

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

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»

Научный руководитель

Маржохова Мадина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бургасова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Петров Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Научно-образовательным отделом Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения Обнинского института атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ на заседании Диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защите прав потребителей и благополучия человека на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета,

доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы новой коронавирусной инфекции COVID-19 не вызывает сомнений в связи с широким распространением этого заболевания, тяжелой формой и относительно высокой летальностью [Акимкин В.Г. с соавт., 2022].

В конце 2019 г. стали поступать сообщения о вспышке нового инфекционного заболевания из китайского города Ухань [Малеев В.В. с соавт., 2020]. Вопреки принятым мерам предосторожности, болезнь очень быстро распространилась, и 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию новой коронавирусной инфекции [Временные методические рекомендации, версия 4]. 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 [World Health Organization Coronavirus (COVID-19), 2025].

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 [Yang X. et al., 2020].

Несмотря на то, что количество болеющих продолжает уменьшаться, случаи COVID-19 по-прежнему регистрируются в мире и в России [Акимкин В.Г. с соавт., 2022; Горелов А.В. и соавт., 2020]. 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 [Щелканов М.Ю. с соавт., 2020; Matschke J. et al., 2020].

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 [Маргиты М.М. с соавт., 2021; Прокофьева Т.В. с соавт., 2022]. Поэтому изучение синдрома интоксикации при новой коронавирусной инфекции COVID-19 является своевременным и актуальным.

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 [Хасанова Д.Р. с соавт., 2021].

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. [Маржохова М.Ю. с соавт., 2016]. 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) [Ходжаева Н.М. с соавт., 2019].

Значительная часть биохимических реакций в организме происходит с участием свободных радикалов, способных к высокой химической активности [Оксенюк О.С. с соавт., 2016]. 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) [Оксенюк О.С. с соавт., 2016]. 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.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов изучены клинико-лабораторные и инструментальные особенности течения коронавирусной инфекции COVID-19 [Гришаева А.А., 2023; Duan J., 2020]. Однако отсутствуют данные о значимости веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов, малонового диальдегида, церулоплазмина, каталазы эритроцитов и индекса накопления и выведения токсинов для развития тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19. Исследования эффективности плазмаферезотерапии и гелиокстерапии, проведенных рядом авторов при COVID-19 [Певзнер Д.В., 2024; Петриков С.С. и

соавт., 2020] противоречивы и требуют дальнейшего изучения. Все это и определило цели и задачи данной работы.

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 плазмаферез 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 клинко-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 [Временные методические рекомендации, версия 4]. 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, аносмия, 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. Плазмоферезотерапия 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 (плазмоферезотерапия 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) и рекомендована к защите.

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 ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова» 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 государственного университета, 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).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационное исследование было проведено на базе кафедры инфекционных болезней медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета 09.2020 по 03.2022 гг. 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» № 0120.0-501782.

Под наблюдением находились 283 больных с тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 18 до 92 лет, госпитализированных по клинико-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.

В работе были использованы следующие методы: 1.клинический: лабораторный и инструментальный; 2.эпидемиологический; 3.иммунологический; 4.молекулярно-биологический; 5.статистический (таб.1).

Таблица 1- Методы и материалы исследования

Методы исследования	Характеристика материалов	Период и объем проведенных исследований
-Клинический метод -Статистический метод	Истории болезней стационарных больных; Индивидуальная карта больного, включенного в исследование	283 больных 2020-2021 гг.
-Эпидемиологический метод	Сбор эпидемиологического анамнеза	
-Лабораторный метод	Общий анализ крови, общий анализ мочи, АЛТ/АСТ, мочевины, креатинина, определение общего белка, альбумина, глюкозы крови, прокальцитонина, СРБ, коагулограмма, ферритин, ЛДГ, данные вдыхаемого кислорода (FiO ₂), газы артериальной крови	
-Клинический метод -Лабораторный метод -Инструментальный метод	Оценка состояния больных по шкалам: NEWS; HAS-BLED; Wells или Geneva, или IMPROVE; CHA ₂ DS ₂ -VASc; qSofa	
-Микробиологические методы	Бактериологические посевы из зева, носа, трахеостомической трубки	
-Метод молекулярной биологии	Полимеразная цепная реакция (ПЦР) мазков из зева и носа	
Инструментальные методы	Показатели сатурации крови SpO ₂ , ЧДД, ЧСС, АД. Рентген легких, компьютерная томография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ различных органов по показаниям	283 больных 2020-2021 гг.
-Клинический метод -Лабораторный метод -Статистический метод	Определение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы, олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче, индекса накопления и	

