6.2. Гелиокстерapia

40 тяжелым реанимационным пациентам с COVID-19 с целью снижения оксидантного стресса и уменьшения повреждения легочной ткани применяли другой метод терапии: назначалась гелиокстерapia (табл. 28–30).

Таблица 28

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерapiи (усл.ед.)

Группа обследов.	Период исслед.	n	Плазма крови	Эритроциты	Моча
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	10,9±0,22	19,4±0,23	31,4±0,38
Получавшие гелиокс	До гелиокса (с 7-10 дня пребывания в ОРИТ)	40	37,8±0,13 p<0,001 p3>0,05	44,3±0,21 p<0,001 p3>0,05	65,2±0,23 p<0,001 p3>0,05
	После гелиокса (при выписке)	37	17,4±0,25 p<0,001 p1<0,001 p3<0,001	29,5±0,17 p<0,01 p1<0,001 p3<0,001	39,6±0,27 p<0,001 p1<0,001 p3<0,001
Не получавшие гелиокс	С 7-10 дня пребывания в ОРИТ	41	37,2±0,34 p<0,001	44,8±0,38 p<0,001	65,1±2,66 p<0,001
	При выписке	34	30,5±0,52 p<0,001 p1<0,01	36,1±0,23 p<0,001 p1<0,01	50,2±2,53 p<0,001 p1<0,001

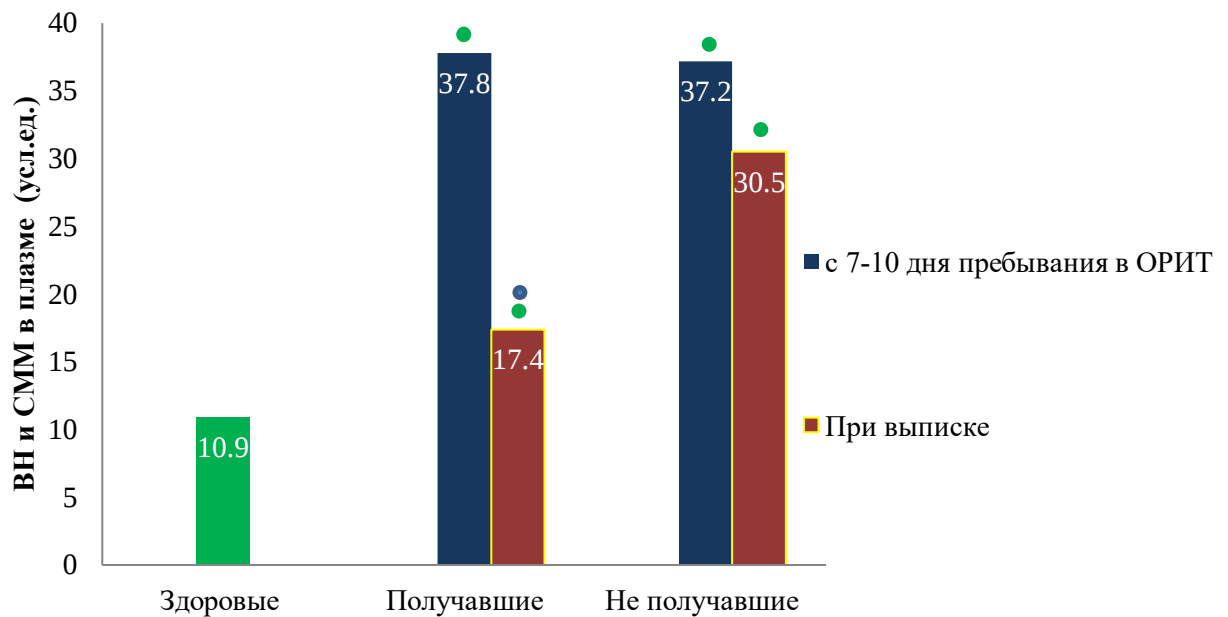


Рисунок 66. Вещества низкой и средней молекулярной массы в плазме у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии (усл.ед.)

Процедура ингаляции подогретой кислородно-гелиевой газовой смесью (КГС) назначалась 1 раз в день длительностью от 3 до 5 дней, по завершении контролировались исследуемые показатели. Эту терапию начинали больным на 7–10 день пребывания в ОРИТ при температуре до 37,5°C.

Концентрации ВН и СММ в плазме крови у пациентов с тяжелой формой COVID-19 были значительно повышены до подключения гелиокса. При дальнейшем применении этого вида терапии в группе с инсуффляциями наблюдалось достоверное снижение изучаемого показателя по сравнению с группой без гелиокса (табл. 28) (рис. 66).

Гелиокстерапия способствовала быстреей нормализации уровня ВН и СММ в эритроцитах и мочи в группе, получавшей ее по сравнению с группой, не получавшей (табл. 28) (рис. 67, 68).

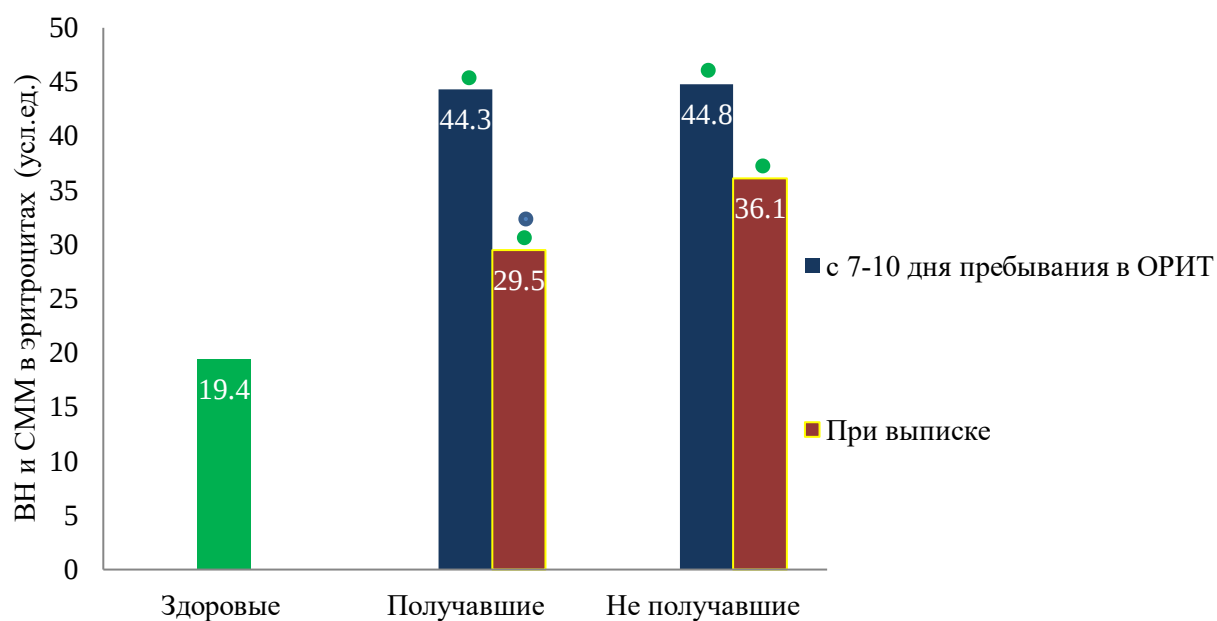


Рисунок 67. Вещества низкой и средней молекулярной массы в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии (усл.ед.)

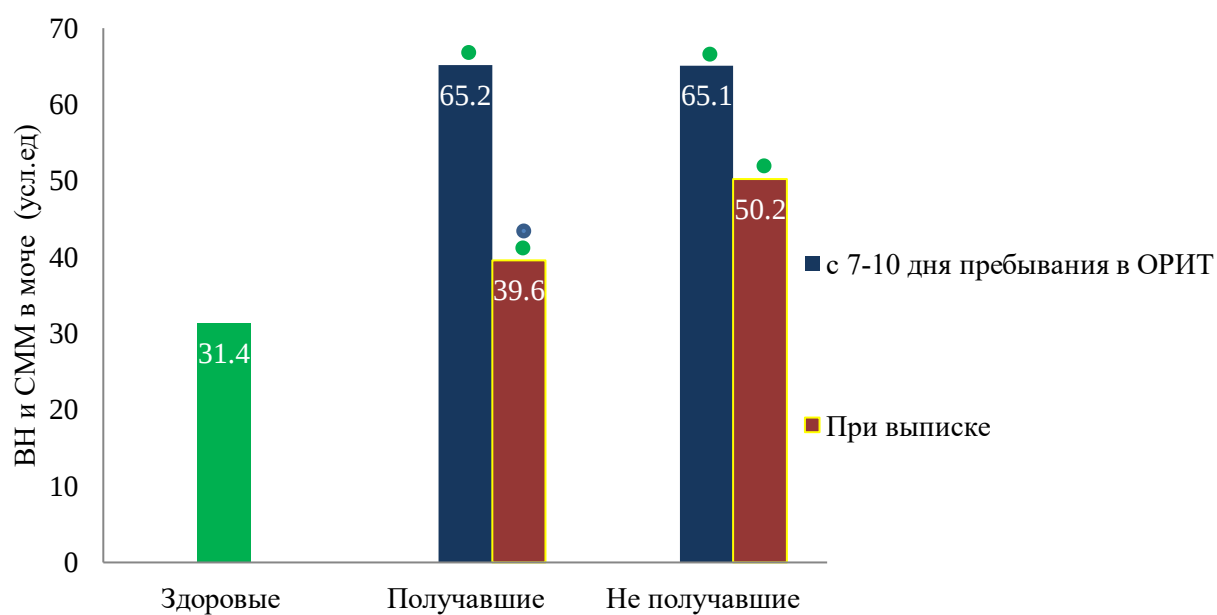


Рисунок 68. Вещества низкой и средней молекулярной массы в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии (усл.ед.)

По завершении курса гелиокстерапии уровень ОП во всех исследованных жидкостях организма у больных опытной группы снижался, чем в контрольной.

В результате у больных после получения курса этой терапии содержание ОП в плазме крови снижалось в 2,2 раза и у части больных нормализовалось в то время, как у больных на стандартной терапии показатель почти не отличался от своего предыдущего периода (табл. 29, рис. 69).

Уровень ОП эритроцитов и мочи был достоверно повышен в обеих группах исследования до лечения (табл. 29, рис. 70, 71). На фоне подключения гелиокстерапии в опытной группе изучаемый показатель снижался и в среднем был ниже, чем в группе больных без ингаляции.

Таблица 29

Содержание олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче
у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения
гелиокстерапии (г/л)

Группа обследов.	Период исследования	n	Плазма крови	Эритро- циты	Моча
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	0,35±0,01	0,56±0,02	3,9±0,13
Получавшие гелиокс	До гелиокса (с 7-10 дня пребывания в ОРИТ)	40	1,27±0,06 p<0,001 p3>0,05	1,77±0,03 p<0,001 p3>0,05	12,6±0,55 p<0,001 p3>0,05
	После гелиокса (при выписке)	37	0,59±0,17 p<0,01 p1<0,001 p3<0,001	0,98±0,16 p<0,001 p1<0,001 p3<0,001	8,1±0,43 p<0,001 p1<0,001 p3<0,001
Не получавшие гелиокс	С 7-10 дня пребывания в ОРИТ	41	1,29±0,05 p<0,001	1,76±0,01 p<0,001	12,5±0,28 p<0,001
	При выписке	34	0,95±0,03 p<0,001 p1<0,01	1,31±0,15 p<0,001 p1<0,001	9,6±0,37 p<0,001 p1<0,01

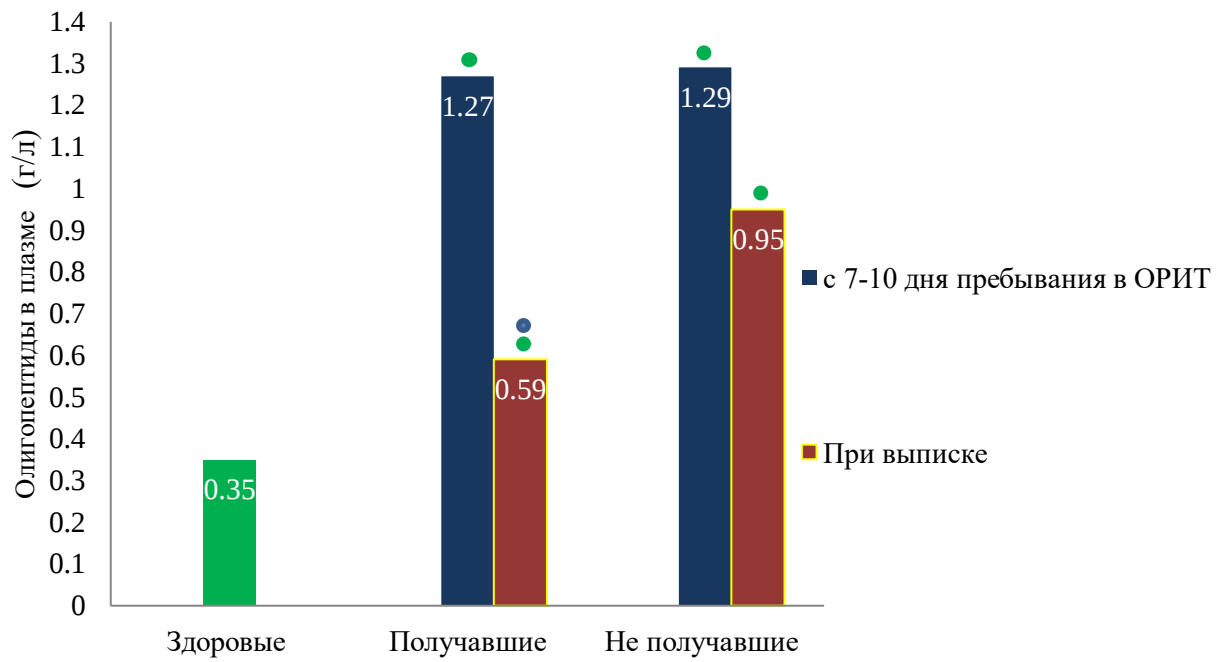


Рисунок 69. Олигопептиды в плазме крови у больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии (г/л)

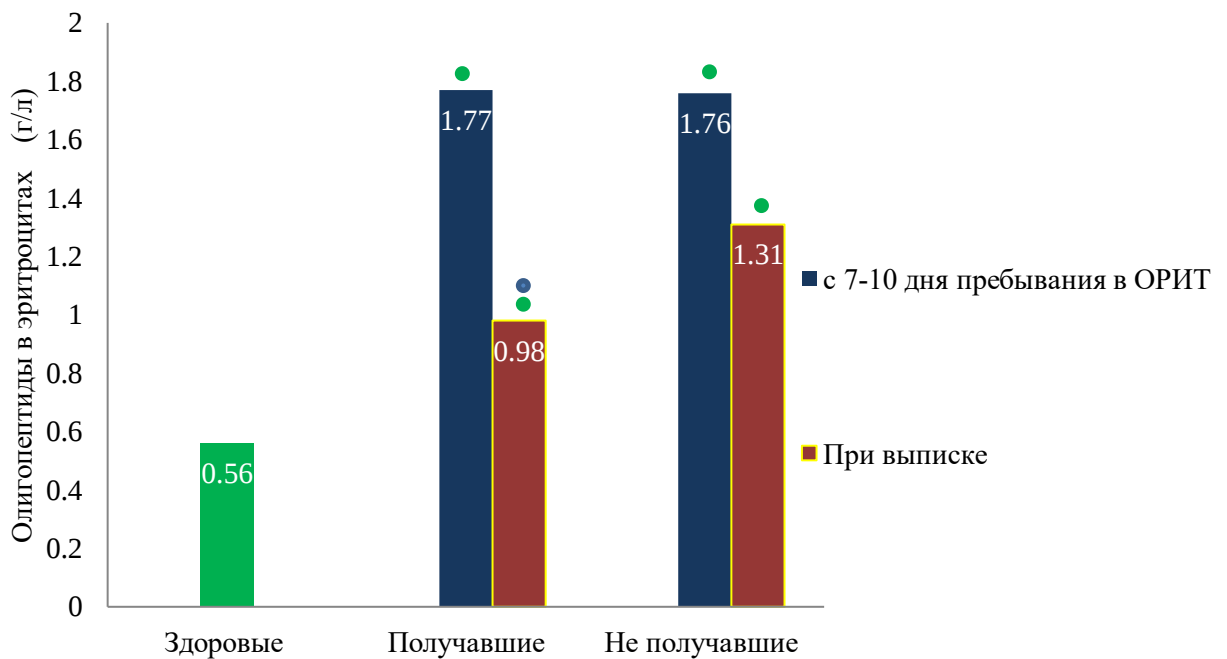


Рисунок 70. Олигопептиды в эритроцитах у больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии (г/л)

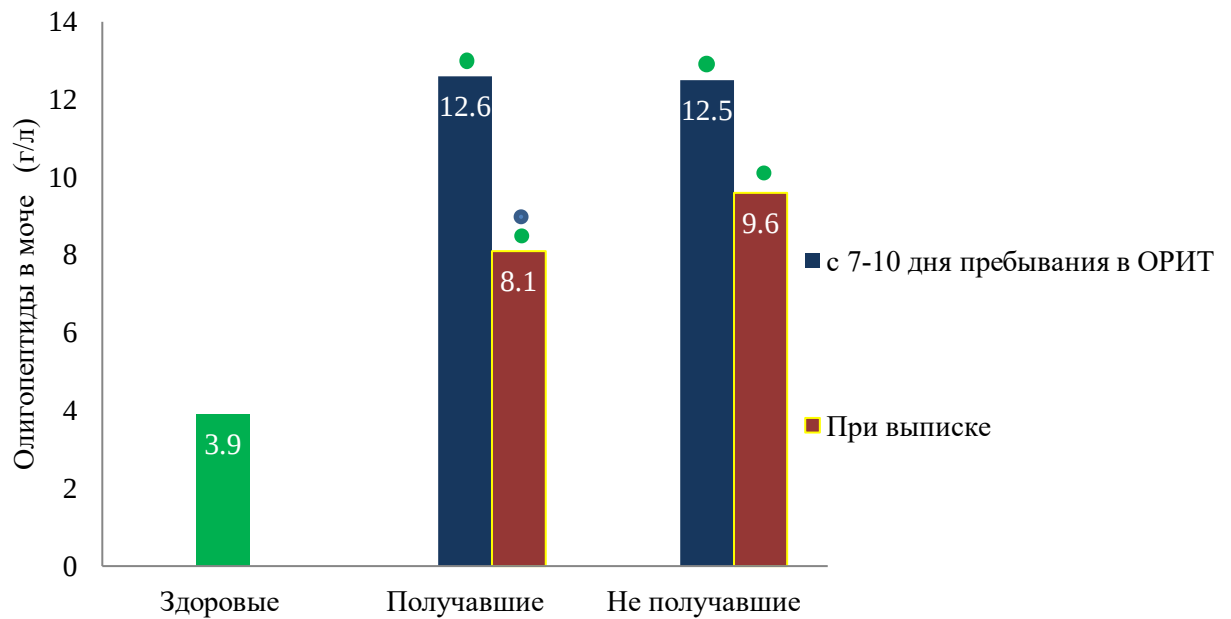


Рисунок 71. Олигопептиды в моче у больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии (г/л)

У пациентов вычислялись коэффициенты эндогенной интоксикации и проводился расчет ИНВ. У 7,5 % больных наблюдалась 4 терминальная стадия. У 92,5 % больных отмечалась 3 стадия ($K1 - 0,86 \pm 0,12$, $p < 0,001$; $K2 - 0,81 \pm 0,13$, $p < 0,001$; $K3 - 4,09 \pm 0,3$, $p < 0,001$). Индекс ИНВ выше нормальных показателей – $0,57 \pm 0,11$.

После курса ингаляции кислородно-гелиевой смеси у 21,6 % больных сохранялась 3 стадия эндогенной интоксикации. Эффективно снижалась до 2 степени у 78,4 % больных ($K1 - 0,61 \pm 0,05$, $p < 0,05$; $K2 - 0,89 \pm 0,14$, $p < 0,01$; $K3 - 5,1 \pm 0,17$, $p < 0,01$). Индекс ИНВ снижается, но не успевает полностью нормализоваться – $0,43 \pm 0,06$. При этом у больных, не получавших курс гелиокстерапии, коэффициенты эндогенной интоксикации сохранялись и указывали на 3 стадию.

