

*На правах рукописи*

АЛИМОВА ЛИЛИЯ КАМИЛЬЕВНА

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2024

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент Понежева Жанна Бетовна

**Официальные оппоненты:**

**Бургасова Ольга Александровна** – доктор медицинских наук, 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, ученый секретарь МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ.

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

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 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 защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

В настоящее время коронавирусная инфекция COVID-19 остается одной из актуальных проблем в инфекционной патологии. Уже в начале пандемии установлено, что возраст старше 65 лет и коморбидная патология были факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [Зайратьянц О.В., 2020; Ejaz H., 2020; Zhou F., 2020]. В последующем, по данным многочисленных исследований также показано, что наличие отягощенного коморбидного фона (ИБС, артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет 2 типа) является высоким риском смертности при COVID-19 [Мищенко Т.А., 2022; Mahamat-Saleh Y., 2021; Wu W., 2021; Sara M., 2021]. Кроме того, установлено, что коэффициент летальности у мужчин выше, чем у женщин [Биличенко Т.Н., 2021; M.F.F. Sobral, 2022]. Также среди факторов тяжелого течения COVID-19 ведущую роль играют коагулопатии, вторичные бактериальные инфекции и дискординация иммунной системы. В числе биологических маркеров развития осложнений и летального исхода коронавирусной инфекции COVID-19 являются лейко-/лимфопения, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкина-6 (IL-6) и активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) [Полушин Е.С., 2021; Мищенко Т.А., 2022; Щербак С.Г., 2022; Huang I., 2020; Balfanz P., 2021; Wu W., 2021]. Эти общепринятые биологические маркеры воспаления при COVID-19 показали низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров прогрессирования инфекции [Гришаева А.А., 2023].

За период пандемии COVID-19 было отмечено несколько значимых подъемов заболеваемости, связанных с изменениями биологических свойств вируса SARS-CoV-2, различающихся по трансмиссивности, тяжести заболевания и характеризующихся вариабильностью клинико-лабораторных данных и показателей летальности [Акимкин В.Г., 2022]. Полученные в ходе борьбы с COVID-19 данные показывают, что в период циркуляции геноварианта Delta отмечено расширение ранее известных групп риска в пользу лиц молодого возраста и детей без коморбидной патологии [Брико Н.И., 2022; Shi H.J., 2022; Bager P., 2021].

Последние исследования, проведенные у лиц молодого возраста с COVID-19 без сопутствующей патологии, выявили, что у каждого второго пациента инфекция протекает в легкой форме в виде острого респираторного заболевания, а у 49% - развивается пневмония в начале болезни, приводящая в 20% случаев к развитию острой дыхательной недостаточности [Касьяненко К., 2023]. Однако в настоящее время нет данных об особенностях COVID-19 в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2, а также не определены факторы риска летального исхода болезни у лиц молодого возраста.

### **Степень разработанности темы**

В настоящее время согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов изучены клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19, факторы риска тяжелого течения инфекции и летального исхода у больных старших возрастных групп [Гришаева А.А., 2023; Duan J., 2020]. На основании методов искусственного интеллекта предложена предсказательная модель тяжелого течения COVID-19 у лиц молодого возраста уже в ранние периоды инфекционного процесса [Касьяненко К., 2023]. Однако исследования по

особенностям течения коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц молодого возраста ограничены и характеризуются вариабельностью полученных данных, а публикации – немногочисленны. Так, по данным исследований, проведенных в Корее и США предикторами тяжелого течения и летального исхода у лиц молодого возраста, являются наличие отягощенного преморбидного фона: ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), ожирение и сахарный диабет. В качестве лабораторных маркеров – лейкоцитоз, лимфопения, тромбоцитопения, повышение активности АЛТ, ЛДГ и уровня прокальцитонина [Vaduganathan M., 2020; Shi H.J., 2022, Cunningham J.W., 2020]. По данным исследования, проведенного на амбулаторном этапе у пациентов молодого и среднего возраста, значимыми факторами развития тяжелых форм заболевания являются отягощенный коморбидный фон (ожирение 2-3 степени, СД 2 типа и АГ), наличие лихорадочно-интоксикационного синдрома и одышки. Среди лабораторных показателей – тромбоцитопения, лимфопения, гипопропротеинемия, ускорение СОЭ, повышение сывороточного железа, повышение СРБ, АЛТ и Д-димера в первые сутки заболевания [Шаравина Ю.А., 2023]. На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о клинико-лабораторных и инструментальных особенностях COVID-19 в зависимости от доминирования геноварианта вируса SARS-CoV-2 у госпитализированных пациентов молодого возраста, а также не проводилась оценка влияния различных терапевтических подходов на исход болезни.