	выведения токсинов Определение уровня малонового диальдегида, церулоплазмина, каталазы эритроцитов	
-Клинический метод -Статистический метод	Вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3, оценка стадий эндогенной	83 пациента 2020-2021 гг.
Статистический метод	Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью статистического пакета Microsoft Excel, с применением t- критерия Стьюдента	283 больных 2020-2021 гг.

Клинические методы исследования. Применялись общепринятые клинические методы исследования. Изучались истории болезни стационарных больных, кроме того, на них заводились индивидуальные карты больного, включенного в исследование.

Лабораторный метод. Биохимический анализ крови выполнялся на автоматических биохимических анализаторах. 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 K, Na, Ca, Mg, Cl и RW. На анализаторе «Lazurit» (США) проводился иммуноферментный хемилюминисцентный анализ с определением уровня ИЛ-6 и прокальцитонина (ПКТ).

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 [Гребнева О.Л. и др., 2006].

Для оценки уровня олигопептидов в различных биологических жидкостях использовали метод Лоури [Lowry O.H. et al., 1951].

Вычисление коэффициентов интоксикации K1, K2, K3 и интегрального индекса эндогенной интоксикации [Малахова М.Я., 1995]. $K1 = \text{ВНиСММ}_{\text{пл}} / \text{ВНиСММ}_{\text{эр}}$ – показатель распределения ВН и СММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов; $K2 = \text{ВНиСММ}_{\text{м}} / \text{ВНиСММ}_{\text{пл}} + \text{ВНиСММ}_{\text{эр}}$ характеризует процесс элиминации ВН и СММ почками; $K3 = \text{ОП}_{\text{м}} / \text{ОП}_{\text{пл}} + \text{ОП}_{\text{эр}}$ характеризует два процесса: элиминацию ОП почками и собственно почечную деградацию олигопептидов. При помощи вычисленных коэффициентов оценивали стадии эндогенной интоксикации: 1-я стадия – стадия компенсации; 2-я стадия – стадия накопления; 3-я стадия – стадия декомпенсации; 4-я стадия – стадия необратимых изменений или терминальная.

Определение уровня церулоплазмина в сыворотке крови проводили методом Равина. Малоновый диальдегид - по методу М. Ushima (1978). Уровень каталазы эритроцитов определяли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 260 нм.

Инструментальный метод. Все пациенты поступали с результатами компьютерной томографии органов грудной клетки, всем поступающим проводили ЭКГ и Эхо-КГ, УЗИ различных органов, рентгенография органов грудной клетки.

Эпидемиологический метод. В рамках метода использовали сбор эпидемиологического анамнеза и методику эпидемиологического наблюдения.

Молекулярно-биологический метод применялся для обнаружения вируса SARS-CoV-2 в мазках из носа и зева.

Иммунологический метод использовался для выявления вероятности ранее перенесенного заболевания количественно определяли антитела к S-белку.

Микробиологический метод проводили посевы на питательные среды с высевом патологической флоры и определением чувствительности к антибиотикам.

Статистический метод с помощью пакета программ Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-лабораторная характеристика тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19

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) выписались с рекомендациями, умерло 117 человек (41,3%) (группа 2). В среднем возраст всех больных, находившихся под наблюдением, составлял $65 \pm 0,7$ (от 61 до 70) лет. Итак, у 252 (89 %) больных имелся неблагоприятный преморбидный фон (82,5% выживших и 98,3% умерших). 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 %). 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). 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, наиболее выраженное в группе больных с летальным исходом. 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. В общей группе тяжелых реанимационных больных с COVID-19 летальность составила 41,3 %.