Изучали влияние курса ингаляций термическим гелиоксом на показатели состояния процессов ПОЛ. Было обнаружено снижение уровня МДА в конце курса лечения в группе больных с гелиоксом, при этом уровень МДА все еще не достигал нормы здоровых (табл. 30) (рис. 72).

Таблица 30

Содержание малонового диальдегида, церулоплазмينا в крови и каталазы эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокстерапии

Группа обследов.	Период исследования	n	МДА (мкмоль/л)	ЦП (мг/л)	Каталаза эритроцитов (ммоль/мин.л)
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	1,3±0,06	401±5,4	40,4±1,18
Получавшие гелиокс	До гелиокса (с 7–10 дня пребывания в ОРИТ)	40	4,65±1,44 p<0,001 p3>0,05	249±6,4 p<0,001 p3>0,05	78,1±3,7 p<0,001 p3>0,05
	После гелиокса (при выписке)	37	2,9±0,34 p<0,001 p1<0,001 p3<0,01	340±2,2 p<0,001 p1<0,001 p3<0,001	55,2±1,64 p<0,01 p1<0,001 p3<0,001
Не получавшие гелиокс	С 7–10 дня пребывания в ОРИТ	41	4,7±1,84 p<0,001	250±5,1 p<0,001	77,9±1,4 p<0,001
	При выписке	34	3,65±0,16 p<0,001 p1<0,001	292±5,3 p<0,001 p1<0,001	68,2±1,57 p<0,001 p1<0,001

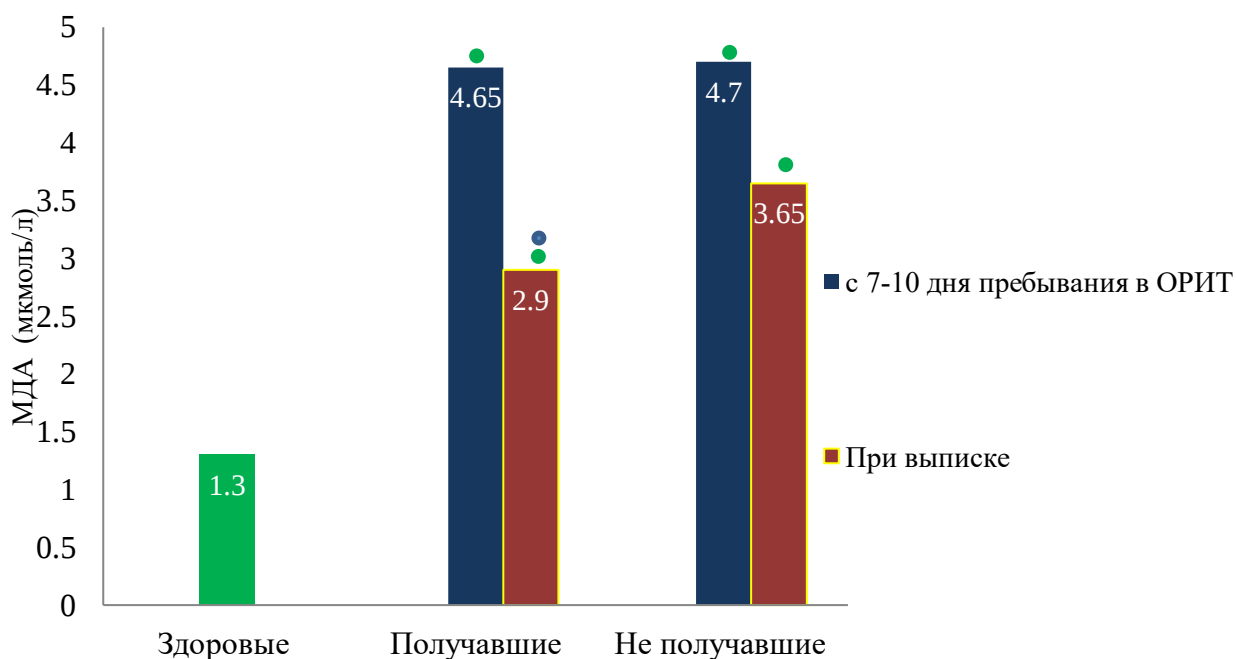


Рисунок 72. Уровень МДА у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокса (мкмоль/л)

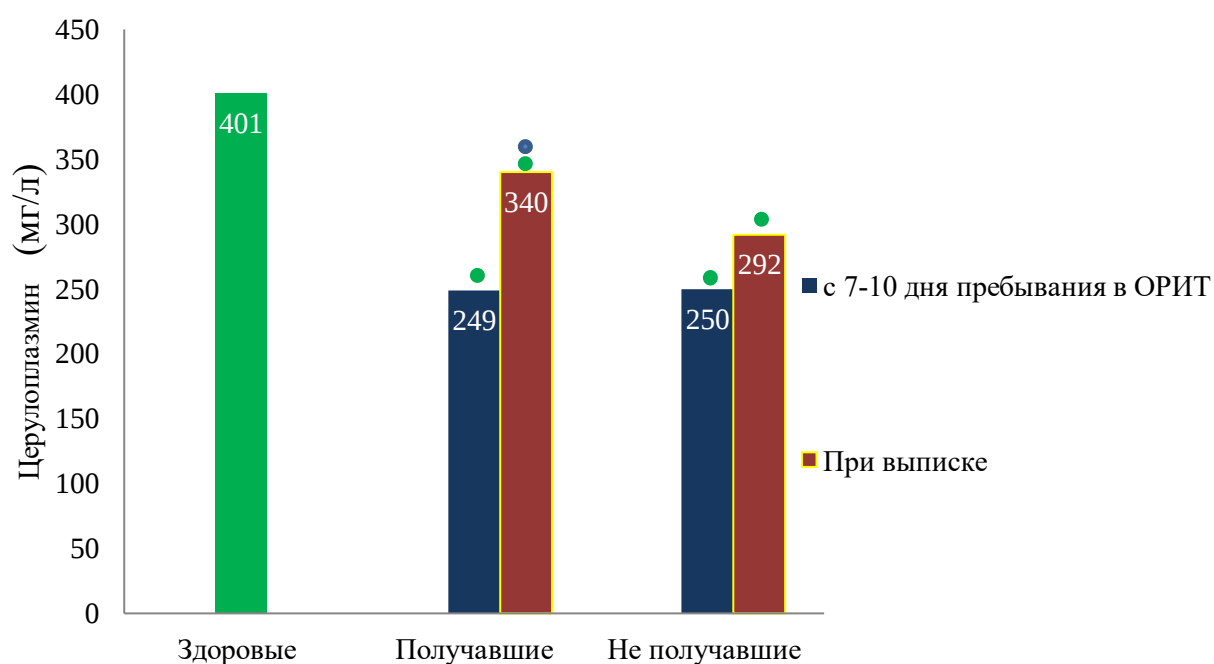


Рисунок 73. Уровень ЦП у тяжелых больных с COVID-19 в зависимости от применения гелиокса (мг/л)

Уровень ЦП до назначения подогретого гелиокса не имел достоверных различий в группах исследования (табл. 30) (рис. 73). По завершении курса

ингаляции газовой смесью уровень ЦП увеличивался, однако все же не достигал нормы здоровых. В группе больных без гелиокса исследуемый показатель оставался достоверно ниже, чем в опытной, отражая недостаточность антиоксидантной системы защиты организма при SARS-CoV-2.

К концу курса ингаляции в опытной группе каталаза эритроцитов снижалась по сравнению с группой больных без ингаляции, в которой изучаемый показатель достоверно оставался больше (табл. 30) (рис. 74). У части больных на фоне ингаляции КГС при выписке из стационара каталаза эритроцитов нормализовалась.

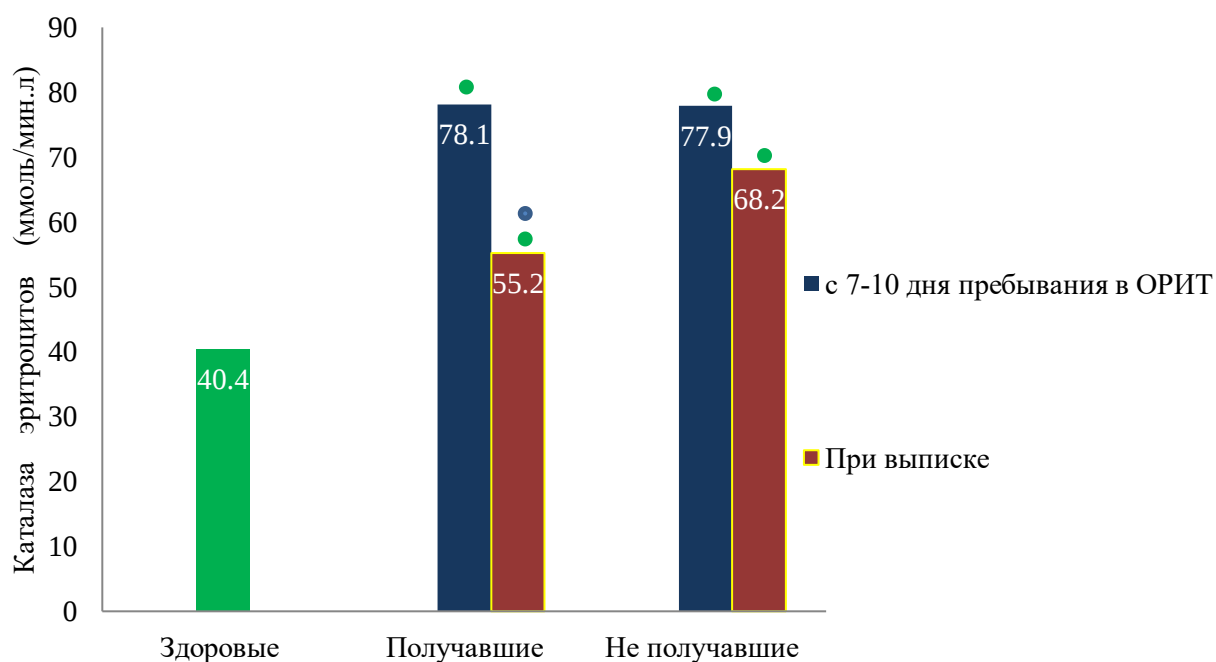


Рисунок 74. Каталаза эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения гелиокса (ммоль/мин.л)

Таким образом, из 40 больных, получавших ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями, 37 (92,5 %) выжили, 3 (7,5 %) умерли. В контрольной группе без терапии КГС был 41 пациент, 34 из которых (82,9 %) выжили, 7 (17,1 %) умерли. У пациентов, получавших ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями быстрее нормализовались изучаемые

показатели ВН и СММ и ОП, МДА, ЦП и каталаза эритроцитов по сравнению с больными, не получавшими этот вид терапии. Таким образом, у больных, получавших ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями, наблюдалось более быстрое улучшение состояния, снижение интенсивности симптоматики. Изученные показатели синдрома эндогенной интоксикации нормализовались в более ранние сроки.

6.3. Системная озонотерапия

Следующий метод лечения, на фоне которого были изучены показатели синдрома эндогенной интоксикации – это системная озонотерапия, эффективность которой была исследована у 38 тяжелых больных с COVID-19.

Системная озонотерапия назначалась длительностью от 3 до 5 дней у пациентов с температурой тела менее 37,5°C, контроль изучаемых показателей проводился по завершении курса.

Системная озонотерапия проводилась после предварительной защиты флакона чехлом, далее осуществлялась инфузия озонированного раствора в периферическую вену со скоростью 7–10 мл/минуту. Процедура проводилась больным в первой половине дня под контролем исследователя, измерялась пульсоксиметрия до и после озонотерапии.

Системная озонотерапия давала менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с другими методами, применявшимися у больных с тяжелой формой COVID-19. Не было выявлено существенной разницы в течении заболевания и изученных показателях в группах больных в зависимости от применения этого вида терапии.

До начала курса системной озонотерапии в группах исследования содержание ВН и СММ в плазме крови, эритроцитах и моче находилось на одном уровне, и достоверной разницы между ними не было ($p > 0,05$) (табл. 31). После курса системной озонотерапии содержание ВН и СММ плазмы

крови остается повышенным в обеих группах, но у больных, получивших курс системной озонотерапии, изучаемый показатель достоверно ниже, чем у больных без озонотерапии (рис. 75).

Концентрация ВН и СММ эритроцитов на фоне применения системной озонотерапии оставалась повышенной по отношению к здоровым, но достоверно меньше, чем в группе больных, где системная озонотерапия не применялась (табл. 31) (рис. 76).

После проведения системной озонотерапии содержание ВН и СММ в моче достоверно в среднем в обеих группах исследования не нормализовалось. При этом изучаемый показатель был достоверно меньше в группе больных с применением лечебного озона по сравнению с группой, находившейся только на стандартной схеме лечения без применения озонотерапии ($p < 0,001$) (табл. 31) (рис. 77).

Таблица 31

Содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови, эритроцитах и моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (усл.ед.)

Группа обследов.	Период исслед.	n	Плазма крови	Эритроциты	Моча
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	10,9±0,22	19,4±0,23	31,4±0,38
Получавшие О ₃	До озонотерапии (с 7-10 дня пребывания в ОРИТ)	39	37,5±0,06 p<0,001 p3>0,05	44,5±0,06 p<0,001 p3>0,05	65,7±0,19 p<0,001 p3>0,05
	После озонотерапии (при выписке)	34	22,4±0,18 p<0,001 p1<0,001 p3<0,001	31,8±0,15 p<0,001 p1<0,001 p3<0,01	44,2±0,76 p<0,001 p1<0,001 p3<0,05
Не получавшие О ₃	С 7-10 дня пребывания в ОРИТ	40	37,2±0,33 p<0,001	44,3±0,17 p<0,001	65,4±0,32 p<0,001
	При выписке	33	33,1±0,5 p<0,001 p1<0,05	39,8±0,23 p<0,001 p1<0,01	49,1±2,62 p<0,001 p1<0,001

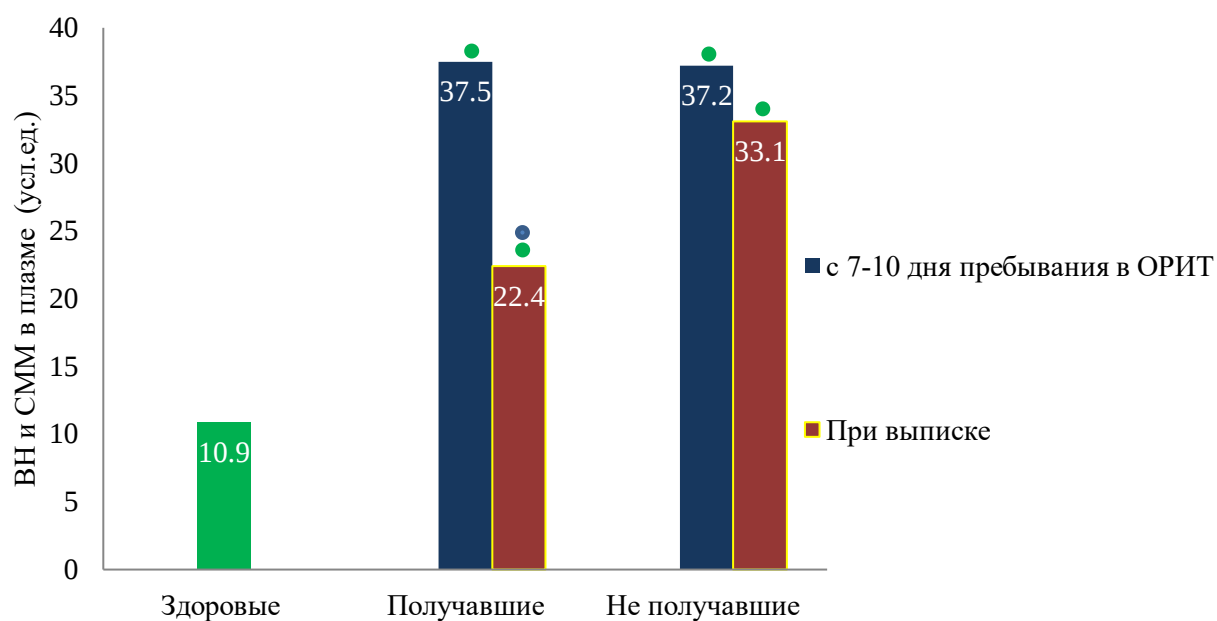


Рисунок 75. Вещества низкой и средней молекулярной массы в плазме крови у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения системной озонотерапии (усл.ед.)

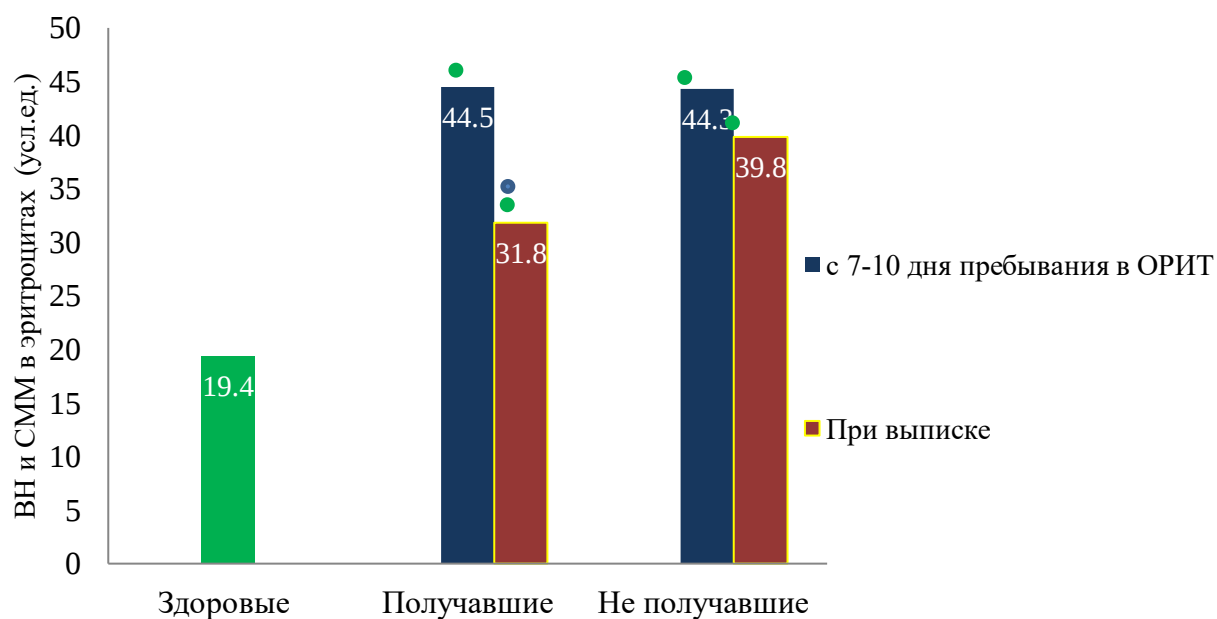


Рис. 76. Вещества низкой и средней молекулярной массы в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения системной озонотерапии (усл.ед.)