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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

## **Научная новизна**

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

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

Комплексный анализ результатов лабораторного обследования госпитализированных пациентов молодого возраста впервые показал значимость интегральных гематологических индексов ИСНЛ и ИСНМ при коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды пандемии.

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

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

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

## **Теоретическая и практическая значимость**

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

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

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

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой данного исследования послужил анализ работ отечественных и зарубежных исследователей в области инфектологии, эпидемиологии и статистики. Согласно поставленной цели для решения поставленных задач методология диссертационной работы была основана на

системном подходе и включала последовательное применение следующих методов: наблюдение, описание, измерение с теоретическим, сравнительным анализом и обобщение. Дизайн наблюдений был открытым, сравнительным и рандомизированным с использованием клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования и распределением участников исследования в зависимости от исхода заболевания и доминирующего геноварианта вируса SARS-CoV-2. Полученные данные обобщены, систематизированы, обработаны с использованием статистических методов и изложены в главах собственных наблюдений. По результатам полученных данных сформулированы выводы и практические рекомендации и определены перспективы дальнейшей разработки темы.

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

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

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

3. Факторами риска тяжелых форм COVID-19 у пациентов молодого возраста во все периоды пандемии являются наличие ожирения, сахарного диабета и дыхательной недостаточности, а факторами риска летального исхода – развитие осложнений: в период доминирования геноварианта Wuhan – ОРДС и ТЭЛА, при доминировании варианта Delta – ОРДС и сепсис, а в период циркуляции геноварианта Omicron – сепсис и осложнения, потребовавшие хирургического вмешательства. Выявлены наиболее значимые предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов молодого возраста: в период циркуляции геноварианта Wuhan – повышение активности ЛДГ $>$ 1016 ЕД/л, прокальцитонина $>$ 2,4 нг/мл; в период доминирования геноварианта Delta – повышение индекса ИСНМ $>$ 20; циркуляции варианта Omicron – повышение уровня ферритина $>$ 2419 мкг/л, СРБ $>$ 295 мг/л.

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

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

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

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

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

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

### **Личное участие соискателя**

Личное участие автора на всех этапах исследования выразилось в создании дизайна исследования, отбора пациентов с учетом критериев включения, наблюдение в динамике за весь период стационарного лечения. Автором лично создана база данных включенных в исследование пациентов, проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов. Были определены научная и клиническая значимость результатов исследования, сформулированы научные положения, выводы, практические рекомендации и разработан алгоритм прогнозирования риска летального исхода. Подготовлены материалы для публикаций. По теме диссертационной работы автором самостоятельно выполнен анализ имеющихся литературных источников.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

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

онлайн-семинаров «COVID-19: экспертный опыт работы в условиях пандемии» (Москва, 2022г.), VIII Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни-актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2022г.).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **Публикации**

Научные положения и результаты диссертационной работы опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 4 в журналах, рекомендованных ВАК Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертации, получен 1 патент РФ «Способ прогноза риска летального исхода COVID-19 у пациентов молодого возраста» и издано 1 учебно-методическое пособие «Клинические формы коронавирусной инфекции COVID-19».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 177 страницах машинописного текста, содержит 52 таблицы и 90 рисунков. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 203 источника, в том числе 74 отечественных и 129 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