Роль синдрома эндогенной интоксикации в развитии тяжелой формы коронавирусной инфекции COVID-19

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 (табл.2).

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 (рис.1).

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.

Таблица 2 - Содержание ВН и СММ в биологических жидкостях организма у тяжелых больных COVID-19

Исследуемая среда	Период исслед.	n	ВН и СММ (усл.ед.)	Олигопептиды (г/л)
			X±m	X±m
Плазма крови	Здоровые	45	10,9±0,22	0,35±0,01
	I	283	37,4±0,28*	1,29±0,14*
	II	206	32,7±0,42*,**	1,01±0,12 *,**
	III	166	18,1±0,66*,**	0,54±0,03*,**
Эритроциты	Здоровые	45	19,4±0,23	0,56±0,02
	I	283	44,6±0,31*	1,78±0,02 *
	II	206	37,5±0,19*,**	1,68±0,02*,**
	III	166	30,2±0,86*,**	0,93±0,05*,**
Моча	Здоровые	45	31,4±0,38	3,9±0,13
	I	283	65,2±3,34*	12,5±0,25*
	II	206	60,8±1,25*,**	9,7±0,31*,**
	III	166	40,2±0,87*,**	7,8±0,44*,**

Примечание: здесь и в таблице 3 периоды исследования соответствуют: I – при поступлении; II – в динамике заболевания (на 7–10-й день пребывания в ОРИТ); III – при выписке выживших; 3 – здоровые (контроль); * – достоверность различий по отношению к здоровым; ** – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду

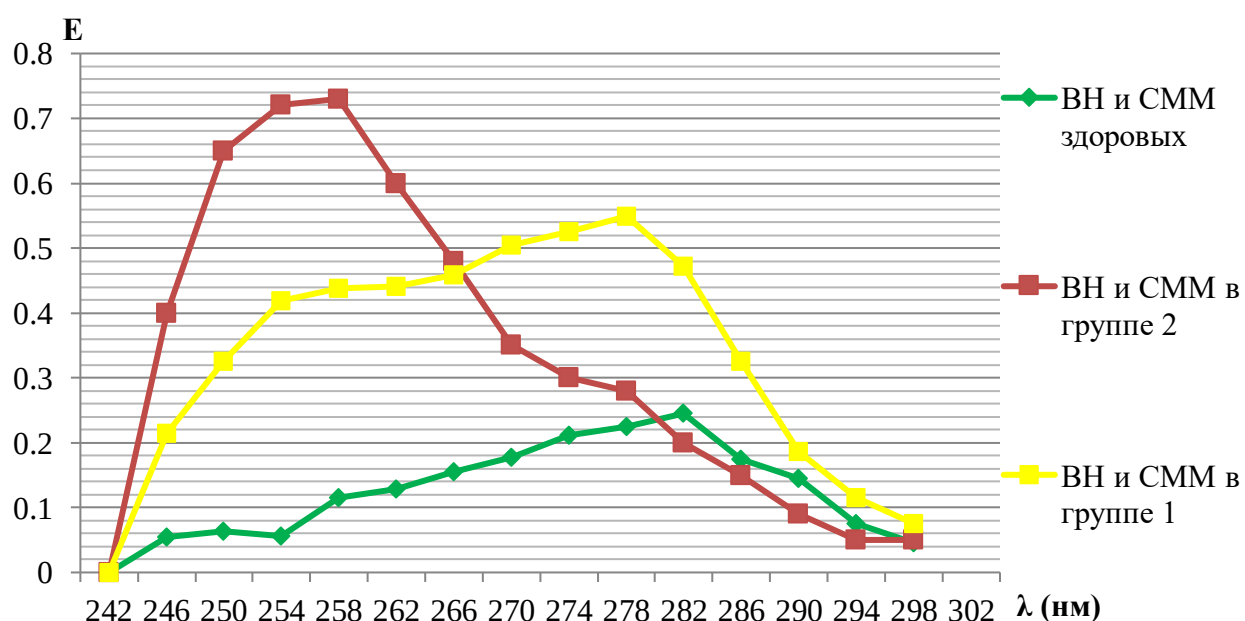


Рисунок 1. Спектрограммы плазмы крови у тяжелых больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

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.