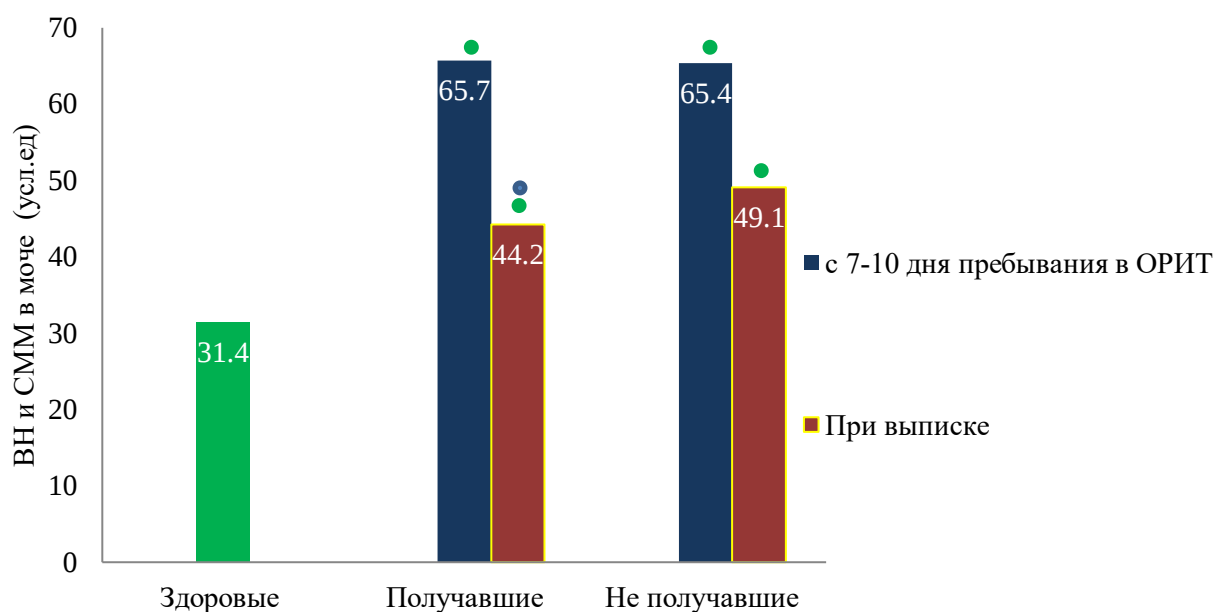


Рисунок 77. Вещества низкой и средней молекулярной массы в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения системной озонотерапии (усл.ед.)

Таблица 32

Содержание олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения системной озонотерапии (г/л)

Группа обследов.	Период исследования	n	Плазма крови	Эритроциты	Моча
			X±m	X±m	X±m
Получавшие O ₃	Здоровые	45	0,35±0,01	0,56±0,02	3,9±0,13
	До озонотерапии (с 7-10 дня пребывания в ОРИТ)	39	1,28±0,01 p<0,001 p3>0,05	1,78±0,03 p<0,001 p3>0,05	12,6±0,54 p<0,001 p3>0,05
	После озонотерапии (при выписке)	34	0,79±0,8 p<0,001 p1<0,01 p3<0,01	1,06±0,15 p<0,001 p1<0,01 p3<0,01	8,9±0,73 p<0,001 p1<0,001 p3<0,05
Не получавшие O ₃	С 7-10 дня пребывания в ОРИТ	40	1,27±0,04 p<0,001	1,77±0,01 p<0,001	12,1±0,34 p<0,001
	При выписке	33	0,98±0,02 p<0,001 p1<0,01	1,43±0,02 p<0,001 p1<0,01	9,8±0,41 p<0,001 p1<0,01

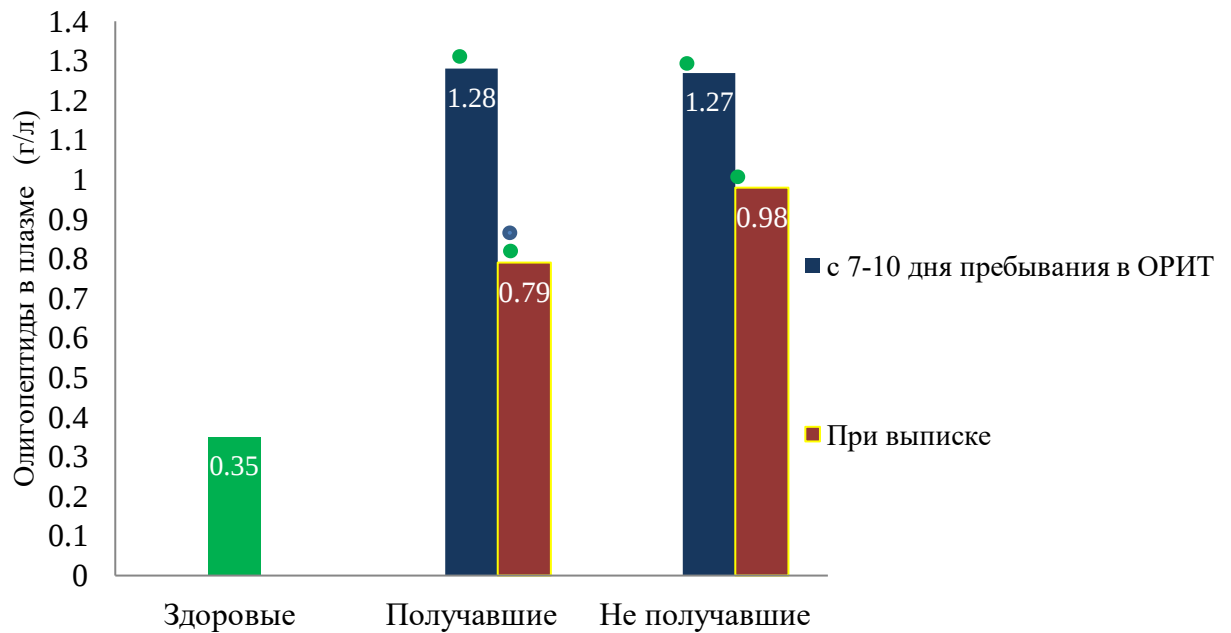


Рисунок 78. Олигопептиды в плазме крови у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (г/л)

До начала курса системной озонотерапии в группах исследования содержание ОП в плазме, эритроцитах и моче находилось на одном уровне, и достоверной разницы между ними не было ($p > 0,05$) (рис.78) (табл. 32).

У получивших курс системной озонотерапии, изученные показатели по окончании этой терапии оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе (табл. 32) (рис. 79, 80). По завершении курса лечения озоном было установлено, что уровень ОП еще не нормализовался, но в опытной группе с озонотерапией в среднем был меньше ($p < 0,01$), чем в группе больных, не получавших ее. Это подтверждает наше предположение об эффективности озонотерапии и положительном влиянии на синдром эндогенной интоксикации.

Содержание ОП в моче достоверно было меньше в группе больных, где применялась системная озонотерапия ($p < 0,001$). В группе больных, находившихся только на стандартной схеме лечения без озона, содержание ОП оставалось достоверно больше, чем в опытной группе (табл. 32) (рис. 80).

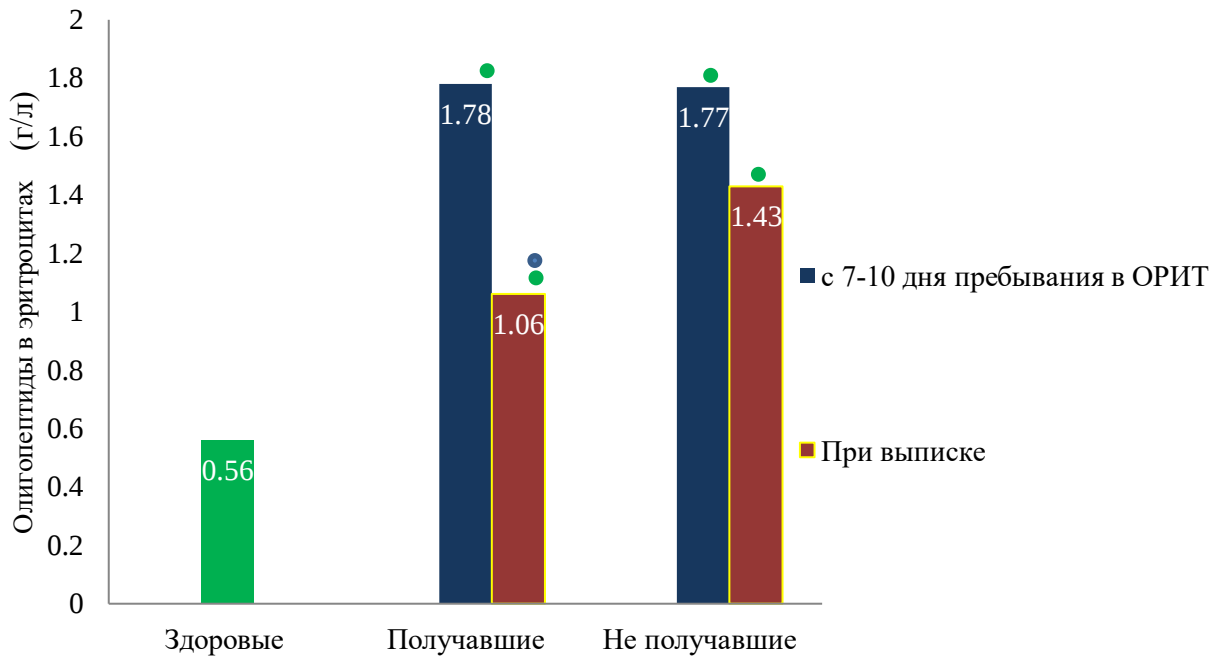


Рисунок 79. Олигопептиды в эритроцитах у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (г/л)

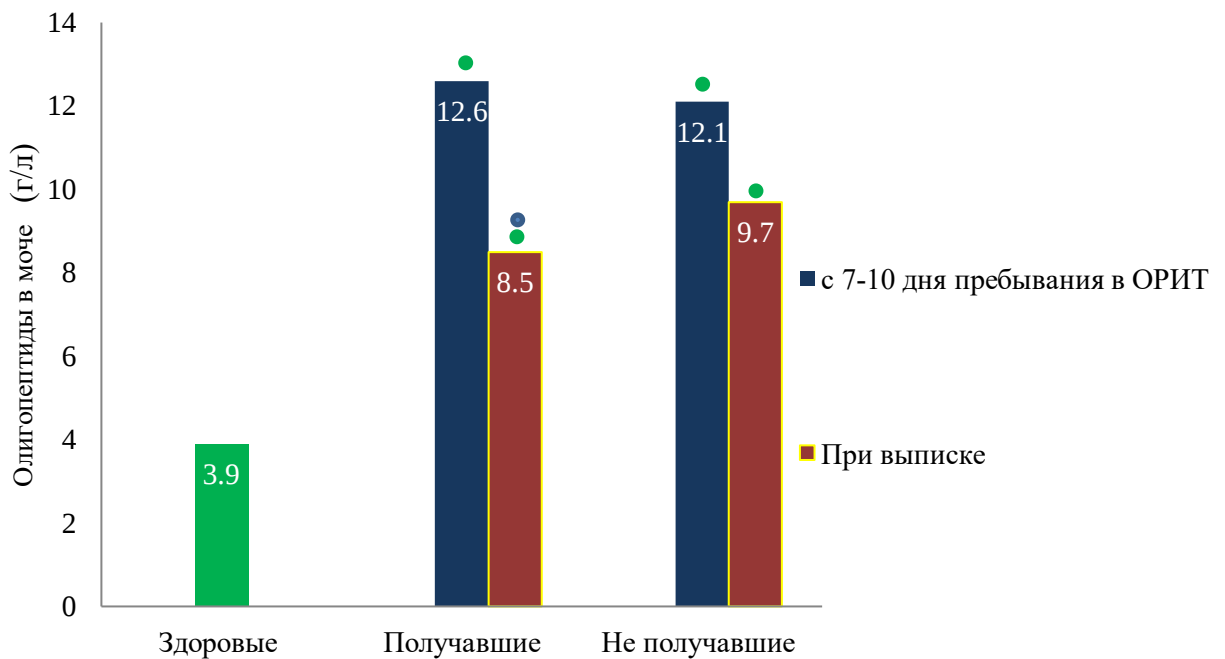


Рисунок 80. Олигопептиды в моче у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (г/л)

До проведения курса системной озонотерапии у больных в обеих группах сравнения наблюдалась 3 стадия эндогенной интоксикации. На фоне ее проведения у части некоторых больных выявлялось снижение

выраженности интоксикации, но в среднем она оставалась на этом же уровне ($K1 - 0,73 \pm 0,5$, $P < 0,001$; $K2 - 0,81 \pm 0,4$, $P < 0,001$; $K3 - 4,79 \pm 0,6$, $P < 0,001$). Индекс ИНВ остается выше показателя у здоровых – $0,52 \pm 0,04$. При этом у больных, получавших озонотерапию, показатели были ниже по сравнению с больными, не получавшими курс системной озонотерапии.

Таблица 33

Содержание малонового диальдегида, церулоплазмина и каталазы эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения системной озонотерапии

Группа обследов.	Период исслед.	n	МДА (мкмоль/ л)	ЦП (мг/л)	Каталаза эритроци тов (ммоль/ мин.л)
			X±m	X±m	X±m
	Здоровые	45	1,3±0,06	401±5,4	40,4±1,18
Получавшие О ₃	До озонотерапии (с 7-10 дня пребывания в ОРИТ)	39	4,65±0,78 P<0,001 P3>0,05	254±9,6 P<0,001 P3>0,05	78,2±2,25 P<0,001 P3>0,05
	После озонотерапии (при выписке)	34	2,97±0,46 P<0,001 P1<0,001 P3<0,001	327±4,1 P<0,001 P1<0,001 P3<0,05	58,1±1,28 P<0,001 P1<0,001 P3<0,001
Не получавшие О ₃	С 7-10 дня пребывания в ОРИТ	40	4,69±0,74 P<0,001	255±7,0 P<0,001	77,3±1,29 P<0,001
	При выписке	33	3,57±0,14 P<0,001 P1<0,001	293±3,6 P<0,001 P1<0,001	69,4±1,79 P<0,001 P1<0,001

Было обнаружено влияние системной озонотерапии на показатели состояния системы ПОЛ. Так, после завершения курса системной озонотерапии наблюдалось снижение содержания МДА в плазме крови, более выраженное у больных, получавших озонотерапию без нормализации показателя (табл. 33) (рис. 81).

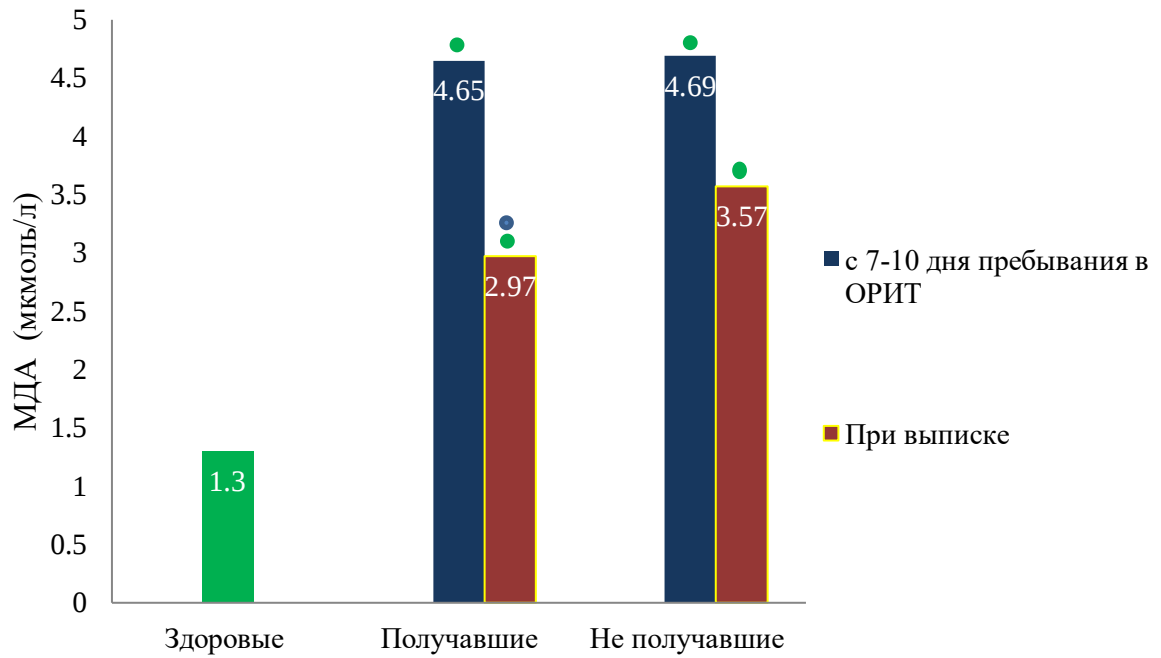


Рисунок 81. Малонового диальдегида у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (мкмоль/л)

Уровень ЦП был сниженным относительно здоровых в обеих группах исследования до курса системной озонотерапии (табл. 33) (рис. 82). По завершении курса лечения озоном уровень ЦП повышался и оказывался больше по значению, чем в группе больных без применения озонотерапии. Подобный эффект восстановления уровня антиоксиданта ЦП наблюдался и при применении гелиокстерапии.

У больных, получавших озонотерапию, уровень каталазы эритроцитов в среднем был ниже, чем в группе больных без применения озонотерапии, хотя нормы не достигал (табл. 33) (рис. 83).

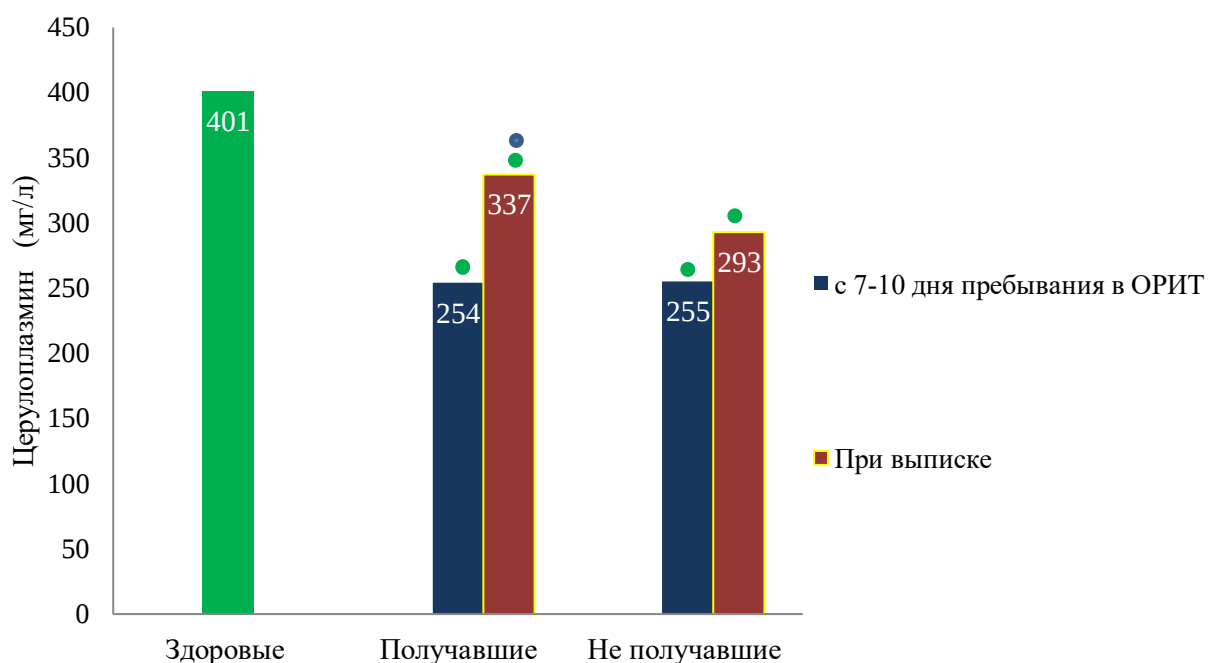


Рисунок 82. Церулоплазмина у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (мг/л)

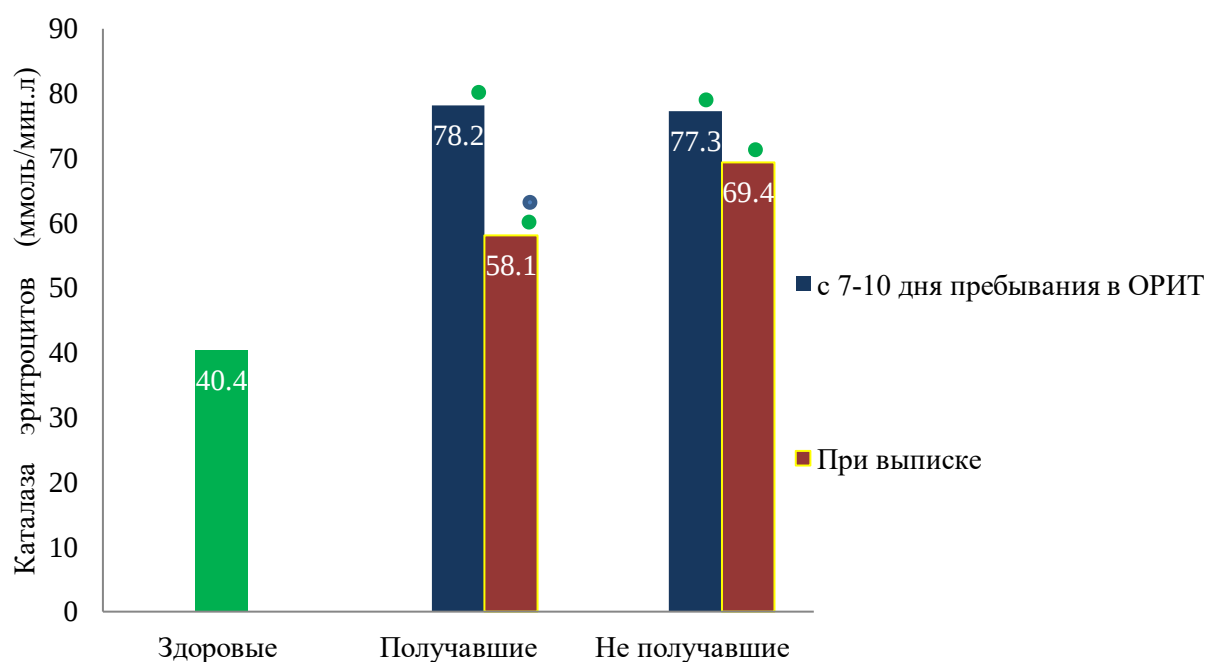


Рисунок 83. Каталаза эритроцитов у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от применения озонотерапии (ммоль/мин.л)

Итак, в результате проведенных исследований выявлено, что после проведения плазмаферезотерапии у 97,1 % больных 3 стадия эндогенной

интоксикации снижалась до 1 стадии. На фоне ингаляции КГС выраженность интоксикации уменьшалась только до 2 стадии эндоинтоксикации у 78,4 % пациентов, у остальных она сохранялась на прежнем уровне. При проведении курса системной озонотерапии в среднем показатели эндогенной интоксикации снижались незначительно. Летальность в группе пациентов, получавших системную озонотерапию, составила 12,8 % (5 пациента). В группе больных без системной озонотерапии летальность составила 17,5 % (7 больных). Таким образом, у получивших курс системной озонотерапии, изученные показатели по окончании этой терапии оказались достоверно ниже, чем в контрольной группе. Это подтверждает наше предположение об эффективности озонотерапии и положительном влиянии на синдром эндогенной интоксикации, на показатели ВН и СММ и ОП, а также на систему ПОЛ.