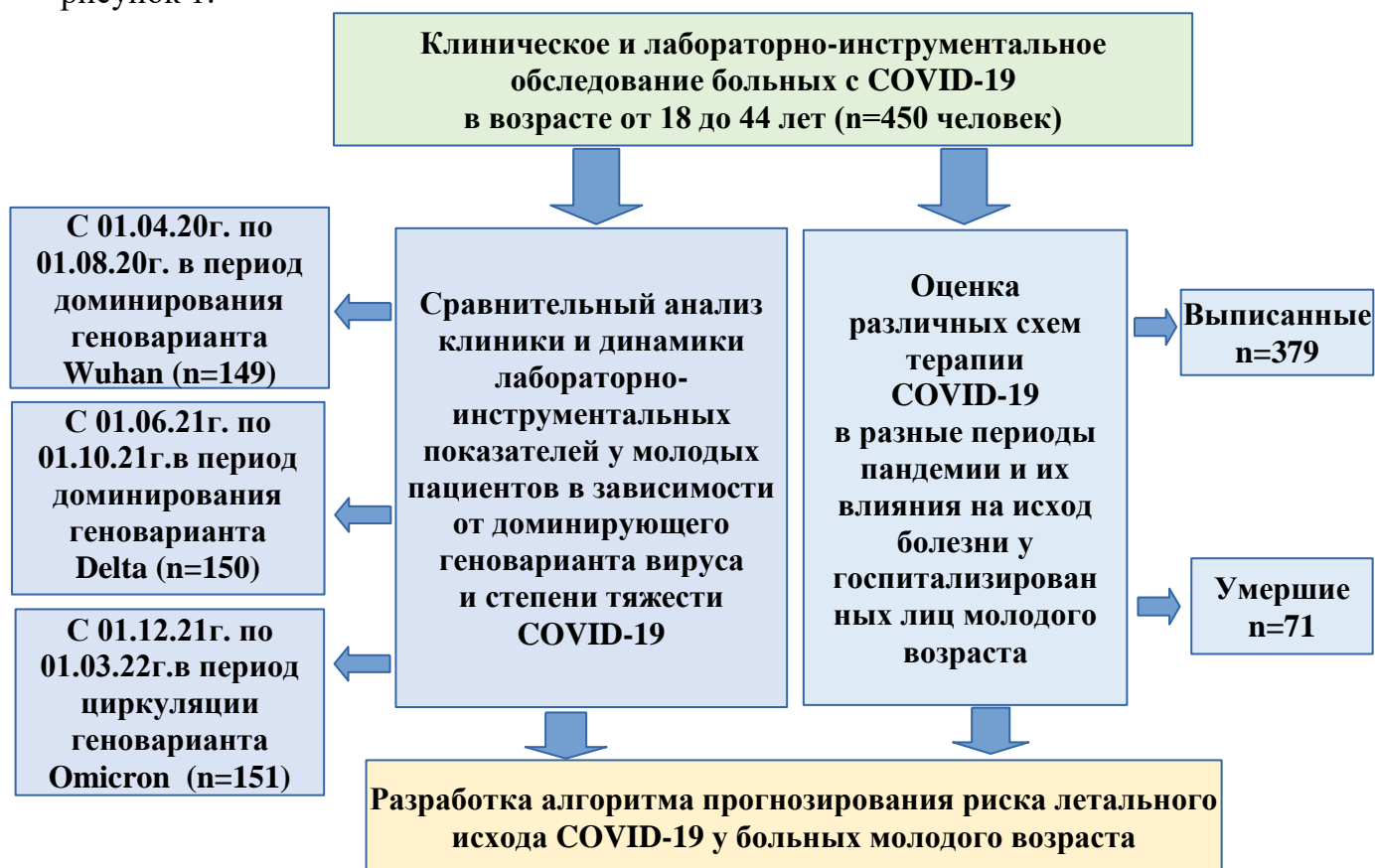
### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Под наблюдением находились 450 пациентов, госпитализированных в «ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» (директор – д.м.н. Проценко Д.Н.) с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19 в периоды: с 01.04.2020г. по 01.08.2020г., с 01.06.2021г. по 01.10.2021г. и с 01.12.2021г. по 01.03.2022г. Критерии включения: возраст от 18 до 44 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании, наличие впервые лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19. Критерии исключения: лица моложе 18 лет и старше 44 лет, отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19, наличие беременности, наличие аутоиммунных заболеваний.