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 (рис.1).

Интегральный индекс накопления и выведения токсинов является прогностическим критерием неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции COVID-19. В острый период заболевания обнаруживалось максимальное повышение индекса накопления и выведения токсинов, затем в динамике заболевания наблюдалось его снижение без нормализации перед выпиской (рис.2).

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.

По результатам проведенного расчета шансов установлено, что более чем трехкратное увеличение ИНВ в остром периоде COVID-19 является прогнозом тяжелого течения и летального исхода.

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 [Кароли Н.А. и др., 2006]. 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 исследуемых пациентов.

Установлено 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 ($251 \pm 6,2$, $p < 0,001$) (табл. 3).

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.

Таблица 3-Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем организма у тяжелых больных COVID-19

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

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.

Обнаруженное повышение активности прооксидантной системы и истощение антиоксидантной защиты было более выражено при наличии неблагоприятного преморбидного фона и у пациентов с летальным исходом заболевания. 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. 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.

Эффективность некоторых методов детоксикационной терапии и алгоритм ведения тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19

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.

Плазмаферезотерапия была проведена 37 тяжелым больным с COVID-19 на фоне общепринятого лечения (противовирусная, патогенетическая, симптоматическая и т.д. терапия). После сеансов плазмофереза 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) (табл.4).

Таблица 4 - 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.)

Период исследования	n	Плазма крови	Эритр.	Моча
		X±m	X±m	X±m
Здоровые	45	10,9±0,22	19,4±0,23	31,4±0,38
До сеанса плазмафереза (острый период на 3–4-й день пребывания в ОРИТ)	37	36,6±0,21*	45,6±0,36*	66,3±1,43*
После сеанса плазмафереза (на 6–7-й день пребывания в ОРИТ)	35	11,2±0,37**	20,8±0,95**	30,1±0,36**

*Примечание: * – достоверность различий по отношению к здоровым;*

*** – достоверность различий по отношению к предыдущему периоду.*

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.

Для более полной оценки эффективности плазмаферезотерапии у 37 пациентов, получавших данный вид терапии, проводили расчет ИНВ и определяли стадию эндогенной интоксикации. 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±0,07, p>0,05; K2 – 0,98±0,11, p<0,05; K3 – 4,39±0,16, p<0,05). Индекс ИНВ в пределах референсных значений – 0,37±0,09, p>0,05. В группе больных без плазмаферезотерапии показатели оставались достоверно выше.

Содержание малонового диальдегида в плазме крови в группе больных, получавших этот вид терапии, снижался после сеанса до нормальных показателей,

а в группе, не получавших плазмоферез, уровень малонового диальдегида оставался еще высоким в этом периоде.

Уровень антиоксидантного фермента церулоплазмينا в группе получавших плазмоферез в среднем также нормализовался после сеанса. В группе сравнения уровень церулоплазмينا в этот период не приходил к норме.

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 $p_3 < 0,001$).

В группе, получавших плазмаферез в дальнейшем умерло 2 человека (5,4%), а в группе больных, не получавших его – 6 человек (17,1 %).

40 тяжелым реанимационным пациентам с COVID-19 с целью снижения оксидантного стресса и уменьшения повреждения легочной ткани применяли другой метод терапии: назначалась гелиокстерапия. 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 инсuffляциями наблюдалось достоверное снижение изучаемого показателя по сравнению с группой без гелиокса. Гелиокстерапия способствовала быстрой нормализации уровня ВН и СММ в эритроцитах и мочи в группе, получавшей ее по сравнению с группой, не получавшей.

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. На фоне подключения гелиокстерапии в опытной группе уровень ОП эритроцитов и мочи снижался и в среднем был ниже, чем в группе больных без ингаляций.