Клиническое наблюдение № 3

Больной М. 65 лет находился в госпитале особо опасных инфекций (ГООИ) № 1 с 19.12.2020 по 07.01.2021 гг. (19 койко-дней) с диагнозом.

Основной: коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19 (вирус идентифицирован U07.1), тяжелая форма.

Осложнения: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония. 75 % поражения легких. ДН 2 ст.

Сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия 1 ст., риск 2.

Ожирение 2 степени. Грыжа межпозвоночного диска.

Поступил с жалобами на температуру до 39°, одышку, выраженную общую слабость, потливость с положительным результатом ПЦР SARS-CoV-2.

Из анамнеза заболевания: больной 5 дней лечился амбулаторно, получал колхикум 0,5 по схеме: 4 т. в первый день, 2-й день – 2 т., затем – 1 т., левофлоксацин 100,0 в/в кап. х2р, ксарелто 10 мг/сутки, гриппферон, ацц-лонг и жаропонижающие средства. Несмотря на проводимую терапию,

состояние ухудшалось. При поступлении на 6-й день болезни на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) были выявлены инфильтративные изменения в обоих легких по типу «матового стекла» 25 % поражения.

Из анамнеза жизни: АГ 2 ст., риск 2, грыжа позвоночного диска.

При осмотре: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, акроцианоз губ. Температура тела – 38,5 °С. Рост – 161 см. Вес – 100 кг. ИМТ – 38,35 кг/м². В легких ослабленное дыхание над всеми точками аускультации, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, артериальное давление – 140/90 мм рт. ст. ЧСС – 68 ударов в минуту. SpO₂=93 % на воздухе. Живот безболезненный.

Больной в отделении был обследован. В общем анализе крови – лимфопения (0,28x10⁹/л), ускоренная СОЭ (35 мм в час), диспротеинемия со снижением альбуминов (общ. белок 59 г/л; альбумины до 32 г/л), повышение СРБ (103,9 мг/л), ИЛ-6 340,4 пг/мл, ЛДГ (485 ед/л), АЧТВ (59 с), фибриногена 484 мг%, снижение протромбинового индекса (ПТИ) (79%), повышение МНО (1,48), Д-димера (0,4-0,8), креатинина (139,7 мкмоль/л), мочевины (9,7 ммоль/л), цитолитический синдром с повышением АЛТ (184 ЕД) и АСТ (170 ЕД).

В отделении больному проводилась следующая терапия: респираторная поддержка в виде увлажненного кислорода через лицевую маску аппарата Боброва с потоком O₂ 10л/мин.+ пром-позиция, авифавир по схеме, таргетная терапия (яквинус 5 мг/сутки, артегия 64 мг п/к № 1, актемра 400 мг в/в кап. № 1), гепарин п/к 7500 МЕх4р/сутки, симптоматическая терапия. С учетом нарастающего гранулоцитоз, нейтрофильного сдвига лейкоцитарной формулы влево, сохраняющуюся лихорадку, была подключена антибактериальная терапия: цефепим 1,0 г x 2 р/сутки в/в кап. 22.12.2020г.

Несмотря на проводимую терапию, состояние больного ухудшалось: нарастала степень дыхательной недостаточности (сатурация – 90 %),

сохранялась фебрильная лихорадка и решением врачебной комиссии принято решение провести таргетную терапию.

На третий день пребывания в госпитале – 22.12.2020 г. больному введена артлегия 64 мг п/к, респираторная поддержка была увеличена с 5 л/мин до 7 л/мин, сатурация на кислороде – 95 %.

Состояние больного нестабильное за счет нарастания ДН, интоксикационного синдрома. Жалобы на одышку в покое, боли в грудной клетке, тяжесть в груди при дыхании, выраженную общую слабость, из-за которой больной практически не встает. Лабораторно отмечается повышение Д-димера, СРБ более 7 норм (75,2 мг/л), нарастает лимфопения. В связи с отсутствием улучшения состояния больному решением врачебной комиссии 25.12.2020 г. назначен ингибитор рецепторов ИЛ-6 актемра 400 мг в/в кап. 27.12.2020 г. – на вторые сутки после введения актемры был проведен контроль лабораторных анализов: СРБ снизился (26,1 мг/л), лимфопения имеет место быть (0,29x10⁹/л), АЧТВ удлинилось. Дыхание поддерживается с помощью аппарата Боброва, 29.12.2020 г. объем кислорода снова увеличен и составляет 12 л/мин. В легких остается дыхание ослабленным с обеих сторон, хрипы, слышимые на расстоянии. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный.

В остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента М. наблюдалась 3-я стадия эндогенной интоксикации: ВН и СММ в плазме крови – 29,8 усл.ед., в эритроцитах – 37,2 усл.ед., ВН и СММ мочи – 42,9 усл.ед.; интегральный индекс накопления и выведения токсинов – 0,69 усл.ед.; олигопептиды плазмы крови – 1,07 г/л, эритроцитов – 1,26 г/л, мочи – 9,4 г/л; К1=0,80 усл.ед., К2 = 0,64 усл.ед., К3= 6,3. Концентрация СРБ, ИЛ-6, ферритина и МДА определялась у больного М. на 1-й, 11-й, 13-й, 18-й день пребывания в стационаре (табл. 34).

Таблица 34

Показатели СРБ (мг/мл), ИЛ-6 (пг/мл), ферритин (нг/мл)
и МДА (мкмоль/л) крови больного М.

День болезни	СРБ	ИЛ-6	ферритин	МДА	Р
1	103,9	18,1	425,6	28,7	P<0,001
11	75,2	340,4	856,2	35,6	P<0,001
13	9,3	17,9	314	12,1	P>0,05
18	7,1	9,6	305	6,4	P>0,05

К 11-му дню болезни до сеанса плазмофереза исследуемые показатели стремительно значимо возросли, демонстрируя сформировавшийся «цитокиновый шторм».

30.12.2020 г. с целью детоксикации и иммунокоррекции назначен сеанс мембранного плазмофереза на одноигольном аппарате с инфузионно-трансфузионной системой. Предварительно предилуция, эксфузировав плазменный фильтрат светло-желтого цвета, непрозрачный. Сеанс фотомодификации крови выполнен без осложнений. Определена группа крови больного, далее проведена трансфузия одогруппной плазмы. Наутро 31.12.2020 г. после плазмоферезотерапии в состоянии больного наметилась положительная динамика. Уменьшилась степень дыхательной недостаточности: сатурация восстанавливалась до 95 % уже на 5 л/мин на аппарате Боброва вместо предыдущих 12 л/мин, болей в грудной клетке нет, глубокий вдох почти свободно, в конце которого больной не закашливается, одышки стало меньше. Температура тела стойко в норме. По результатам лабораторных анализов от 01.01.2021 г., СРБ снизился до референсных значений, абсолютное число лимфоцитов нормализовалось, как и биохимические анализы креатинина, мочевины, диспротеинемии нет, гемостаз не страдает, в связи с чем показатели коагулограммы в пределах референсных значений (АЧТВ – 33 с, ПТИ – 100 %, фибриноген – 344 мг %, МНО – 1,13), цитолитический синдром больше не выявлялся (АЛТ – 38 ЕД, АСТ – 32 ЕД). По результатам контрольных лабораторных анализов, ЛДГ –

376 ед/л, при выписке ИЛ-6 уменьшился в 35 раз и полностью нормализовался. 05.01.2020 г. аускультативная картина в легких улучшилась, дыхание везикулярное, ослабления не отмечается, хрипов, слышимых на расстоянии, больше нет. Тоны сердца ритмичны. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Пациент выписан домой с выздоровлением, даны рекомендации.

Итак, в приведенном примере пациенту на фоне отсутствия улучшения состояния была назначена таргетная терапия, которая проводилась дважды: артегия 64 мг п/к и актемра 400 мг в/в кап. В связи с сохраняющимся выраженным интоксикационным синдромом (3-я стадия эндогенной интоксикации) больному был назначен сеанс плазмофереза, который проводили дважды. Повторно процедуру плазмофереза проводят, если одного сеанса недостаточно для фильтрации крови и очистки ее от токсинов. Показанием для повторного проведения сеанса плазмофереза явились отсутствие положительной динамики воспалительных маркеров, ВН и СММ, ОП, ИНВ, МДА, ЦП и каталазы эритроцитов, отрицательная динамика по ДН.

В результате проведенной терапии плазмоферезом происходило снижение всех воспалительных маркеров, что выявляется лабораторными анализами на 13-й день болезни. При выписке больного из стационара уровни СРБ, ИЛ-6, ферритина, МДА полностью нормализовались. Состояние больного оценивалось как удовлетворительное и он был выписан под наблюдение участкового врача.

6.4. Алгоритм ведения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19

В результате проведенных исследований нами был выработан алгоритм ведения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 (рис.84).



Рисунок 84. Алгоритм ведения тяжелых больных с COVID-19

Согласно выработанному нами алгоритму, тяжелым больным с COVID-19, кроме общепринятых рутинных лабораторных исследований, необходимо назначать определение уровня ВН и СММ и ОП в биологических средах организма и других показателей эндотоксикоза для определения стадии эндогенной интоксикации.

По нашим данным у реанимационных больных в остром периоде заболевания, наблюдалась 2, 3 или 4 стадия эндогенной интоксикации. 4 стадию чаще регистрировали у крайне тяжелых больных, которые впоследствии умерли.

Если у пациентов с тяжелым течением COVID-19 имеется 1 или 2 стадия эндогенной интоксикации, им показана стандартная общепринятая терапия, согласно Временным методическим рекомендациям (соответствующей времени версии).

Пациентам с 3 и 4 стадией эндогенной интоксикации необходимо усиливать детоксикацию путем назначения на фоне стандартной терапии плазмаферезотерапию или гелиокстерапию, которые в наших исследованиях показали высокую эффективность и положительное действие на исход заболевания.

Дальнейшее ведение тяжелых пациентов с COVID-19 зависит от эффективности проводимых мероприятий. Поэтому необходимо контролировать в динамике, кроме прочих показателей, показатели эндогенной интоксикации (ВН и СММ, ОП, показателей ПОЛ, ИНВ).

Если в результате лечебных мероприятий состояние больных улучшилось, уменьшилась слабость, кашель стал реже, нормализовалась температура, снизилась степень дыхательной недостаточности, такие показатели как СРБ, ИЛ-6, ферритин и другие пришли к норме, показатели эндогенной интоксикации нормализовались со снижением стадии эндогенной интоксикации до 1-й, то такие пациенты могут быть выписаны под наблюдение участкового врача.

В случае, если на фоне улучшения общего состояния больных и улучшения их лабораторных показателей сохраняется 2 стадия эндогенной интоксикации, больные после выписки из ИГООИ направляются в отделение реабилитации для долечивания.

В случае, когда состояние больных и лабораторные показатели в динамике улучшились незначительно и несмотря на проводимые мероприятия у больных сохраняется 3 стадия эндогенной интоксикации – пациенты остаются в ИГООИ для дальнейшего лечения.

Резюмируя изложенное в главе 6 необходимо отметить, что при поступлении тяжелых больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 для оценки стадии эндогенной интоксикации необходимо анализировать уровни ВН и СММ и ОП в плазме крови, в эритроцитах, в моче, ИНВ, МДА плазмы крови, ЦП и каталазу эритроцитов для решения вопроса о необходимости усиления детоксикационной терапии. Пациентам, нуждавшимся в усилении детоксикационной терапии, проводили плазмаферезотерапию, гелиокстерапию или озонотерапию и оценивали их эффективность.

У пациентов, получавших плазмаферез или ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями полностью нормализовались уровни вещества низкой и средней молекулярной массы, олигопептиды в исследуемых биологических средах организма, а также малоновый диальдегид, церулоплазмин и каталаза эритроцитов по сравнению с больными, не получавшими этот вид терапии.

В группе, получавших плазмаферез из 37 человек в дальнейшем умерло 2 человека (5,4%), а в группе из 35 больных, не получавших его – 6 человек (17,1 %, $p < 0,001$ по сравнению с получавшими плазмаферез). Из 40 больных, получавших ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями, умерли 3 пациента (7,5 %), а в контрольной группе без терапии КГС из 41 пациента умерли 7 (17,1 %, $p = 0,03$ – имеется статистически достоверная разница по сравнению с получавшими гелиокстерапию).

Проведенное исследование подтвердило эффективность применения в комплексном лечении тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19 плазмаферезотерапии и гелиокстерапии, так как этот вид детоксикационной терапии показал хороший терапевтический эффект, более быстрое улучшение состояния больных, снижение интенсивности симптоматики, более раннюю нормализацию рутинных анализов и изученных показателей эндогенной интоксикации. После проведения плазмаферезотерапии у 97,1 % больных 3 стадия эндогенной интоксикации снижалась до 1 стадии. На фоне ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями выраженность интоксикации уменьшалась до 2 стадии эндогенной интоксикации у 78,4 % пациентов, у остальных она сохранялась на прежнем уровне.

Наименьший терапевтический эффект оказала озонотерапия. Показатели эндогенной интоксикации снижались незначительно, не было заметного улучшения состояния больных. Из 39 пациентов, получавших системную озонотерапию, умерли 5 пациентов (12,8 %). В группе 40 больных без системной озонотерапии умерли 7 больных (17,5 %, $p=0,32$ – не имеется статистическая разница по отношению к получавшим этот вид терапии).

Согласно выработанному нами алгоритму, тяжелым больным с COVID-19, кроме общепринятых рутинных лабораторных исследований, необходимо назначать определение уровня ВН и СММ и ОП в биологических средах организма и других показателей эндотоксикоза для определения стадии эндогенной интоксикации. Пациентам с 3 и 4 стадией эндогенной интоксикации необходимо усиливать детоксикацию путем назначения на фоне стандартной терапии плазмаферезотерапию или гелиокстерапию, которые в наших исследованиях показали высокую эффективность и положительное действие на исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проблемы новой коронавирусной инфекции COVID-19 не вызывает сомнений в связи с широким распространением этого заболевания, тяжелым течением и относительно высокой летальностью [18].

Несмотря на то, что количество болеющих продолжает уменьшаться, случаи COVID-19 продолжают регистрироваться в мире и в России. В настоящее время заболевание приняло эпидемический сезонный характер. По данным статистики в Кабардино-Балкарской Республике за 2024 год было зарегистрировано 7238 новых случаев COVID-19, умерло 14 больных.

С учетом вероятности тяжелого течения и большим количеством смертельных исходов при коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS- CoV-2, изучение различных аспектов развития этого заболевания и его лечение сохраняет свою актуальность и в настоящее время [65, 88, 109].

Довольно часто реконвалесценты, перенесшие это заболевание, продолжают предъявлять большое количество жалоб и после выписки из инфекционного госпиталя, в связи с чем имеется необходимость их диспансерного наблюдения в периоде после выписки и реабилитационного лечения в стационаре или в амбулаторных условиях [92, 114].

На данном этапе представления о механизмах развития инфекционных заболеваний определяющим направлением научных процессов является распознавание патогенетических звеньев синдрома интоксикации, как общего симптомокомплекса, степень выраженности которого коррелирует с критерием тяжести заболевания, определяя его исходы. Эндогенная интоксикация как часть общего интоксикационного синдрома одновременно является и звеном общего синдрома воспалительного ответа [79].

Синдром эндогенной интоксикации часто ассоциируют с низкими и среднемолекулярными белками, считая именно их маркерами эндотоксикоза. К сожалению, в настоящее время не существует однозначного мнения о роли

эндогенной интоксикации и, в том числе, роли процессов ПОЛ в развитии тяжелого течения COVID-19.

Целью работы явилось изучение показателей эндогенной интоксикации у больных с тяжелым течением COVID-19 и их прогностической значимости относительно неблагоприятного прогноза для оптимизации тактики ведения и лечения таких больных.

Работа выполнена на базе кафедры инфекционных болезней медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета.

Для достижения поставленных цели и задач выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование по обследованию реанимационных больных с тяжелым течением COVID-19. Под наблюдением находились пациенты инфекционного госпиталя особо опасных инфекций (ИГООИ №1) г. Нальчика, созданного на базе Центра по борьбе со СПИДом и ИЗ в 2020 - 2021 гг.

Диссертационная работа включала 4 этапа. Целью I этапа была клинико-лабораторная характеристика обследованных больных, II этап включал изучение показателей эндогенной интоксикации у обследованных больных (ВН и СММ и ОП, индекс ИНВ, показатели ПОЛ, определение стадий эндогенной интоксикации). На III этапе исследования мы проводили оценку эффективности различных методов детоксикационной терапии и на IV разработали алгоритм ведения больных с тяжелым течением COVID-19.

На I этапе больные были обследованы в трех периодах: при поступлении в ОРИТ, в динамике (7-10 день пребывания в ОРИТ) и при выписке из ИГООИ.

По гендерной принадлежности наблюдавшиеся больные распределились следующим образом: 150 (53%) пациентов женского пола и 133 (47%) пациентов мужского пола.

По данным Chen R. и др., Zhang Y. И др., летальность при COVID-19 варьирует от 3,14 до 11,5% [119, 194, 215]. По другим источникам (Fu L.,

Wang Bi и др.) летальность составила 3,6% [134]. А по нашим данным из общего количества поступивших в ИГООИ №1 (2484 человек) умерли 4,7% пациентов.

Из реанимационных больных (283 человек) умерло 117 пациентов (41,3%), остальные (58,7%) при улучшении состояния были переведены в отделение ИГООИ и выписались с улучшением состояния и рекомендациями или были отправлены в отделение реабилитации.