Для выявления клинико-лабораторных и инструментальных особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды пандемии проводился анализ в 3-х группах сравнения. В I группу (n=149) включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении в период доминирования геноварианта Wuhan, во II группу (n=150) – госпитализированные молодые пациенты в период



доминирования геноварианта Delta и в III группу (n=151) – больные, госпитализированные в период циркуляции геноварианта Omicron. Для определения предикторов летального исхода COVID-19 вся группа наблюдения (n=450) была разделена на две подгруппы: в 1 группу - пациенты с благоприятным исходом, выписанные из стационара (n=379), во 2 группу – умершие (n=71), рисунок 1.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

### **Описание методов исследования**

Всем пациентам было проведено комплексное обследование согласно действующим временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Лабораторное обследование при поступлении и в динамике в зависимости от тяжести состояния больного включало: клинический анализ крови (уровень гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы, тромбоцитов); по результатам клинического анализа крови проводился расчет интегральных гематологических индексов; биохимический анализ крови (уровень альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего билирубина, альфа-амилазы, ферритина, С-реактивного белка, Na и K общего, активность ЛДГ, АЛТ, АСТ); исследование системы гемостаза (фибриноген, Д-димер, ПВ), а также определение уровня прокальцитонина и П-6 и по показаниям - микробиологическое исследование биологических сред.

Инструментальные методы исследования включали: КТ ОГК, ЭКГ, УЗИ вен нижних конечностей, по показаниям – УЗИ сосудов верхних конечностей, органов

брюшной полости и почек; ЭХО-КГ; КТ головного мозга; эзофагогастроуденоскопии и эндоскопическое исследование трахеи и бронхов.

Исследования клинического анализа крови проводили на гематологических анализаторах Sysmex XN 1001 и Sysmex XN 1002 (Япония). Биохимическое исследование крови проводили на автоматических биохимических анализаторах Sapphire-500-1, Sapphire-500-2, AU 680 (Япония). Коагулограмма исследовалась на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 300 CTS (США). Иммуноферментный хемилюминисцентный анализ для определения уровня прокальцитонина и IL-6 проводили на анализаторе «Lazurit» (США).

Для верификации диагноза COVID-19 применяли метод амплификации нуклеиновых кислот в режиме реального времени амплификатором Real-Time CFX96 C10000 Touch Thermal Cycler, Bio-Rad (США) с применением набора реагентов «АмплиТест SARS-CoV-2» ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, «Магно Прайм ФАСТ» Некстбио (Россия).

Микробиологическое исследование биологических сред проводилось с идентификацией методом MALDI TOF на масспектрометре MALDI Biotyper (Microflex LT|SH) компании Bruker Daltinik (Германия). Для посева биологических сред были использованы специальные флаконы для анализатора BACT/ALERT 3D 60 компании Bio Merieux (Франция) и BACTEC FX TOP компании Becton Dickinson (США).

КТ проводили на компьютерном томографе GENERAL ELECTRIC REVOLUTION (США). Степень поражения легких по данным КТ определялась в соответствии с принятой градацией в действующих ВМР, где степень КТ-1 соответствовала объему поражения легких до 25%, КТ-2 – 25-50%, КТ-3 – 50-75% и КТ-4 – более 75% объема легких.

Оценка степени тяжести COVID-19 осуществлялась согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Для обработки данных были использованы стандартизированные статистические методы. Статистический анализ проводился с использованием программы Stat Tech v.2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и среды программирования Python. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых групп менее 50) и Критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а в некоторых случаях с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Был использован подсчет отношения шансов для количественного описания связи факторов, модель логистической регрессии для оценки влияния различных факторов на исход коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц молодого возраста.