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 ($K_1 - 0,86 \pm 0,12$, $p < 0,001$; $K_2 - 0,81 \pm 0,13$, $p < 0,001$; $K_3 - 4,09 \pm 0,3$, $p < 0,001$). 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 ($K_1 - 0,61 \pm 0,05$, $p < 0,05$; $K_2 - 0,89 \pm 0,14$, $p < 0,01$; $K_3 - 5,1 \pm 0,17$, $p < 0,01$). 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 малонового диальдегида в конце курса лечения в группе больных с гелиоксом, при этом уровень изучаемого показателя все еще не достигал нормы здоровых.

Уровень церулоплазмينا до назначения подогретого гелиокса не имел достоверных различий в группах исследования. По завершении курса ингаляции

газовой смесью уровень церулоплазмينا 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. У части больных на фоне ингаляции КГС при выписке из стационара каталаза эритроцитов нормализовалась.



Рисунок 4. Алгоритм ведения тяжелых больных с COVID-19

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.

В результате проведенных исследований нами был выработан алгоритм ведения пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции COVID-19 (рис.4). 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.

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 – $12,5\pm0,36$ усл.ед., $p<0,01$, в эритроцитах – $20,6\pm0,19$ усл.ед., $p<0,01$, в моче – $32,5\pm6,57$ 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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Характеристика больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-COV-2, по данным реанимационного отделения госпиталя №1 г. Нальчика / А.А. Плоскирева, З.Ф. Хараева, М.Ю. Маржохова, Л.Э. Балагова // Инфекционные болезни. – 2021. – Том 19, №3. – С. 37-42.

2. Характеристика больных коронавирусной инфекцией, лечившихся в госпитале особо опасных инфекций №1 г. Нальчика в 2021 году / **Л.Э. Балагова**, М.Ю. Маржохова, А.Р. Маржохова, З.А. Шомахова // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XIII ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 24-26 мая 2021 г.). - Москва, 2021. - С. 107

3. Анализ ранее болевших и вакцинированных среди пациентов госпиталя особо опасных болезней Минздрава КБР / А.Р. Маржохова, **Л.Э. Балагова**, З.Ф. Хараева // Trends in the development of practice and science: материалы XV международной научно-практической конференции (Осло, Норвегия, 28-31 декабря 2021г.). - Осло, 2021. - С. 189-191.

4. Клинические случаи осложненного дивертикулита на фоне тяжелого течения COVID-19 / Н.Ю. Пшеничная, Ж.Б. Понежева, А.Р. Маржохова, Л.Э. Балагова // Терапевтический архив. – 2022. - Том 94, №11. – С. 1315-1319.

5. Клиническое наблюдение пациентки с COVID-19 на фоне впервые выявленной ВИЧ-инфекции / А.Р. Маржохова, Л.Э. Балагова, З.Ф. Хараева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6 (часть 1).

6. Особенности клинического течения, наиболее часто встречающиеся осложнения и причины смерти у пациентов с COVID-19 по данным госпиталя №1 г. Нальчика за 2020 г. / Л.Э. Балагова, А.Р. Маржохова, З.Ф. Хараева [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2022. – №1(42). – С. 11-16.

7. Маржохова, А.Р. Общая характеристика пациентов госпиталя №1 г. Нальчика, больных коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2 / А.Р. Маржохова, **Л.Э. Балагова** // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 28-30 марта 2022 г.). - Москва, 2022. - С. 108-109.

8. Маржохова, А.Р. Малоновый диальдегид как показатель тяжести патологического процесса у больных с COVID-19 / А.Р. Маржохова, **Л.Э. Балагова** // Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии: международная научно-практическая конференция (Гомель, Белоруссия, 14-15 сентября 2022 г.) // Журнал инфектологии. - 2022. - Том 14, №4. - С.14.

9. Маржохова, А.Р. Зависимость показателей малонового диальдегида и церулоплазмينا в патогенезе COVID-19 / А.Р. Маржохова, **Л.Э. Балагова** // Новое в

диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций: международная научно-практическая конференция (Уфа, 27-28 октября 2022 г.) // Журнал инфектологии. - 2022. - Том 14, №5. - С.12-13.