В среднем возраст больных, находившихся под наблюдением составлял $65 \pm 0,7$ (от 61 до 70) лет. Это соответствует результатам исследования и других авторов (Li X., Xu S. и др.), о том, что старший возраст является одним из предикторов тяжелого течения заболевания [57, 144, 172, 192].

Больные находились в ОРИТ от 3 до 51 койко-дня, в среднем 11 койко-дня. В первые 5 дней заболевания 139 (49,1%) больных были госпитализированы в ИГООИ, на 6–7-й день – 58 (20,5%), на 8–9-й день – 54 (19,1%), на 10-й день и позже – 32 (11,3%). 55 больных поступили сразу в ОРИТ (19,4%) из приемного отделения госпиталя, на второй день пребывания в госпитале по показаниям были переведены в ОРИТ 64 пациента (22,6%), на 3-й день – 97 человек (34,2%) и позднее 3-го дня – 67 больных (23,7%). Наиболее частыми причинами для госпитализации больного сразу в ОРИТ, а также перевода в реанимационное отделение явились прогрессирующая дыхательная недостаточность у 215 (76,0%), шок любой этиологии 40 пациентов (14,1%), нарушения уровня сознания 14 пациентов (4,9%), электролитные нарушения и явления эксикоза 6 (2,1%) и их сочетанные проявления у 8 тяжелых больных (2,8%).

Риск тяжелого течения COVID-19 увеличивался не только в зависимости от возраста, а еще так же при позднем обращении за медицинской помощью, по данным литературы позже 4-го дня болезни и постановке диагноза в момент обращения за медицинской помощью, что так же было подтверждено в работе автора Лизинфельд И.А. [57].

Из 283 больного, диагноз был подтвержден положительным результатом ПЦР мазка из зева и носа на COVID-19 у 281, а одному больному диагноз был выставлен на основании клинико-лабораторных данных, и 1 пациенту было подтверждено только инструментально на основании результата КТ органов грудной клетки (отмечали двустороннюю полисегментарную пневмонию в виде симптома «матового стекла»).

По данным литературы, распространенность сопутствующих заболеваний в среднем составляет 42%, среди поступивших в ОРИТ – 61%, среди умерших 77% [136], что соответствовало и нашим данным. Так, у 252 (89%) больных имелся неблагоприятный преморбидный фон (137 выживших и 115 умерших). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были заболевания таких органов детоксикации как почки (хронический пиелонефрит у 21 больных (42,9%), хронический гломерулонефрит у 4 (8,2%), ХБП – 10 случаев (20,4%) и т.д.), легких (хроническая пневмония наблюдалась у 3 (8,1%), хронический бронхит – 24 (64,9%) и т.д.), и печени (хронические алкогольный и вирусный гепатиты у 5 больных (27,8%) и т.д.). По многочисленным сообщениям, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ССЗ и респираторные заболевания значительно влияют на прогноз COVID-19 и повышают вероятность к интенсивной терапии [53, 57, 136].

Наличие сопутствующих заболеваний отмечалось у 137 выживших (82,5%), в то время как у умерших неблагоприятный фон у 115 человек (98,3%). Сахарный диабет был выявлен у 45 (17,9%) больных, ожирение той или иной степени – у 54 (21,4%), заболевания мочевыделительной системы – у 33 (13,1%), хронические заболевания органов дыхания – у 37 (14,7%), хронический гепатит имели 25 (около 9,9%) больных, хроническую ишемию головного мозга – 22 (8,7%), онкология у 21 (8,3%).

Два и более хронических заболеваний отмечено в 73 (25,8%) случаях у наблюдавшихся больных.

Авторы публикаций отмечают наиболее распространенными проявлениями повышение температуры тела (~90%), кашель (60-77%),

одышка (30-74%) и утомляемость (40-50%) [134, 194]. В нашем исследовании наиболее часто у поступающих в реанимационное отделение отмечались жалобы на общую слабость (100%), одышку (98,6%), кашель различной степени продуктивности и боли в грудной клетке встречались с одинаковой частотой (93,6%).

Субфебрильная температура отмечалась у 48 пациентов, у 235 больных отмечалась фебрильная лихорадка – выше 38°C. Лишь у небольшого количества больных (9-3,2%) температура повышалась до 5 дней, у остальных пациентов повышение регистрировалось более 5 дней. При этом у пациентов возрастной группы старше 65 лет, напротив, температура была субфебрильной, редко фебрильной, возможно в силу ослабленного иммунитета. Zheng Z., Peng F. и др. [193], полагают, что отсутствие лихорадки является признаком низкого иммунитета и указывает на возможность дальнейшего ухудшения состояния.

Поражение органов дыхания выражалось в участии вспомогательной дыхательной мускулатуры в акте дыхания у больных с ДН 2 и 3 степенью. Перкуссия легких проводилась для контроля уровня жидкости при гидротораксе, а также контроля эффективности респираторной поддержки больным на НИВЛ и ИВЛ.

При аускультации легких у больных с двусторонней пневмонией отмечалось ослабление везикулярного дыхания с обеих сторон по всем полям аускультации.

Имеются данные о нарушении функции почек (29%), сердца (23%), печени (29%), в том числе острое вирусное повреждение [118].

У наших больных со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалась тахикардия у 105 больных (37,1%) или снижение АД у 49 больных (17,3%).

Патология желудочно-кишечного тракта выражалась в сухости языка, его обложенности белым налетом у пациентов находившихся на оксигенотерапии через лицевую маску. Пальпаторно живот был

чувствительным и вздутым у 53 пациентов (18,7%), у них же отмечались запоры. Увеличение частоты и кратности стула отмечено у 15 пациентов (5,3%).

Олигоурия (20,5%) могла быть следствием как хронических заболеваний со стороны мочевыделительной системы, так и следствием лихорадочного периода, на фоне которого количество выделяемой жидкости уменьшается.

Ху Y.H., Dong J.H. с соавт. [178] полагают, что лейкоцитоз и лимфопения являются отражением чрезмерного воспаления у больных, госпитализированных в ОРИТ.

У обследованных нами больных результаты лабораторных исследований ОАК выявили лимфопению у 196 пациентов (69,3%) из которых доля выживших составляет 46,9%, умерших – 53,1%, лейкоцитоз различной степени выраженности наблюдался у 215 пациентов (48,8% выживших, 51,2% умерших). Тромбоцитопения при поступлении в ОРИТ имело место у 66 (23,3%) реанимационных больных (27,3% выживших, 72,7% умерших). Такие изменения сопровождались ускорением СОЭ в 95,8% реанимационных случаев.

Многие авторы указывают на поражение печени в остром периоде у больных с тяжелым течением COVID-19 с выраженным цитолитическим синдромом до 76% случаев [146, 202], что, по их мнению, ухудшало прогноз заболевания.

Однако, в нашем исследовании трансаминазы были повышены у 63,3% выживших пациентов с тяжелым течением и у 36,7% умерших, что противоречит данным выше процитированных авторов.

Ряд крупных метаанализов [118, 134, 171, 194] установили повышение уровней креатинина и мочевины у больных ОРИТ с летальным исходом. В свою очередь, мы наблюдали увеличение уровней креатинина и мочевины у 82 пациентов, из которых 37 (45,1%) выживших, 45 (54,9%) с летальным исходом.

Многие авторы сообщили об увеличении СРБ, ЛДГ, Д-димера и ИЛ-6 у госпитализированных в ОРИТ больных [118, 194, 200, 218]. Уровни воспалительных маркеров при поступлении в ОРИТ у наблюдаемых нами больных были увеличены у 114 пациентов с летальным исходом (97,4%) и 159 выживших (96,4%). При поступлении в ОРИТ выявлялось увеличение СРБ, ЛДГ, ферритина и ИЛ-6.

По данным публикаций [192, 219, 218] повышенный уровень D-димера, ассоциировано с тяжелым течением COVID-19, что соответствует полученным нами данным.

По данным коагулограммы АЧТВ у тяжелых больных было значительно повышено, а ПТИ снижен. Изменения этих показателей были более выражены в группе больных с дальнейшим неблагоприятным исходом.

У больных с волнообразным типом лихорадки, нарастающим лейкоцитозом, а также при переводе на ИВЛ проводились микробиологические исследования мазка из зева, аспирата содержимого бронхов, бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, крови и мочи с определением чувствительности к антибиотикам и резистентности к ним.

Наиболее часто локусы высевов были из носа, зева, на третьем месте мокрота, интубационная трубка, бронхолегочный лаваж (БЛЖ), реже в моче.

В бактериологических посевах из носа и зева 112 выживших (67.5%) чаще всего высевался *Streptococcus* spp 29,5%, далее *Candida* 23,5% и отличившаяся своей резистентностью к антибиотикотерапии – *klebsiella*.spp 14,5%. У 32,5% выживших (n=54) высева из носа и зева не обнаружено.

При этом у 105 (89,7%) пациентов с летальным исходом в микробиологических исследованиях из зева и из носа удалось обнаружить различные бактериальные колонии. Среди верифицированных микроорганизмов у больных с летальным исходом появлялись *Acinetobacter*.ssp (13,7%), *Staphylococcus aureus* (11,1%) и *Enterobacter cloacae* (9,4%), почти на таком же уровне высевалась *klebsiella*.spp (10,3%),

преобладала *Candida* (35,0%). Из других возбудителей отмечены *Streptoc.spp* и *Proteus vulgaris*.

В посевах мокроты, БЛЖ, аспирата из интубационной трубки у выживших микробный пейзаж изменялся, теперь преобладала *klebsiella.spp* (23,5%), далее *Candida* (16,9%) и *Streptoc.spp* (10,8%). Выделить возбудителя из этих локусов удалось лишь у 85 выживших (51,2%), возможно это связано с назначением антибактериальной терапии и последующим забором анализа.

Среди верифицированных микроорганизмов у больных с летальным исходом преобладали *Acinetobacter.spp.* (26,5%), *Candida* (23,1%) и *klebsiella.spp* (19,7%)

Пациентам, которым были показаны препараты генной инженерии, в частности тофацитиниб (яквинус) и олокизумаб (артлегия), проводились исследования на маркеры вирусных гепатитов, так как при наличии у больного вирусного гепатита в острой или хронической форме, препараты противопоказаны.

Степень поражения легких оценивалась по КТ: КТ-1 (поражение легких до 25%) установлено в 10,2% случаев, КТ-2 (поражение легких от 25% до 50%) – 39,6%, КТ-3 (поражение легких от 50% до 75%) – 30,4%, КТ-4 (поражение легких более 75%) – 19,8%

Максимальное повреждение легких КТ-4 чаще устанавливалось в возрастной категории от 71 до 80 лет – 38 больным (67,9%).

В проведенном нами исследовании, причиной перевода в ОРИТ у 215 пациентов (76,0%) явилась прогрессирующая ДН.

У больных при поступлении в ОРИТ регистрировалась дыхательная недостаточность 1 степени (SpO_2 – 90-94%) 69 пациентов (27,4%), 2 степени (SpO_2 – 75%-89%) – 124 пациентам (49,2%), 3 степени (SpO_2 <75%) – 59 больным (23,4%).

По результатам опубликованных исследований [118, 157] пациенты с летальным исходом чаще получали респираторную поддержку в виде НИВЛ или ИВЛ в равной степени.

Наблюдаемые нами выжившие больные в реанимационном отделении чаще были на НИВЛ, а больные с летальным исходом – на ИВЛ.

Больным проводились консультации хирурга, кардиолога, невролога, психиатра, нефролога, ЛОР-врача и других профильных специалистов по показаниям.

Структура осложнений, ставших непосредственной причиной смерти: ТЭЛА была подтверждена у 37,6% (n=44), ОРДС – у 17,9% (n=21), сепсис – 14,5% (n=17).

Centurion O.A. и соавторы установили положительную линейную корреляцию между уровнями биомаркеров повреждения сердца (сердечных тропонинов) и системного воспаления (СРБ) в плазме крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [184]. Инфаркт миокарда по данным ЭКГ и результатам тропонинового теста подтвержден у 6,8% (n=8), ОНМК – 3,4% (n=4) из которых 2 пациента с ишемическим инсультом по данным КТ головного мозга.

Инфарктом кишечника и тромбозом мезентериальных сосудов осложнились 3,4% случая (n=4).

Также, отмечены 2,6% случаев (n=3) сахарного диабета с множественными осложнениями.

Хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации выявлена у 2,6% больных (n=3).

С острым тромбозом бедренной артерии наблюдался 1 пациент (0,9%). В общей группе тяжелых реанимационных больных с COVID-19 летальность составила 41,3%.

До суток после поступления летальность наблюдалась у 5,1% случаев (n=6). Смертельный исход в течение первых 2-х суток наступил в 12,0% (n=14). В 34,2% (n=40) случаев летальность наступила с 3-го по 7-й день. С 8-го по 14-й день умерли 45,3% (n=53). И 3,4% пациентов (n=4) скончались позже 15-го дня от момента поступления в стационар.

Лечение больных выполнялось на основании актуальных на время стационарного лечения Временных методических рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (4-10 версии).

Кроме респираторной поддержки, лечение включало дезинтоксикационную терапию, противовирусную (ремдесивир 100 мл в/в кап., фавипиравир 3 таб 2 раза в день), таргетную терапию (актемра 400мг (тоцилизумаб), артлегия 0,4 мл (олокизумаб), кевзара 200мг (сарилумаб), лейтрагин, антикоагулянтную и антиагрегантную терапию (гепарин, клексан, эниксум, эликвис), антибиотики, прон-позиция или латеропозиция, симптоматическая терапия и др.

Режим применения противовирусных препаратов в группе 1, так же как и в группе 2, соответствовал Временным методическим рекомендациям. Однако, обращает на себя внимание, что у выживших больных частота применения противовирусных препаратов была чаще – фавипиравир 14,5% (n=24); ремдесивир 21,7% (n=36) .

Все больные получали антикоагулянтную терапию.

В качестве таргетной терапии 43,4% (n=72) в группе 1 (выжившие) получали олокизумаб 0,4 мл п/к, тоцилизумаб 400 мг в/в кап назначен 35,5% (n=59).

Различные схемы лечения, проводимые в стационаре больным с летальным исходом, представлены на рисунке 22. Фавипиравир 200 мг по 1,6г/ в первые сутки, затем по 600мг/сутки получали 12,80%(n=15). Ремдесивир по 200 мл в первый день, затем по 100 мл 1 раз в сутки в/в капельно получали 16,40% (n=19) больных с неблагоприятным исходом.

Нефракционированный гепарин получала большая часть пациентов с летальным исходом 52,1% (n=69), через инфузомат по результату АЧТВ, который контролировался каждые 6 часов. 44,4% умерших (n=52) получали низкомолекулярный гепарин (клексан 0,4 п/к или эниксум 0,4 п/к) согласно результатам АЧТВ.

Aboughdir M., Kirwin T. C соавт. [187] считают, что использование низкомолекулярного гепарина улучшает прогноз в тяжелых случаях. ГКС-терапию получили 87,2% (n=102), дексаметазон по схеме 85,3% (n=87) и метпреднизолон 14,7% (n=15).

В соответствии с результатами полученных выводов назначалась АБТ. В качестве таргетной терапии 50,4% (n=59) больные с летальным исходом получали олокизумаб 0,4 мл п/к, тоцилизумаб 400 мг в/в кап назначен 40,2% (n=47), их комбинированное применение в случаях когда первого препарата было недостаточно наблюдалось у 12,8% пациентов с летальным исходом (n=15). Часть пациентов получили повторное введение таргетных препаратов 182 (64,3%) (n=77 выживших и n=105 умерших).

На фоне общепринятой терапии части больных проводилась дополнительная детоксикационная терапия: плазмоферез – 35 человек, гелиокс – 40 человек, системная озонотерапия – 39 человек.

Таким образом, тяжесть течения заболевания определялась более старшим возрастом, наличием неблагоприятного преморбидного фона, поздней обращаемостью в лечебное учреждение, что соответствует данным метаанализов, опубликованных статей и исследований [118, 134, 157, 193].

У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания наиболее часто отмечалось такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, ожирение, болезни органов дыхания. Большинство из них нуждалось в ИВЛ.

Итак, на I этапе нами составлена общая клинико-лабораторная характеристика обследованных больных, которая показала, что тяжесть течения заболевания чаще всего была связана с более старшим возрастом, наличием неблагоприятного преморбидного фона (сахарный диабет, ожирение, болезни органов дыхания) и поздней обращаемостью в лечебное учреждение. Наиболее частыми причинами смерти больных оказывались: ТЭЛА (36,8 %), ОРДС (17,9 %), сепсис (14,5 %).

Патогенез любого инфекционного заболевания часто сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [31, 46, 56, 61].

Нередко именно синдром эндогенной интоксикации, развившийся при том или ином заболевании, определяет его тяжесть и исход [5, 37].

В настоящее время в литературе нет исчерпывающих сведений о накоплении ВН, СММ и ОП и их распределении в биологических жидкостях организма при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2, а также состоянии ПОЛ и антиоксидантной защиты, что делает актуальным проведение исследований.

На II этапе нами были изучены показатели эндогенной интоксикации обследованных больных.

Уровень ВН и СММ в плазме в среднем в 3,0-3,5, в эритроцитах в 2,3 был выше соответствующих норм у здоровых при поступлении, при этом в моче повышался меньше - всего в 2 раза.

ВН и СММ во всех периодах был выше в плазме крови, эритроцитах и моче у больных, имевших преморбидный фон.

При сравнении уровня ВН и СММ в плазме крови в зависимости от исхода заболевания пациенты были разделены на группу 1 (выжившие) и группу 2 (умершие). Было установлено, что у больных группы 2 в остром периоде уровень ВН и СММ был достоверно выше ($37,1 \pm 0,16$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,01$), чем у больных в группе 1 ($36,8 \pm 0,14$ усл.ед., $p < 0,001$). В динамике заболевания, через 7-10 дней у больных в группе 1 этот показатель снижался ($26,2 \pm 0,31$ усл.ед., $p < 0,001$), оставаясь достоверно выше нормы. У больных с дальнейшим неблагоприятным исходом заболевания показатель значительно снижался ($18,7 \pm 0,46$ усл.ед., $p < 0,01$, $p_4 < 0,001$).

В эритроцитах уровень ВН и СММ в остром периоде в группе 1 был в среднем достоверно выше ($46,1 \pm 0,21$ усл.ед., $p < 0,001$), чем во 2 группе больных ($41,2 \pm 0,19$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,01$). Изученный показатель снижался в динамике заболевания не зависимо от исхода, но и через 7-10 дней оставался больше в 1 группе ($39,5 \pm 0,72$ усл.ед, $p < 0,001$ группа 1; $28,4 \pm 0,19$ усл.ед., $p < 0,01$, $p_4 < 0,001$ группа 2).

Концентрация ВН и СММ в моче достигала максимальных значений в группе 1 ($67,2 \pm 0,53$ усл.ед., $p < 0,001$) в остром периоде заболевания относительно здоровых и группы 2 ($55,7 \pm 4,12$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,001$). При повторном исследовании у оставшихся больных группы 2 уровень ВН и СММ в моче оказался значительно ниже ($32,5 \pm 6,57$ усл.ед., $p < 0,001$, $p_4 < 0,001$), чем у больных группы 1 ($41,6 \pm 0,52$ усл.ед., $p < 0,001$), что отражает нарушение вывода токсинов у этих больных и, по-видимому также приводит к неблагоприятному исходу.

По-видимому, снижение у выживших концентрации ВН и СММ в эритроцитах и моче в динамике заболевания стало возможным на фоне проведения интенсивной терапии в ОРИТ.

У больных с летальным исходом COVID-19 была подсчитана величина катаболического пула ВН и СММ в плазме крови, который превысил норму более, чем в 4 раза.

Таким образом, у больных с сопутствующими заболеваниями во всех трёх периодах исследования содержание ВН и СММ в плазме крови был достоверно в среднем выше, чем у больных без преморбидного фона. Уровень ВН и СММ эритроцитов и ВН и СММ мочи был снижен у больных с сопутствующими заболеваниями, что говорит о более тяжелой степени интоксикации чем в группе сравнения с больными без сопутствующих заболеваний.