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

В исследование было включено 450 пациентов, из них 302 (67,1%) мужчин и 148 (32,9%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $34,9 \pm 5,3$  лет. Госпитализировались пациенты в среднем на  $6,88 \pm 3,04$  суток с момента появления первых симптомов болезни. Доминирующими симптомами при поступлении были фебрильная лихорадка – (397 больных/88,2%), слабость – (287/63,8%), сухой навязчивый кашель – (269/59,8%) и одышка – (238/52,9%).

В 62,89% случаев пациенты госпитализировались в состоянии средней тяжести, а в 37,11% случаев – в тяжелом. При этом в 26,2% случаев молодые пациенты доставлены в ОРИТ минуя приемное отделение.

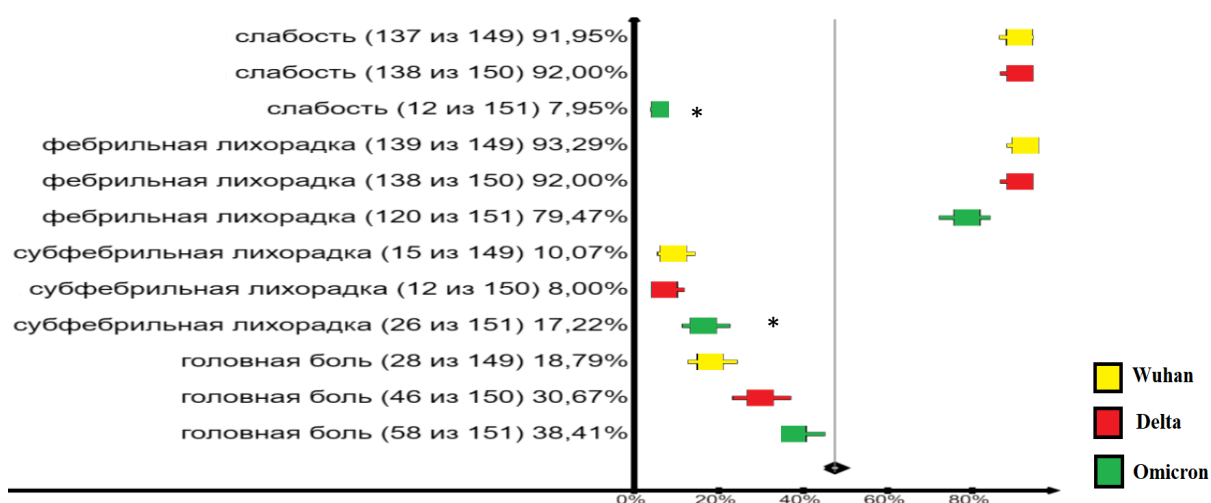
У 280 (в 62,2% случаев) больных имелись сопутствующие заболевания. При анализе сопутствующей патологии в разные периоды пандемии выявлены статистически значимые различия только по частоте встречаемости ожирения (в 26,9%, в 18,7% и в 7,3% случаев соответственно,  $p < 0,003$ ) и онкогематологических заболеваний (в 3,3%, в 0,7% и 9,3%  $p < 0,001$ ).

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

### Особенности клиники и лабораторно-инструментальные параметры COVID-19 у госпитализированных лиц молодого возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-COV-2