10. Маржохова, А.Р. Опыт кислородно-гелиевой терапии у больных с COVID-19 / А.Р. Маржохова, **Л.Э. Балагова** // Покровские чтения: материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням (Москва, 1-03 ноября 2022 г.). – Москва, 2022. - С. 6-7.

11. **Балагова, Л.Э.** Терапевтические эффекты озонотерапии при лечении больных COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, З.Э. Балагова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 8-11 ноября 2022 г.). - Сочи, 2022. - С. 22-23.

12. Характеристика симптомов у реконвалесцентов COVID-19 в постковидном периоде / Л.Э. Балагова, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Сборник материалов III Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 15-16 декабря 2022 г.). - Санкт-Петербург, 2022. - С. 29-31.

13. Внелегочные проявления коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в различных периодах заболевания: учебно-методическое пособие /А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева, А.А. Плоскирева, **Л.Э. Балагова**; Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова. - Нальчик: КБГУ, 2023. - 135 с.

14. Наиболее значимые лабораторные показатели «цитокинового шторма» тяжелых больных COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, М.Ю. Маржохова, З.Э. Балагова // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 7-8 февраля 2023г.). - Санкт-Петербург, 2023. - Том 15, №1.- С. 19.

15. **Балагова, Л.Э.** А.Р. Внелегочные проявления новой коронавирусной инфекции / **Л. Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, З.Ф. Хараева // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 27-29 марта 2023 г.). - Москва, 2023. - С. 140-141.

16. **Балагова, Л.Э.** Кожные сыпи при COVID-19 /**Л.Э. Балагова**, М.Ю. Маржохова, А.Р. Маржохова // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 27-29 марта 2023 г.). - Москва, 2023. - С. 17-18.

17. **Балагова, Л.Э.** Этиологическая структура острых респираторно-вирусных инфекций по данным инфекционного стационара / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева // Молекулярная диагностика и биобезопасность: сборник трудов Конгресса с международным участием (Москва, 27-28 апреля 2023 г.). - Москва, 2023. - С. 42-43.

18. Клинические наблюдения больных COVID–19 на фоне ВИЧ–инфекции и обострения хронического герпеса / М.В. Нагибина, Д.М. Мамхегова, **Л.Э. Балагова**. [и др.] // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 23-25 мая 2023 г.) // Журнал инфектологии. Приложение 2. - 2023. - Том 15, №2. - С. 91-92.

19. Микробный пейзаж назофарингеальной области реанимационных больных COVID-19 / М.В. Нагибина, **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова [и др.] // Материалы IX Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 23-25 мая 2023 г.) // Журнал инфектологии. Приложение 2.-2023.-Том 15, №2. - С. 91.

20. **Балагова, Л.Э.** Эффективность плазмафереза при лечении covid-19: механизм действия и перспективы применения // **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, М.Ю. Маржохова // Сборник трудов 53-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Актуальные вопросы медицины». (Нальчик, 26.05.2023 г.). – С. 98-103.

21. А. с. 2023622743 Российская Федерация. Прогностическая значимость интегрального индекса эндогенной интоксикации в периоде разгара как фактора риска развития смертельного исхода у больных COVID– 19: №2023622508: заявл. 27.07.2023: регистр. 10.08.2023 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, М.Ю. Маржохова [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова.

22. А.с. 2023623308 Российская Федерация. Интегральный индекс накопления и выведения токсинов по результатам обследования тяжелых больных коронавирусной инфекцией COVID-19 по данным реанимационного отделения ГООИ №1: 2023622401: заявл. 27.07.2023: регистр. 03.10.2023 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, М.Ю. Маржохова [и др.]; заявитель ФГБОУ ВО КБГУ им. Х.М. Бербекова.