У больных группы 2 во всех периодах исследования содержание ВН и СММ в плазме крови было достоверно выше по сравнению с больными группы

1. У пациентов из группы 1 концентрация ВН и СММ эритроцитов по значению была больше чем у пациентов из группы 2. Уровень выведения ВН и СММ с мочой был выше в группе 1. При выписке пациентов из группы 1 из ИГООИ концентрация ВН и СММ в изучаемых биологических средах не достигала показателя у здоровых.

Уровень олигопептидов определялся по методу Lowry (1951) в плазме крови, эритроцитах и моче в трех периодах в зависимости от периода заболевания, имеющегося неблагоприятного преморбидного фона и исхода заболевания.

В остром периоде при поступлении в ОРИТ происходило повышение изученного показателя: в плазме крови в 3,7 раза в сравнении с референсными значениями, в эритроцитах – в 3,2 раза и в 3,2 раза в моче (таблица 16). В динамике заболевания на 7-10-ый день пребывания в ОРИТ, на фоне проводившейся терапии происходило снижение олигопептидов во всех исследуемых средах организма, но содержание ОП в среднем достоверно ($p < 0,001$) превышало норму.

При выписке из госпиталя у некоторых больных происходила нормализация уровня ОП в эритроцитах и моче (22,9% из 166 выживших), в плазме крови нормализации уровня ОП не происходила.

Изучалось содержание ОП в зависимости от наличия сопутствующей патологии. Во всех периодах исследования в группе больных с сопутствующими заболеваниями содержание ОП в плазме крови было достоверно выше: при поступлении - $1,37 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,001$; в динамике - $1,29 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$; при выписке - $0,97 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$, чем в группе без сопутствующих заболеваний - $0,95 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,001$; $0,81 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,001$; $0,62 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$ соответственно.

Уровень ОП эритроцитов у больных с сопутствующей патологией был в среднем достоверно выше ($1,79 \pm 0,02$ г/л, $p < 0,001$), чем у пациентов без нее ($1,73 \pm 0,08$ г/л). В динамике заболевания изучаемый показатель снижался у всех больных, но достоверная разница в двух рассматриваемых группах сохранялась и перед выпиской из ИГООИ (у больных с сопутствующими заболеваниями - $1,64 \pm 0,01$ г/л, $p < 0,001$ и у больных без сопутствующих заболеваний - $1,04 \pm 0,07$ г/л). При выписке из ГООИ нормализации не происходило в обеих группах исследования ($0,92 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,001$ и $0,62 \pm 0,03$ г/л соответственно).

Наиболее высокие значения ОП в моче выявлялись у больных без сопутствующих заболеваний при поступлении - $14,2 \pm 0,31$ г/л, $p < 0,001$, и в динамике на 7-10-ый день пребывания в ОРИТ – $11,6 \pm 0,05$ г/л, $p < 0,001$. На момент выписки у больных этой группы олигопептиды мочи не отличались нормы - $3,9 \pm 0,14$ г/л, $p > 0,05$. При этом в группе больных с сопутствующими заболеваниями изучаемый показатель был достоверно ниже в соответствующих периодах ($p < 0,001$, $p_2 < 0,001$) - $12,8 \pm 0,05$ г/л и $9,7 \pm 0,35$ г/л, без нормализации при выписке - $8,8 \pm 0,46$ г/л ($p < 0,001$, $p_2 < 0,001$).

Пашина Е.В. и Золотавина М.Л. (2019) высокая концентрация олигопептидов в плазме крови приводит к гибели клетки [84]. При изучении динамики ОП в зависимости от исходов заболевания обнаружены следующие закономерности. У выживших уровень ОП при поступлении был меньше по сравнению с пациентами с летальным исходом в плазме крови - $0,92 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), в эритроцитах - $1,67 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), в моче больше - $13,5 \pm 0,38$ г/л ($p < 0,001$).

В динамике инфекционного процесса на 7-10-ый день пребывания в ОРИТ содержание ОП повышалось в группе 2 в плазме крови - $1,82 \pm 0,14$ г/л ($p < 0,001$), в эритроцитах - $1,93 \pm 0,02$ г/л ($p < 0,001$), а выведение ОП с мочой оставалось на одном уровне - $12,9 \pm 0,92$ г/л ($p < 0,001$). Все различия со здоровыми и с группой 1 статистически значимы. В динамике у пациентов группы 1 уровень ОП в плазме крови и эритроцитах в среднем достоверно снижался по сравнению со своим предыдущим периодом в плазме крови - $0,83 \pm 0,01$ г/л ($p < 0,001$), в эритроцитах - $1,52 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$), в моче больше - $11,3 \pm 0,4$ г/л ($p < 0,001$).

При выписке из госпиталя у больных группы 1 показатели были в пределах референсных значений, но малодостоверно отличались от средних значений здоровых в эритроцитах - $0,61 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,05$) и в моче - $4,2 \pm 0,31$ г/л ($p < 0,05$). Уровень ОП в плазме крови достоверно отличался от таковых у здоровых - $0,54 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,001$).

Изучение закономерностей развития эндогенной интоксикации при COVID-19 выявило, что концентрация ВН и СММ была в среднем достоверно повышена по отношению к здоровым в острый период заболевания во всех исследуемых жидкостях организма. У больных с сопутствующими заболеваниями во все три периода исследования содержание ВН и СММ в плазме крови был достоверно в среднем выше, чем у больных без преморбидного фона.

Уровень олигопептидов в различных средах организма у тяжелых реанимационных пациентов отделения ОРИТ зависел от периода заболевания, наличия у больных неблагоприятного преморбидного фона и влиял на исход заболевания. Наиболее высокие у больных, имевших обострение сопутствующих заболеваний, и у больных, у которых в дальнейшем развился неблагоприятный исход, что говорит о более высокой концентрации токсических субстратов в биологических жидкостях организма у этих категорий больных, а также несостоятельности органов детоксикации, что также могло стать причиной летального исхода.

Для более полной оценки состояния эндотоксикоза при патологических состояниях М.Я. Малаховой (1995) были выделены стадии эндогенной интоксикации, которые оценивались по значениям коэффициентов, вычисляемых по соответствующим формулам [59].

K1 характеризует распределение ВН и СММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов. K2 отражает выведение ВН и СММ почками. K3 указывает на два процесса: выведение ОП почками и почечную деградацию олигопептидов.

Коэффициенты эндогенной интоксикации были вычислены у 83 пациентов в зависимости от периода и исхода заболевания.

У 95% выживших тяжелых больных с COVID-19 в остром периоде имелась 3 стадия эндогенной интоксикации – стадия декомпенсации, которая отражает недостаточную функцию органов детоксикации. А у 5% этой группы – 2 стадия - стадия накопления токсинов. В группе больных с

дальнейшим летальным исходом у 34,8% пациентов наблюдалась 3 стадия эндогенной интоксикации, а у 65,2%- 4-я.

В динамике заболевания, через 7-10 дней нахождения в ОРИТ в результате проведенных лечебных мероприятий у 38,5% выживших больных состояние улучшалось и стадия декомпенсации переходила во 2 стадию накопления. У остальных выживших (61,5%) пока сохранялась 3 стадия. В группе больных с летальным исходом в этом периоде исследования у всех наблюдалась 4 стадия эндогенной интоксикации.

При выписке из ИГООИ были обследованы только 52 выживших, количество больных с 3 стадией снизилось до 26,9% человек. Количество пациентов со 2 стадией эндогенной интоксикации увеличилось и составляло 40,4% человек. А у 17 пациентов в этом периоде отмечалась 1 стадия – стадия накопления.

Тяжелым больным COVID-19 с установленной 2 и 3 стадией эндогенной интоксикации было показано усиление дезинтоксикационной терапии, применение антиоксидантов, способных предотвращать развитие оксидативного стресса.

При изучении уровня веществ низкой и средней молекулярной массы у тяжелых больных COVID-19 мы высчитывали интегральный индекс накопления и выведения токсинов (ИНВ), который характеризует накопление токсинов в плазме крови и выведение их с мочой, а следовательно, эффективность естественного процесса детоксикации при патологических состояниях.

Был проведен расчет отношения шансов по уровню ИНВ для оценки этого показателя в качестве фактора риска неблагоприятного исхода. Проведенные исследования подтвердили, что повышенные значения ИНВ у больных COVID-19 в период разгара являются фактором риска развития неблагоприятного исхода.

Под воздействием активных форм кислорода, образующихся вследствие активизации процессов ПОЛ, может происходить инактивация сурфактанта,

которая обуславливает спадение альвеол и нарушению функций легких, в том числе при НКИ [154]. Изменения уровня МДА, ЦП и каталазы эритроцитов во все исследованные периоды были более выражены в группе больных с развившимся в дальнейшем неблагоприятным исходом заболевания.

При тяжелом течении COVID-19 у реанимационных пациентов наблюдается повышение уровня МДА в плазме крови, каталазы эритроцитов и снижение содержания ЦП. Выявленная активность процессов ПОЛ находилась в прямой зависимости от периода заболевания, наличия сопутствующей патологии и влияла на исход. У выживших и больных с летальным исходом на фоне высокого содержания продуктов ПОЛ наблюдается нехватка антиоксидантной защиты организма.

Снижение уровня ЦП в плазме крови у выживших и у больных с летальным исходом обусловлено истощением антиоксидантной системы. Компенсаторное значение имело наблюдаемое повышение каталазы в эритроцитах, которое влияло на исход, а значит, и степень активности процессов перекисного окисления липидов.

Некоторые авторы полагают, что одним из предикторов летального исхода является мужской пол [135, 192, 194]. А в нашем исследовании достоверной разницы между количеством умерших мужчин и женщин не было обнаружено. Из находившихся под наблюдением 283 пациентов, умерли 53 (37,9%) женщины и 64 (44,8%) мужчины ($p=0,24$, что является статистически незначимой).

Наличие неблагоприятного преморбидного фона по данным публикаций [53, 57, 136] является предпосылкой развития тяжелого течения COVID-19, нередко с летальным исходом. Также в качестве предиктора неблагоприятного исхода заболевания отмечают длительное повышение уровней СРБ, ИЛ-6, ЛДГ [194, 200, 118, 218] и лимфопению [178].

По нашим данным прогностическую значимость имели не только выше перечисленные факторы, но и показатели синдрома интоксикации, такие как

4 стадия эндогенной интоксикации, уровни ВН и СММ и ОП, интегральный ИНВ, не приходящие к нормальным показателям длительное время.

Авторы, изучавшие показатели эндогенной интоксикации при различных патологических состояниях также отмечают, что стойкий подъем уровней ВН и СММ и ОП, нарушение равновесия ПОЛ являются предикторами тяжелого течения заболеваний и неблагоприятного исхода [5, 9, 31, 60, 63, 64, 84, 113, 154, 156]. Повышение активности процессов ПОЛ при SARS-CoV указывает на необходимость адекватной антиоксидантной защиты [99, 212] (рис.7).

На III этапе работы нами дана оценка эффективности различных методов детоксикационной терапии.

На фоне стандартной терапии тяжелым пациентам реанимационного отделения применялись такие методы детоксикации, как мембранный плазмоферез, ингаляция гелий-кислородными газовыми смесями, системная озонотерапия, которые назначались в острый период заболевания.

Итак, плазмаферезотерапия в комплексной терапии тяжелых больных COVID-19 подтвердила клиническую эффективность по улучшению состояния больных и нормализации изученных показателей. В группе, получивших плазмаферез в дальнейшем умерло 2 человека, а в группе больных, не получавших его – 6 человек (17,1%).

У больных, получавших гелиокстерапию, наблюдалось более быстрое улучшение состояния, снижение интенсивности симптоматики. Изученные показатели синдрома эндогенной интоксикации нормализовались быстрее (ВН и СММ и ОП, показатели ПОЛ). Из 40 человек, получавших ингаляции гелий-кислородными газовыми смесями 37 (92,5%) выжило, 3 (7,5%) умерло. Системная озонотерапия давала менее выраженный терапевтический эффект по сравнению с другими методами, применявшимися у больных с тяжелой формой COVID-19. Не было выявлено существенной разницы в течении заболевания и изученных показателях в группах больных в зависимости от

применения этого вида терапии. Летальность в группе пациентов, получавших системную озонотерапию составила 10,5% (4 пациента).

Таким образом, было установлено, что наиболее выраженным терапевтическим эффектом обладает плазмаферез, далее ингаляции гелиокса и затем системная озонотерапия. Так, при ведении тяжелых больных с COVID-19 необходимо оценивать стадию эндогенной интоксикации с назначением дополнительных методов лечения, в том числе плазмаферезотерапии и гелиокстерапии, которые эффективно снижают выраженность и стадию эндогенной интоксикации. Итак, у пациентов с COVID-19 в организме накапливаются токсины эндогенного и экзогенного происхождения, вследствие чего нарушаются адаптационные и функциональные механизмы в организме, развиваются нарушения клеточного обмена, а так же гемодинамические и гуморальные изменения. Тяжесть течения заболевания определялась более старшим возрастом, наличием неблагоприятного преморбидного фона, поздней обращаемостью в лечебное учреждение.

У пациентов с неблагоприятным исходом заболевания наиболее часто отмечалось такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, ожирение, болезни органов дыхания. Большинство из них нуждалось в ИВЛ.

Все получали антикоагулянтную, таргетную терапию. Тем не менее, несмотря на проводимую терапию наиболее частой причиной смерти стала ТЭЛА (36,8%), ОРДС (17,9%), сепсис (14,5%).

Полученные данные подтверждают данные литературы о том, что при эндоинтоксикации отмечается зависимость между повышением веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов с утяжелением состояния пациента.

Увеличение содержания токсических метаболитов в биологических жидкостях организма, в частности увеличение такого показателя, как ИНВ является критерием неблагоприятного исхода [4, 17, 60, 68, 81, 111].

У пациентов с тяжелой степенью интоксикационного синдрома с сохранной функцией почек концентрация веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в моче может повышаться в десятки раз. При нарушении функции почек напротив, их содержание в моче снижается [41, 84].

У больных с сопутствующими заболеваниями во всех трёх периодах исследования ВН и СММ в плазме крови был достоверно в среднем выше, чем у больных без преморбидного фона.

У умерших во всех периодах исследования содержание ВН и СММ в плазме крови было достоверно выше по сравнению с выжившими. У выживших концентрация ВН и СММ эритроцитов по значению была больше чем в группе умерших. Уровень выведения ВН и СММ с мочой был выше в группе выживших. При выписке выживших из ИГООИ концентрация ВН и СММ в изучаемых биологических средах не достигала показателя у здоровых.

Уровень олигопептидов в различных средах организма у тяжелых реанимационных пациентов отделения ОРИТ зависел от периода заболевания, наличия у больных неблагоприятного преморбидного фона и исхода заболевания. Наиболее высокие показатели уровня олигопептидов наблюдались в остром периоде, у больных, имевших обострение сопутствующих заболеваний и у больных, у которых в дальнейшем развился неблагоприятный исход, что говорит о более высокой концентрации токсических субстратов в биологических жидкостях организма у этих категорий больных параллельно несостоятельности органов детоксикации, что могло, в том числе стать причиной летального исхода.

При тяжелом течении COVID-19 у реанимационных пациентов наблюдается повышение уровня МДА в плазме крови и каталазы эритроцитов и снижение содержания ЦП. Выявленная активность процессов ПОЛ находилась в прямой зависимости от периода заболевания, исходов, наличия сопутствующей патологий. У выживших и умерших больных на

фоне высокого содержания продуктов ПОЛ наблюдается нехватка антиоксидантной защиты организма. Снижение уровня ЦП в плазме крови у выживших и умерших больных обусловлено истощением антиоксидантной системы. Компенсаторное значение имеет наблюдаемое повышение каталазы в эритроцитах и зависит от исхода, а значит и от степени активности процессов перекисного окисления липидов [33].

На IV этапе нашей работы был выработан алгоритм ведения тяжелых больных с COVID-19, что соответствовало одной из цели нашего исследования (рис.84).

Таким образом, при поступлении тяжелых больных с COVID-19 необходимо оценивать показатели эндогенной интоксикации ВН и СММ и ОП в плазме крови, в эритроцитах, в моче, ИНВ, МДА плазмы крови, ЦП и каталазу эритроцитов. С последующим определением стадии эндогенной интоксикации для назначения дополнительных дезинтоксикационных методов лечения. В том числе плазмаферезотерапию и гелиокстерапию, которые эффективно снижали выраженность и стадию эндогенной интоксикации.

По завершению курса проводилась оценка влияния комплексного лечения на состояние эндогенной интоксикации.

Впоследствии пациенты с 1 стадией, у которых наблюдалось незначительное повышение ВН и СММ в плазме крови, меньше в эритроцитах и значительное повышение в моче за счет детоксикационной функции почек, выписывались под амбулаторное наблюдение. Пациенты с ДН, одышкой, накоплением токсинов во всех исследуемых средах, недостаточной детоксикационной функцией почек, находящиеся во 2 стадии или в 3 стадии – переводились в реабилитационное отделение.

Итак, в связи с тем, что тема коронавирусной инфекции по-прежнему не теряет своей актуальности и, несмотря на многочисленные исследования, остаются вопросы, касающиеся патогенеза, диагностики, лечения и прогноза этого заболевания, требующие изучения, целью настоящего исследования

стала оптимизация тактики ведения больных с тяжелой формой COVID-19 на основании изучения показателей эндогенной интоксикации и их диагностической значимости для прогноза неблагоприятного исхода. У пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 были изучены показатели, которые являются общепризнанными маркерами синдрома эндогенной интоксикации. Были рассмотрены дополнительные методы детоксикации, оценена их эффективность. Оценив результаты проведенного нами исследования, можно сформулировать следующие выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Тяжелая форма COVID-19 чаще регистрируется у пациентов старшего возраста с отягощенным преморбидным фоном и характеризуется развитием одышки (98,6%), кашля (93,6%), астенического синдрома (90%), лихорадки (86%) и аносмии (18,7%). Изменения лабораторных показателей при тяжелой форме COVID-19 (лейкоцитоз, снижение тромбоцитов, повышение лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, ферритина, интерлейкина-6, прокальцитонина >2 нг/мл, активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового индекса, фибриногена, Д-димера $>1,6$ мг/л) наиболее выражены у пациентов с летальным исходом. Наиболее частой причиной смерти тяжелых больных коронавирусной инфекции COVID-19 является тромбоэмболия легочной артерии (36,8%), острый респираторный дистресс-синдром (17,9%) и сепсис (14,5%). В общей группе тяжелых реанимационных больных COVID-19 летальность составила 41,3%.

2. Развитие синдрома эндогенной интоксикации играет важную роль в патогенезе тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19, нередко определяя исход заболевания, что в остром периоде проявляется максимальным увеличением уровня веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов (уровень веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови – 36,6 усл.ед., $p<0,001$, в эритроцитах – 54,9 усл.ед., $p<0,001$, в моче – 91,3 усл.ед., $p<0,001$; уровень олигопептидов в плазме крови – $1,31\pm0,04$ г/л, $p<0,001$, в эритроцитах – $1,78\pm0,02$ г/л, $p<0,001$, в моче – $14,1\pm0,25$ г/л, $p<0,001$). У выживших больных изученные показатели снижались, но не достигали нормы в периоде ранней реконвалесценции (уровень веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови – $18,1\pm0,66$ усл.ед., $p<0,05$, в эритроцитах – $30,2\pm0,86$ усл.ед., $p<0,01$, в моче – $40,2\pm0,87$ усл.ед., $p<0,01$; уровень олигопептидов в плазме крови – $0,54\pm0,17$ г/л, $p<0,001$, в эритроцитах – $0,93\pm0,03$ г/л, $p<0,05$, в моче – $7,8\pm0,31$ г/л, $p<0,01$). У пациентов с летальным исходом наблюдается резкое снижение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы во всех средах

организма к моменту гибели больных (в плазме крови – $12,5 \pm 0,36$ усл.ед., $p < 0,01$, в эритроцитах – $20,6 \pm 0,19$ усл.ед., $p < 0,01$, в моче – $32,5 \pm 6,57$ усл.ед., $p < 0,001$).

3. У тяжелых пациентов в остром периоде COVID-19 имеется максимальное снижение интегрального индекса накопления и выведения токсинов ($0,31 \pm 0,005$, $p < 0,05$), а в группе больных с летальным исходом – повышение этого показателя ($0,94 \pm 0,07$, $p < 0,001$), что соответствует 4 терминальной стадии эндогенной интоксикации. Снижение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов и стойкое повышение индекса накопления и выведения токсинов в остром периоде заболевания является одним из предикторов неблагоприятного исхода COVID-19.

4. Установлено, что в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с тяжелой формой заболевания происходит активизация процессов перекисного окисления липидов с недостаточностью антиоксидантной защиты (малоновый диальдегид - $4,7 \pm 0,13$ мкмоль/л, $p < 0,001$; церулоплазмин - $251 \pm 6,2$ мг/л, $p < 0,001$, каталаза эритроцитов - $77,3 \pm 1,42$ ммоль/мин.л, $p < 0,001$), максимально выраженной у пациентов с летальным исходом (малоновый диальдегид - $5,9 \pm 0,06$ мкмоль/л, $p < 0,001$; церулоплазмин - $212 \pm 1,9$ мг/л, $p < 0,001$, каталаза эритроцитов - $90,1 \pm 0,5$ ммоль/мин.л, $p < 0,001$).

5. Плазмаферез и гелиокстерапия способствуют уменьшению эндогенной интоксикации с нормализацией уровней веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов и показателей перекисного окисления биологических мембран, что проявляется в стабилизации общего состояния больных и улучшает прогноз COVID-19, снижая летальность в 3,16 раз при плазмаферезотерапии ($p < 0,001$) и в 2,3 раза при гелиокстерапии ($p = 0,03$) по сравнению с пациентами, не получавшими эти виды терапии.

Разработанный алгоритм тактики ведения больных с тяжелой формой COVID-19 с учетом стадии эндогенной интоксикации включает в себя

назначение пациентам с 3-й и 4-й стадиями дополнительных методов детоксикации (плазмаферезотерапия и гелиокстерапия) в комплексном лечении COVID-19, что позволяет улучшить прогноз заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с тяжелой формой COVID-19 в динамике болезни необходимо оценивать развитие синдрома интоксикации как показателя эффективности лечения и полноты выздоровления.

2. Необходимо определять стадию эндогенной интоксикации для оценки необходимости усиления дезинтоксикационной терапии и выбора дальнейшей тактики ведения больных в динамике. Реконвалесценты с 1 стадией эндогенной интоксикации могут быть выписаны под амбулаторное наблюдение, реконвалесценты с 2 стадией эндогенной интоксикации переводятся в реабилитационное отделение для дальнейшего лечения и реабилитации, пациенты, у которых, несмотря на проводимое лечение, сохраняется 3 стадия эндогенной интоксикации не могут быть выписаны и остаются для долечивания в инфекционном отделении.

3. Больным с 2 и 3 стадиями эндогенной интоксикации в остром периоде рекомендовано назначение дополнительных методов дезинтоксикационной терапии, таких как плазмаферезотерапия и гелиокстерапия.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы: продолжить наблюдение за реконвалесцентами тяжелой формы COVID-19 с определением показателей синдрома интоксикации в периоде 4-12 недель и 12-24 недели от начала заболевания, также открывает перспективы изучения синдрома интоксикации при других инфекционных заболеваниях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибиотикотерапия

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФК – активные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЛЖ – бронхолегочный лаваж

БСК – болезни системы кровообращения

БЮ2 – концентрация O₂ во вдыхаемом ВАК – Высшая академическая комиссия

ВК – врачебная комиссия

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная оксигенация

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ГБУЗ – городское бюджетное учреждение здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЛГ – вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

ГПИ – гематологические параметры интоксикации

ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГООИ – инфекционный госпиталь особо опасных инфекций

ИЗ – инфекционные заболевания

ИЛ-6 – интерлейкин-6 ИМТ – индекс массы тела

ИНВ – индекс накопления и выведения токсинов

ИХА – иммунохроматографический анализ

КАК – клинический анализ крови

КБГУ – Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова

КБР – Кабардино-Балкарская Республика

КГС – кислородно-гелиевые газовые смеси

КТ – компьютерная томография

КФК – креатинкиназа

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

ЛИИм – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации В.К. Островского

ЛОР – ларингооторинолог

МА – Медицинская академия

МДА – малоновый диальдегид

МЗ – Министерство здравоохранения

МКБ-10 – Международная клиническая классификация

МНО – Международные нормализованные отношения

МСМ – метилсульфонилметан

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОЗ – озон

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБП – органы брюшной полости

ОГК – органы грудной клетки

ОГЭК – острый гастроэнтероколит

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – олигопептиды

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПКТ – прокальцитонин
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САМ – синдром активации макрофагов
СЗП – свежезамороженная плазма
СМП – скорая медицинская помощь
СОД – супероксиддисмутаза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СРБ – С-реактивный белок
СТШ – синдром токсического шока
СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
ТБК – тиобарбитуровая кислота
ТХУ – трихлоруксусная кислота
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФК – функциональный класс
ФНО – фактор некроза опухоли
ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хронический обструктивный бронхит
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦНИИ – Центральный научно-исследовательский институт
ЦНС – центральная нервная система
ЦП – церулоплазмин
ЭХО-кг – эхокардиография
АСЕ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

APACHE II – система классификации тяжести заболеваний (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

CCR6+ – клетки, которые экспрессируют хемокиновый рецептор CCR6

CD – кластер дифференцировки клеток

CHA2DS2-VASc – оценка риска тромбоэмболических осложнений

FDA – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

Geneva – Женевская шкала

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HA330 – гемоперфузионный картридж, разработанный компанией Jafron BioMedical Co (Китай)

HAS-BLED – балльная система для оценки риска крупных кровотечений

HLA-DR – главный комплекс гистосовместимости

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

IMPROVE – Международный регистр медицинской профилактики венозной тромбоэмболии

MCP-1 – белок 1 хемоаттрактанта моноцитов MIP-1 α – воспалительный белок макрофагов 1- α

NET – нейтрофильные внеклеточные «ловушки»

NEWS – Национальный показатель Раннего предупреждения

NK – естественные киллеры

ORF – открытая рамка считывания, область в геноме

PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны вируса

PaO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови

PLA2G2D – ген, который кодирует секретируемый член семейства фосфолипаз A2

PRR – образраспознающие рецепторы

qSOFA – быстрая последовательная оценка органной недостаточности

RW – реакция Вассермана

SpO₂ – сатурация крови

Th17 – подмножество Т-хелперов

TLR – толл-подобные рецепторы TNF – фактор некроза опухоли

TOM70 – митохондриальный фермент

Wells – шкала Веллса

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Чучалин А.Г., Белевский А.С. Протокол лечения термическим гелиоксом (t-He/O₂) больных с синдромом острой и обострением хронической дыхательной недостаточности. – URL: <https://spulmo.ru> (дата обращения: 07.11.2024).
2. Алекберов Д.Х., Потанин В.П., Белопухов В.М. Биологические механизмы озонотерапии и эффективность применения в медицине // Пермский медицинский журнал. – 2007. – Т. 24, № 4. – С. 138–141.
3. Алехина С.П., Щербатюк Т.Г. Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. – Нижний Новгород: Литера, 2003. – 240 с.
4. Анализ веществ низкой и средней молекулярной массы для дифференциальной диагностики смерти в результате острого мелкоочагового инфаркта миокарда и других форм патологии сердца / Н.С. Эделев, Л.М. Обухова, И.С. Эделев, А.А. Катиркина // Судебно-медицинская экспертиза. – 2017. – № 60 (2). – С. 7–10.
5. Асранкулова Д.Б., Уринова Д. Эндогенная интоксикация сред и немолекулярные пептиды при преэклампсии // Re-health journal. – 2021. – № 2 (10). – С. 29–32.
6. Бабаев Ф.А., Бабазаде Д.Ф. Гастроинтестинальные осложнения у больных с COVID-19 // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – URL: <https://science-education.ru> (дата обращения: 04.05.2022)..
7. Бабаев Х.Б. Патогенетические эффекты озонкислородной терапии // Харківська хірург. школа. – 2007. – Т. 26, № 3. – С. 57–61.
8. Бадалова З.А., Додхоев Дж.С., Сабурова А.М. Уровни малонового диальдегида и супероксиддисмутаза у детей из зоны повышенного радиационного фона // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 71–76.
9. Бегляров Р.О. Уровень показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у детей с гематурической формой хронического гломерулонефрита // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 2. – С. 130–135.

10. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 5 (5). – С. 237–244.
11. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // Сеченовский вестник. – 2020. – № 11 (2). – С. 50–61.
12. Веденина И.В. Современные методы детоксикации. – URL: <https://rsmu.ru> (дата обращения: 10.08.2024).
13. Взаимосвязь иммунологических нарушений, гипоксии и липопероксидации при эрозивно-язвенных поражениях двенадцатиперстной кишки в условиях коморбидной патологии / Э.И. Полозова, Л.М. Мосина, Л.В. Новикова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 559–566.
14. Винник Ю.С., Якимов С.В., Карапегян Г.Э. Клинические аспекты применения озонотерапии в хирургии // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 76–77.
15. Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И. Инфекционный процесс: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2017. – 18 с.
16. Влияние имунофана на некоторые показатели синдрома эндо генной интоксикации и иммунитета у больных раком молочной железы на фоне специального лечения / О.В. Лысенко, Т.Н. Коробкова, А.А. Пинегин [и др.] // Главный врач Юга России. – 2018. – № 3 (62). – С. 27–30.
17. Влияние лазеротерапии на выраженность нарушения функции печени и почек при перитонеальном эндотоксикозе / А.П. Власов, М.В. Волкова, М.А. Спирина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL: <https://science-education.ru> (дата обращения: 25.08.2024).
18. Влияние новой коронавирусной инфекции на развитие хронических неинфекционных заболеваний. Социальные аспекты здоровья населения / В.А. Шелгунов, А.В. Зубко, О.В. Кунгурцев, В.Г. Запорожченко. – 2023. – № 69 (3). – С. 5.

19. Влияние субхронической интоксикации тирамом на активность антиоксидантных ферментов и состояние процессов липопероксидации / И.В. Королев, А.В. Седых, В.А. Королев [и др.] // Экология человека. – 2022. – Т. 29, № 2. – С. 109–118.

20. Возможности и показания к применению методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией / М.Б. Ярустовский, Д.Л. Шукевич, Н.Д. Ушакова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 5. – С. 47–55.

21. Возраст-ассоциированные заболевания: роль инфламмасомного комплекса / Л.В. Ганковская, О.В. Артемьева, В.В. Греченко [и др.] // Иммунология. – 2023. – № 44 (5). – С. 640–652.

22. Волховская Н.Б., Колесова О.Е. Экспериментальные исследования воздействия озонированного физиологического раствора на состояние окислительно-восстановительного равновесия // Символ науки. – 2015. – № 10. – С. 217–221.

23. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 4 (27.03.2020).

24. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 5 (08.04.2020).

25. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 6 (28.04.2020).

26. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 7 (03.06.2020).

27. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 8 (03.09.2020).

28. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 9 (26.10.2020).

29. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). - Версия 10 (08.02.2021).

30. Гайдабура Е.А., Золотавина М.Л., Братова А.В. Манифестный характер биохимических показателей, вовлеченных в метаболизм патологического процесса, при течении COVID-19 с учетом тяжести поражения лёгких // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 5.

31. Галова Е.А., Краснов В.В. Нарушения в системах детоксикации и их роль в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С у детей // Детские инфекции. – 2021. – № 20 (2). – С. 38–43.

32. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема современности / Ж.И. Бородина, О.Е. Царенко, К.М. Монахов [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – № 9 (6). – С. 419–427.

33. Генинг Т.П., Ксейко Д.А. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в системе «сыворотка крови–эритроцит» при острой циркуляторной гипоксии // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 4. – С. 17–20.

34. Гончарова Т.А. Значимость показателей эндогенной интоксикации и клеточного энергетического обмена с позиции доказательной медицины при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28, № 1. – С. 50–53.

35. Гребнева О.Л., Ткачук Е.А., Чубейко В.О. Способ подсчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови. – М., 2006. – С. 17.

36. Демчук О.В. Экстракорпоральные методы гемокоррекции в дерматологии. – URL: <https://dnmu.ru> (дата обращения: 20.05.2024).

37. Джугостран В., Антипа В. Мониторинг эндогенной интоксикации у больных туберкулезом легких // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 4. – С. 30–32.

38. Дубравина В.В., Рогозян В.В., Цыгалова Н.А. Динамика показателей периферической крови у хирургических больных при эндогенной интоксикации // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами: мат. VII Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Иваново: ИвГМА, 2019. – С. 5–8.

39. Запоры у детей: обоснование коррекции эндогенной интоксикации / О.В. Федорова, Э.Н. Федулова, О.А. Тутина, Л.В. Коркоташвили // Медицинский альманах. – 2011. – №4 (17). – С. 195–199.

40. Змызгова А.В., Максимов В.А. Клинические аспекты озонотерапии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 287 с.

41. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы в патогенезе интоксикации при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ж.И. Бородина, Т.М. Каменщикова, О.В. Малинин, К.М. Манахов // Клиническая медицина. Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 6 (72).

42. Иванова З.О. Изменение показателей малонового диальдегида при пневмонии бактериальной этиологии // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1. – С. 105.

43. Интоксикационный синдром у стоматологических больных и его верификация / Л.Б. Петросян, А.В. Цимбалистов, Т.А. Лопушанская, М.Я. Малахова // Актуальные проблемы медицины. – 2018. – Т. 41, № 3. – С. 379–392.

44. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с

точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 13–25.

45. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221–246.

46. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его прогностическом значении // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.

47. Камбачокова З.А., Шогенова М.С. Состояние уровня среднемолекулярных пептидов в плазме крови у больных генитальным герпесом // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 21–24.

48. Кароли Н.А., Ребров А.П. Факторы риска смерти пациентов с ХОБЛ // Клиническая медицина. – 2006. – № 9. – С. 24–27.

49. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: в 2-х т. Т. 2. – СПб.: Интермедика, 1999. – С. 100, 26-28, 633-634.

50. Киселевский М.В., Громова Е.Г., Фомин А.М. Сепсис. Этиология. Патогенез. Экстракорпоральная детоксикация. – М.: Практическая медицина, 2021. – 176 с.

51. Клинико-биохимические показатели эндогенной интоксикации у детей с хроническими нагноительными заболеваниями легких / Д.Т. Баходуров, Х. Ибодов, Т.Ш. Икромов [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т. 10, № 1 (33). – С. 10–15.

52. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–29.

53. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией / А.Л. Вёрткин, А.Р. Аскарров, О.В. Зайратьянц, М.А. Рудницкая // Лечащий Врач. – 2022. – № 7–8 (25). – С. 10–13.

54. Комплексный подход к оценке экспериментальных исследований / Д.Ю. Мадай, В.Р. Вебер, А.С. Гривков [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11-2. – С. 40–46.

55. Корхмазов В.Т., Алексеенко С.Н., Перхов В.И. Половозрастная структура смертности от COVID-19 // Инновационная медицина Кубани. – 2022. – № 4. – С. 39–46.

56. Кучер А.В., Ходус С.В., Приходько О.Б. Анализ показателей эндогенной интоксикации у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 84. – С. 63–69.

57. Лизинфельд И.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией, предикторы неблагоприятного течения и исхода: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2022. – С. 157.

58. Логвина Л.Л., Байрам Д.Н., Камбачокова З.А. Патогенетическая терапия больных рецидивирующим генитальным герпесом // Антибиотики и химиотерапия. – 2020. – Т. 65, № 5–6. – С. 30–34.

59. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: методич. рекомендации. – СПб., 1995. – 33 с.

60. Маргиты М.М., Маржохова М.Ю., Хадзегова С.Б. Значение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в патогенезе ветряной оспы // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – № 6 (23) – С. 185–192.

61. Маржохова М.Ю. Некоторые патогенетические аспекты состояния иммунитета, свободнорадикальных процессов и синдрома интоксикации у больных острыми кишечными инфекциями: дис. ... д-ра мед. наук. – Нальчик, 2004. – 274 с.

62. Маржохова М.Ю., Афашагова М.М., Нагоева М.Х. Синдром эндогенной интоксикации при некоторых стрептококковых инфекциях //

Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru> (дата обращения: 15.06.2020г.).

63. Маркеры эндогенной интоксикации у больных острой крапивницей и ангиоотекотом / Ю.В. Усаченко, С.Н. Крутиков, А.М. Кацев [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 109–113.

64. Масленников О.В., Конторщикова К.Н., Шахов Б.Е. Руководство по озонотерапии: монография. - 4-е изд. – Нижний Новгород: Исток, 2015. – 346 с.

65. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России / А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, Е.В. Мельникова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – Т. 97, № 3. – С. 14–21.

66. Мизиев И.А., Акхубеков Р.А., Иванова З.О. Проксидантная и антиоксидантная система крови и цитокиновый профиль у больных абдоминальным сепсисом // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 11. – С. 113–118.

67. Мокашева Ек.Н., Мокашева Евг.Н. Лейкоцитарные индексы у пациентов терапевтического и хирургического профиля // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2024. – № 3. – С. 24–29.

68. Мурадов А.М., Туйчибоева М.Н., Шумилина О.В. ИК-спектрометрический метод диагностики эндотоксикозов при критических состояниях. Преимущества и перспективы // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2015. – № 1. – С. 41–47.

69. Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Состояние процессов перекисного окисления липидов у больных герпесвирусными инфекциями // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 4. – С. 113–114.

70. Некоторые показатели белкового обмена в оценке риска инфекционных осложнений при политравме / А.А. Рахматулина, И.А.

Талашова, С.Н. Лунева [и др.] // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 484–492.

71. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов / В.В. Педдер, М.В. Набока, В.К. Косенок [и др.] // Омский научный вестник. – 2012. – № 1. – С. 120–125.

72. Озонотерапия / М.Г. Гулиева, Э.И. Зейналова, Н.А. Фигарова, Ф.Д. Рафиев // Офтальмология. – 2010. – № 2. – С. 102–109.

73. Опыт применения гелиокса в лечении вирусной пневмонии при COVID-19 / О.П. Соколова, А.В. Макарова, И.С. Серезвин [и др.] // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 8–14.

74. Опыт применения плазмафереза при лечении постковидного синдрома / Е.Н. Деревянкина, В.В. Баев, П.А. Воробьев [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2021. – № 5–6. – С. 43–49.

75. Особенности свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у детей с сахарным диабетом первого типа / И.М. Быков, Л.Г. Ивченко, Д.А. Доменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 24 (4). – С. 27–38.

76. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19 / И.И. Лутфарахманов, Е.Ю. Сырчин, П.И. Миронов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 3 (87). – С. 22–27.

77. Оценка влияния кислородно-гелиевой смеси на выраженность кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией / К.А. Цыганков, Р.Е. Лахин, А.В. Щеголев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 18–24.

78. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин с ВИЧ и коинфекцией / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, М.А. Даренская [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – № 88(11). – С. 17–21.

79. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях / М.Ю. Маржохова, М.Х. Нагоева, М.М. Афашагова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 2 (28). – С. 46–50.

80. Оценка тяжести хирургического эндотоксикоза / В.И. Карандин, А.Г. Рожков, М.И. Царев [и др.] // Общая реаниматология. Токсемии. – 2009. – № 5. – С. 49–53.

81. Оценка эндогенной интоксикации на основе изучения веществ средней и низкой молекулярной массы у больных инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Т.В. Прокофьева, О.С. Полунина, Е.А. Полунина [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – № 16 (17). – С. 106–115.

82. Патогенез COVID-19 / А.Е. Абатуров, Е.А. Агафонова, Е.Л. Кривуша, А.А. Никулина // Zdorov'e Rebenka. – 2020. – № 15 (2). – С. 133–144.

83. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований / Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский // Клиническая практика. – 2020. – № 11 (2). – С. 21–37.

84. Пашина Е.В., Золотавина М.Л. Комплекс биохимических показателей в оценке формирования стадий эндогенной интоксикации в клетке // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – URL: <https://science-education.ru> (дата обращения: 25.08.2024).