23. **Сравнительная характеристика острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и COVID-19 по данным инфекционной больницы в Нальчике / А.Р. Маржохова, З.Ф. Хараева, Ж.Б. Понежева, Л.Э. Балагова // Инфекционные болезни. – 2023. – Том 21, №2. - С. 23-26.**

24. Лейкоцитарный индекс интоксикации как показатель тяжести патологического процесса у больных с COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни, микробиология, иммунология: Международная научно-практическая конференция (Гомель, Белоруссия, 3-14 сентября 2023 г.) // Журнал инфектологии. - 2023. - Том 15, №3. - С.22.

25. **Показатели перекисного окисления липидов биологических мембран у больных с COVID-19 / А.Р. Маржохова, А.А. Плоскирева, Ж.Б. Понежева, Л.Э. Балагова // Иммунопатология, аллергология, инфектология.–2023.–№3.–С. 54-59.**

26. COVID-19 как фактор риска реактивации герпес zoster / Д.М. Мамхегова, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева, **Л.Э. Балагова** // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 7-10 ноября 2023 г.). - Сочи, 2023. - С. 148-149.

27. Применение левилимаба при covid-19 на основе клинической практики ГООИ №1 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, М.Х. Нагоева, Ж.Б. Понежева // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 7-10 ноября 2023 г.). - Сочи, 2023. - С. 20-21.

28. Роль активной герпетической инфекции в формировании «цитокинового шторма», ассоциированного с SARS-CoV-2 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Покровские чтения: материалы III интернет-конференции по инфекционным болезням (Москва, 30-31 ноября 2023 г.). - Москва, 2023. - С. 6.

29. Анализ смертности от коронавирусной инфекции COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: материалы XVI Ежегодного

Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 25-27 марта 2024 г.). - Москва, 2024. - С. 24-25.

30. Лабораторная диагностика респираторных вирусов по данным инфекционного стационара в период COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б., Ж.Б. Понежева [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность: сборник трудов Конгресса с международным участием (Москва, 16-17 апреля 2024 г.). - Москва, 2024. - С. 41-42.

31. **Балагова, Л.Э.** Клинический случай хирургического осложнения при тяжелом течении COVID-19 /**Л.Э. Балагова**, А.О. Сабанова, К.З. Пафифова // Актуальные вопросы медицины: сборник трудов 54-й международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Нальчик, 26 мая 2024 г.). - Нальчик, 2024. - С. 6-8.

32. **Балагова, Л.Э.** Воспаление пародонта у пациентов, перенесших COVID-19 в периоде реконвалесценции / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний: научно-практическая конференция молодых ученых и аспирантов и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, 29-30 мая 2024 г.). - Москва, 2024. - С. 49-50.

33. Инвазивный аспергиллез у больных с тяжелым течением COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний: научно-практическая конференция молодых ученых и аспирантов и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва, 29-30 мая 2024 г.). - Москва, 2024. - С. 16-17.

34. Глюкокортикостероиды при лечении пациентов с COVID-19 на фоне сахарного диабета / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Покровские чтения: IV Ежегодная конференция по инфекционным болезням (Москва, 1-02 ноября 2024 г.). - Москва, 2024. - С. 8.

35. Сочетанная инфекция ВИЧ и COVID-19 по данным госпиталя №1 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: материалы XI Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием (Сочи, 5-18 ноября 2024 г.). - Сочи, 2024. - С. 16-18.

36. Бактериальные осложнения у больных COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы: сборник трудов XVI I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (Москва, 24-26 марта 2025 г.). - Москва, 2025. - С. 24-25.

37. Эффективность плазмафереза как метода детоксикации у больных с новой коронавирусной инфекцией / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. - 2025. - Том 14, №2. - С. 281-287.

38. Случай тромбоза мезентериальных сосудов как осложнение COVID-19 / **Л.Э. Балагова**, А.Р. Маржохова [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России: XVIII научно-практическая конференция (Краснодар, 22-23 мая 2025г.). - Краснодар, 2025. - С. 21-23.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВН и СММ – вещества низкой и средней молекулярной массы
ОП–олигопептиды.