85. Певзнер Д.В. Цитокиновая сорбция в лечении пациентов с COVID-19. – URL: https://www.cardio.ru/files/2020/Клин_разбор_2_29_05.pdf (дата обращения: 20.05.2024).

86. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких / В.К. Островский, С.В. Макаров, Д.В. Янголенко [и др.] // Ульяновский

медико-биологический журнал. — 2011. —
№ 1. — С. 73.

87. Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран у больных с COVID-19 / А.Р. Маржохова, А.А. Плоскирева, Ж.Б. Понежева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2023. — № 3. — С. 54–59.

88. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров, Э.И. Давлетшина, А.Г. Васильева, Р.Г. Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. — 2021. — Т. 14, вып. 6. — С. 94–104.

89. Применение кислородно-гелиевой газовой смеси «гелиОкс» для лечения дыхательной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (рандомизированное одноцентровое контролируемое исследование) / Р.Е. Лахин, А.Д. Жданов, А.В. Щеголев [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». — 2021. — № 10 (3). — С. 430–437.

90. Пульмонология: национальное руководство / ред. А.Г. Чучалин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 800 с.

91. Радыгина Л.В., Мочалова Л.В. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений // MIR. J. — 2023. — № 10 (1). — С. 20–38.

92. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / под ред. проф. П.А. Воробьева // Проблемы стандартизации в здравоохранении. — 2021. — № 7–8. — С. 3–96.

93. Роль митохондриальных активных форм кислорода в активации врожденного им мунитета / Б.В. Пинегин, Н.В. Воробьёва, М.В. Пашенков, Б.В. Черняк // Иммунология. — 2018. — Т. 39, № 4. — С. 221–229.

94. Роль окислительного стресса в развитии хронической болезни почек и способы его оценки / О.С. Оксенюк, Ю.А. Калмыкова, О.Б. Смирнова, Д.Г. Пасечник // Фундаментальная медицина и биология. — 2016. — № 1. — С. 15–24.

95. Роль тучных клеток в патогенезе тяжелых поражений легких у пациентов с COVID-19 / А.В. Будневский, С.Н. Авдеев, Д. Косанович [и др.] // Respir. Res. – 2022. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02284-3> (дата обращения: 20.12.2023).

96. Сигнальная роль активных форм кислорода в тромбоцитах / Т.А. Прохорова, О.К. Савушкина, И.С. Бокша [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 57–64.

97. Скрыбина В.В. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации у беременных с физиологическим и осложненным течением гестации // Приволжский научный вестник. Медицинские науки. – 2012. – № 7(11). – С. 49–54.

98. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Возможные варианты применения гелиево-кислородной смеси при острой респираторной патологии и в условиях пандемии COVID-19 // Профилактическая медицина. – 2020. – № 23 (7). – С. 78–84.

99. Сокологорский С.В. Гликокаликс – рождение новой клинической парадигмы // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 4. – С. 22–29.

100. Состояние иммунитета и системы «Перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» при прогрессировании хронической обструктивной болезни легких / Т.А. Гвозденко, П.В. Борщев, Е.М. Иванов [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 3. – С. 68–76.

101. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, М.А. Рашидова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71, № 1. – С. 11–15.

102. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – 3е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 896 с.

103. Сравнение эффектов селективной плазмофильтрации, плазмодиафильтрации с системами MARS и Prometheus при лечении

печеночной недостаточности / А.А. Соколов, С.И. Рей, И.В. Александрова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 39–52.

104. Сравнительный анализ силы дыхательных мышц при внебольничной пневмонии с различной тяжестью эндогенной интоксикации / Б.И. Гельцер, А.А. Деи, И.Н. Титоренко, В.Н. Котельников // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 3. – С. 19–24.

105. Термическая гелий-кислородная смесь в лечебном алгоритме больных с COVID-19 / С.С. Петриков, С.В. Журавель, Л.В. Шогенова [и др.] // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75, № 5S. – С. 353–362.

106. 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.

107. Хамидов А.К., Расулов С.Р., Расулова Н.С. Клинические и биохимические показатели эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы // Евразийский онкологический журнал: материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. – Т. 4, № 2. – Минск, 2016. – С. 307.

108. Хасан-Ахунова А.В., Антонова Т.В., Алексеева Е.А. Значение уровня среднемолекулярных пептидов в оценке синдрома интоксикации при инфекционных заболеваниях // Актуальные вопросы военно-морской и клинической медицины. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 27–28.

109. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (3). – С. 93–98.

110. Ходжаева Н.М., Сабурова А.М., Бобоева З.Р. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей со скарлатиной // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 43–47.

111. Шулаева Н.М. Оптимизация интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации у больных с тяжёлой термической травмой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2011. – 20 с.
112. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019 CoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV / Д.К. Львов, С.В. Альховский, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева // Вопросы вирусологии. – 2020. – № 65 (1). – С. 6–15.
113. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. – Т. 1, 2. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
114. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397. – Pp. 220–232.
115. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 / T. Moriguchi, N. Harii, J. Goto [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – № 94. – Pp. 55–58.
116. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm / M.R. Garvin, C. Alvarez, J.I. Miller [et al.] // Elife. – 2020. – № 9. – E59177.
117. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19 / P. Keith, M. Day, L. Perkins [et al.] // Critical Care. – 2020. – № 24(1). – P. 128.
118. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies / X.H. Yao, T.Y. Li, Z.C. He [et al.] // Zhonghua Bing LiXue ZaZhi. – 2020. – № 49. – Pp. 411–417.
119. A Promising Anti-Cytokine-Storm Targeted Therapy for COVID-19: The Artificial-Liver Blood Purification System / Y. Zhang, L. Yu, L. Tang [et al.] // Engineering (Beijing, China). – 2020. – DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.006.

120. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing / D.E. Gordon, G.M. Jang, M. Bouhaddou [et al.] // *Nature*. – 2020. – № 583. – Pp. 459–468.

121. Abdeldayem E.H., Abdelrahman A.S., Mansour M.G. Recognition of phrenic paralysis as atypical presentation during CT chest examination of COVID-19 infection and its correlation with CT severity scoring: a local experience during pandemic era // *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* – 2021. – № 52. – Pp. 1–7.

122. Activation of AP-1 through reactive oxygen species by angiotensin II in rat cardiomyocytes / S. Wu, J. Gao, C. Ohlemeyer [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2005. – № 39 (12). – Pp. 1601–1610.

123. Aoyagi J., Kanai T., Maru T. Efficacy of plasma exchange with a high dose of acyclovir for disseminated varicella infection // *CEN. Case Reports*. – 2020. – № 9 (1). – Pp. 15–18.

124. 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. – № 5. – Pp. 802–810.

125. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // *JAMA*. – 2020. – № 323 (16). – Pp. 1574–1581.

126. Berganza C., Zhang J. The role of helium gas in medicine // *Med. Gas. Res.* – 2013. – Vol. 4, № 18. – P. 8.

127. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 / I. Thevarajan, T.H.O. Nguyen, M. Koutsakos [et al.] // *Nat. Med.* – 2020.

128. Breathing exercises and pranayamas to decrease perceived exertion during breathholding while locked-down due to COVID-19 online randomized study / M. Shukla, D. Chauhan, R. Raj // *Complementary therapies in clinical practice*. – 2020. – Vol. 41. – E. 101248.

129. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zaccone [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – № 5. – Pp. 1–6.

130. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury Science China / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // Life sciences. – 2020. – № 63 (3). – Pp. 364–374.

131. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // J. Clin. Invest. – 2020. – № 130. – Pp. 2620–2629.

132. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // JAMA. – 2020. – № 323 (11). – Pp. 1061–1069.

133. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et al.] // Allergy. – 2020. – № 75 (7). – Pp. 1730–1741.

134. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu, Bi Wang, T. Yuan [et al.] // J. Infect. – 2020. – № 80 (6). – Pp. 656–665.

135. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // Lancet Respir. Med. – 2020. – № 8 (5). – Pp. 475–481.

136. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395 (10229). – Pp. 1054–1062.

137. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model / A.S. Yadaw, Y.C. Li, S. Bose [et al.] // Lancet Digital Health. – 2020. – № 2 (10). – E. 516–525.

138. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The Lancet. – 2020. – № 395. – Pp. 497–506.

139. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal panviral disease mechanisms / D.E. Gordon, J. Hiatt, M. Bouhaddou [et al.] // Science. – 2020. – № 370. – E. 9403.

140. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19 / H. Chu, J.F. Chan, Y. Wang [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2020.

141. Coronavirus infection and immune responses / G. Li, Y. Fan, Y. Lai [et al.] // J. Med. Virol. – 2020. – № 92 (4). – Pp. 424–432.

142. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review / R.B. Azevedo, B.G. Botelho, J.V.G. Hollanda [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2021. – № 35 (1). – Pp. 4–11.

143. COVID-19 and the lungs: a review / Su Wen-Lin, Lu Kuo-Cheng, Chan Chih-Yu, Chao You-Chen // J. Infect. Public Health. – 2021. – № 14 (11). – Pp. 1708–1714.

144. COVID-19 is an emergent disease of aging / D. Santesmasses, J.P. Castro, A.A. Zenin [et al.] // Aging Cell. – 2020. – № 19 (10). – E. 13230.

145. COVID-19, cytokines and immuno suppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? / P. Sarzi-Putini, V. Giorgi, S. Sirotti [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2020. – № 38. – Pp. 337–342.

146. COVID-19: abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.] // J. Hepatol. – 2020. – № 73 (3). – Pp. 566–574.

147. COVID-19-Associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart / M.C. Bois, N.A. Boire, A.J. Layman [et al.] // Circulation. – 2021. – № 143. – Pp. 230–243.

148. COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids / D. Pugin, M.I. Vargas, C. Thieffry [et al.] // Neurology. – 2020. – № 95. – Pp. 543–546.

149. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies / Tang Yujun, Liu Jiajia, Zhang Dingyi [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 1708.

150. CytoResc – «CytoSorb» rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 cytokine storm: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial / H. Stockmann [et al.] // *Trials.* – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 577.

151. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity / W. Chen, Y. Lan, X. Yuan [et al.] // *Emerging Microbes and Infections.* – 2020. – № 9 (1). – Pp. 469–473.

152. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al.] // *JAMA Intern. Med.* – 2020. – E. 2033.

153. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial / J. Villar, C. Ferrando, D. Martinez [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – № 8. – Pp. 267–276.

154. Douglas F. Willson Aerosolized Surfactants, Anti-Inflammatory Drugs, and Analgesics // *Respiratory Care.* – 2015. – № 60 (6). – Pp. 774–793.

155. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes / C.H. Von Weyhern, I. Kaufmann, F. Neff [et al.] // *Lancet.* – 2020. – № 395. – E. 109.

156. Effects of oxidation on the physicochemical properties of polyunsaturated lipid membranes / E. Parra-Ortiz, K.L. Browning, L.S.E. Damgaard [et al.] // *J. Colloid Interface Sci.* – 2019. – Vol. 538. – Pp. 404–419.

157. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study / M.J. Cummings, M.R. Baldwin, D. Abrams [et al.] // *Lancet.* – 2020. – № 395 (10239). – Pp. 1763–1770.

158. FDA. Emergency use authorizations for medical devices. – URL: <https://www.fda.gov> (date of request: 29.05.2021).

159. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng, Y. Gao, G. Wang [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – № 17 (5). – Pp. 533–535.
160. Guillain–Barre syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection / A. Sancho-Saldana, A. Lambea-Gil, J.L.C. Liesa [et al.] // *Clin. Med.* – 2020. – № 20 (4). – E.93–94.
161. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review / V. Deshmukh, R. Motwani, A. Kumar [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2021. – № 74. – Pp. 76–83.
162. Hosakote Y.M., Rayavara K. Respiratory Syncytial Virus Induced Oxidative Stress in Lung Pathogenesis // *Oxidative Stress in Lung Diseases.* – 2020. – P. 297–330.
163. Huang I., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis // *J. Intensive Care.* – 2020. – № 8. – P. 36.
164. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID19: a case report / S. Chibane, G. Gibeau, F. Poulin [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis.* – 2020. – № 10. – P. 1007.
165. Importance of respiratory airway management as well as psychological and rehabilitative treatments to COVID-19 patients / Y.C. Jiang, J. Chen, F.L. Cen [et al.] // *The American journal of emergency medicine.* – 2020. – Vol. 38, № 8. – P. 1698.
166. Kaplan M.J., Radic M. Neutrophil extracellular traps: doubleedged swords of innate immunity // *J. Immunol. Baltim. Md.* – 2012. – № 189. – Pp. 2689–2695.
167. Karadaş O., Ozturk B., Sonkaya A.R. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19 // *Neurol. Sci.* – 2020. – № 41. – Pp. 1991–1995.
168. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // *J. Med. Virol.* – 2020. – № 92 (6). – Pp. 552–555.

169. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID // *Acta Paediatrica*. – 2021. – Vol. 110, № 3. – P. 914–921.

170. Massy Z.A., Liabeuf S. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease // *Contrib. Nephrol. Basel. Karger*. – 2017. – Vol. 19. – P. 8–17.

171. 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, Y. Yuan [et al.] // *Am. J. Infect. Control*. – 2020. – S0196–6553(20).

172. Mueller A.L., McNamara M.S., Sinclair D.A. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – № 12 (10). – Pp. 9959–9981.

173. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 / V.G. Puelles, M. Lutgehetmann, M.T. Lindenmeyer [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – № 383. – Pp. 590–592.

174. Nagy Á., Pongor S., Györffy B. Different mutations in SARS-CoV-2 associate with severe and mild outcome // *Int. J. Antimicrob. Agents*. – 2021. – № 57 (2).

175. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2020. – № 77 (6). – Pp. 683–690.

176. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study / J. Hwang, J. Kim, J. Park [et al.] // *Neurol. Sci*. – 2020. – № 41. – Pp. 2317–2324.

177. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series / J. Matschke, M. Lutgehetmann, C. Hagel [et al.] // *Lancet Neurol*. – 2020. – № 19. – Pp. 919–929.

178. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome / Z. Xu, L. Shi, Y. Wang [et al.] // *Lancet Respir. Med*. – 2020. – № 8 (4). – Pp. 420–422.

179. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection / M. Thompson, J. Kaminski, E. Kurt-Jones [et al.] // *Viruses*. – 2011. – № 3. – Pp. 920–940.

180. Persistent Hiccups as an Atypical Presentation of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review of Case Reports / P. Giannos, K. Katsikas Triantafyllidis, G. Geropoulos [et al.] // *Front. Neurol.* – 2022. – № 13. – 819624.

181. Plasma Exchange to Rescue Patients with Autoantibodies Against Type I Interferons and Life-Threatening COVID-19 Pneumonia / N. De Prost, P. Bastard, R. Arrestier [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – № 41 (3). – Pp. 536–544.

182. Plasmapheresis for systemic vasculitis / K. Fukuoka, M. Kishimoto, T. Kawakami [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2022. – № 26 (3). – Pp. 493–506.

183. Potential effect of blood purification therapy in reducing cytokine storm as a late complication of critically ill COVID-19 / J. Ma, P. Xia, Y. Zhou Y [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – № 214. – E.108408.

184. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19 / O.A. Centurion, K.E. Scavenius, L.B. Garcia [et al.] // *Crit. Pathw. Cardiol.* – 2020. – № 10. – P. 1097.

185. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan / L. Yan, H.-T. Zhang, Y. Xiao [et al.] // *Medrxiv*. – 2020. – URL: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028027> .

186. Predictors of survival in older adults hospitalized with COVID-19 / B. Tyson, L. Erdodi, A. Shahein [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2021. – № 42 (10). – Pp. 3953–3958.

187. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review / M. Aboughdir, T. Kirwin, A.A. Khader, B. Wang // *Viruses*. – 2020. – № 12 (5). – Pp. 527.

188. Protein measurement with the Folinphenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – № 193 (1). – Pp. 265–275.

189. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – № 8. – Pp. 681–686.

190. Recommendations for the management to the mophagocytic lymphohistiocytosis in adults / P. LaRosée, A. Horne, M. Hines [et al.] // *Blood.* – 2019. – № 133. – Pp. 2465–2477.

191. Redox biology of respiratory viral infections / O.A. Khomich, S.N. Kochetkov, B. Bartosch, A.V. Ivanov // *Viruses.* – 2018. – Vol. 10 (8). – P. 392.

192. 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. – № 146 (1). – Pp. 110–118.

193. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – № 81 (2). – E.16–25.

194. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus Disease 2019 from a nationwide analysis in China / R. Chen, W. Liang, M. Jiang [et al.] // *Chest.* – 2020. – № 158 (1). – Pp. 97–105.

195. Ronco C., Bellomo R., Lonneman G. Sepsis: theory and therapies // *New England Journal of Medicine.* – 2003. – Vol. 348, № 16. – Pp. 1600–1602.

196. Samaniego F., Conte G. Infección por SARS-CoV-2. Una nueva enfermedad endotelial trombo-inflamatoria [SARS-CoV-2 infection as a thrombo-inflammatory endothelial disease] // *Revista medica de Chile.* – 2020. – Vol. 148, № 10. – P. 1467–1474.

197. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists / C.K. Yuen, J.Y. Lam, W.M. Wong [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – № 9. – Pp. 1418–1428.

198. SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling / L. Miorin, T. Kehrer, M.T. Sanchez-Aparicio [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – № 117. – Pp. 28344–28354.

199. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting / H.W. Jiang, H.N. Zhang, Q.F. Meng [et al.] // Cell Mol. Immunol. – 2020. – Vol. 70, № 17. – Pp. 998–1000.
200. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling / Y. Zheng, M.W. Zhuang, L. Han [et al.] // Signal Transduct Target Ther. – 2020. – № 5. – P. 299.
201. Sies H. Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks // Oxidative Stress. Academic Press. – 2020.
202. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // Science. – 2020. – № 367. – Pp. 1444–1448.
203. Structure and drug binding of the SARS-CoV2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers / V.S. Mandala, M.J. McKay, A.A. Shcherbakov [et al.] // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2020. – № 27. – Pp. 1202–1208.
204. Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection / H. Shi, C. Zhou, P. He [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2020. – E. 105974.
205. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China / B. Xu, C.Y. Fan, A.L. Wang [et al.] // J. Infect. – 2020. – № 81 (1). – E. 51–60.
206. Targeting mono amineoxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation / R. Sánchez-Rodríguez, F. Munari, R. Angioni [et al.] // Cellular & Molecular Immunology. – 2020. – Pp. 1–3.
207. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome / C.B. Crayne, S. Albeituni, K.E. Nichols [et al.] // Front Immunol. – 2019. – № 10. – C. 119.
208. The interaction of the SARS coronavirus non-structural protein 10 with the cellular oxid or eductase system causes an extensive cytopathic effect / Q. Li, L. Wang, C. Dong [et al.] // J. Clin. Virol. – 2005. – № 34 (2). – Pp. 133–139.

209. The ORF3 a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells / Y. Ren, T. Shu, D. Wu [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* – 2020. – № 17. – Pp. 881–883.
210. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A.E. Gorbalenya [et al.] // *Nat. Microbiol.* – 2020. – Vol. 5, № 4. – Pp. 536–544.
211. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – № 20. – Pp. 363–374.
212. Upregulation of mitochondrial gene expression in PBMC from convalescent SARS Patients / H. Shao, D. Lan, Z. Duan [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2006. – № 26 (6). – Pp. 546–554.
213. Validation and Cardiorespiratory Response of the 1-Min Sit-to-Stand Test in Interstitial Lung Disease / P.F. Tremblay Labrecque, J. Harvey, E. Nadreau [et al.] // *Medicine & Science in Sports & Exercise.* – 2020. – Vol. 52, № 12. – Pp. 2508–2514.
214. Whittaker A., Anson M., Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: a systematic review and current update // *Acta Neurol. Scand.* – 2020. – № 142 (1). – Pp. 14–22.
215. World Health Organization Coronavirus (COVID-19). Dashboard. – URL: <https://covid19.who.int> (date of request: 07.08.2025).
216. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 72. – URL: <https://www.un.org>.
217. Zhang Y., Xiao Y., Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – № 382 (17). – E. 38.
218. Ziegler C. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues // *Cell.* – 2020. – № 5. – Pp. 1016–1035.