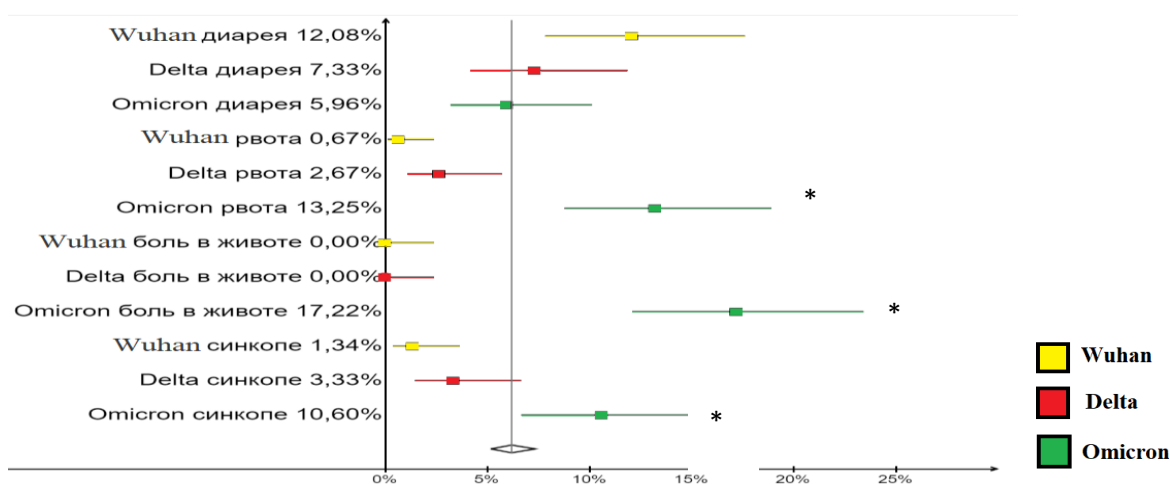
Анализ клинико-лабораторных и инструментальных показателей COVID-19 в разные периоды проводился в трех группах сравнения. Показано, что во всех группах наблюдения преимущественно госпитализированы пациенты в возрасте от 28 до 37 лет и от 38 до 44 лет. В третьей группе отмечено достоверное увеличение доли пациентов в возрасте от 18 до 27 лет.

Сравнительный анализ клинической симптоматики в группах сравнения выявил, что лихорадочно-интоксикационный синдром чаще наблюдался в периоды доминирования Wuhan и Delta. И при этом в период Omicron достоверно чаще регистрировали субфебрилитет (17,2%), рисунок 2.



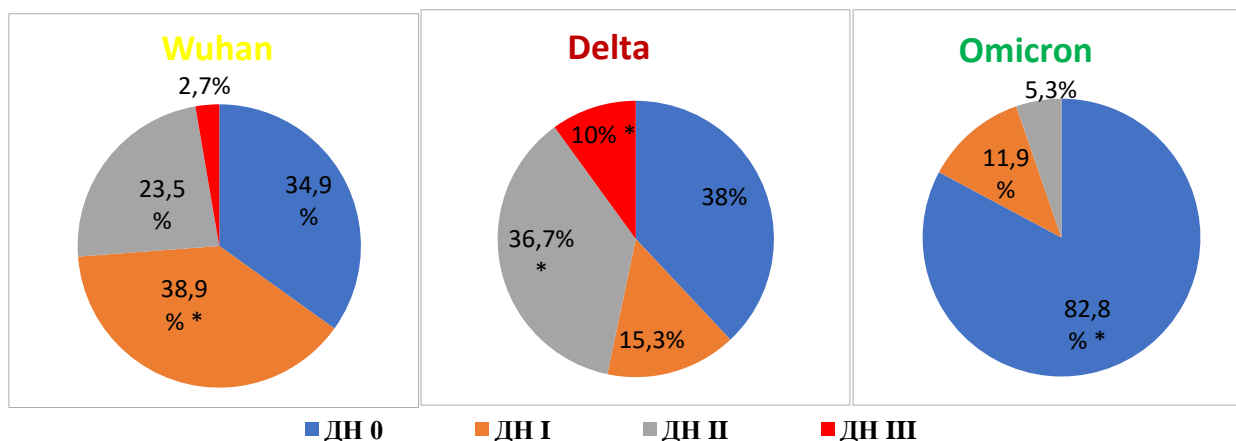
**Рисунок 2.** Лихорадочно - интоксикационный синдром при COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в группах сравнения (в %).  
Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .

Сухой кашель (в 71,1% и 70%) и одышка (в 69,1% и 72%) достоверно чаще характерны для COVID-19 в периоды доминирования геновариантов Wuhan и Delta. Вкусовые и обонятельные нарушения не были характерны для больных с COVID-19 в период геноварианта Omicron и чаще ( $p < 0,001$ ) отмечены лишь в период циркуляции геноварианта Wuhan (аносмия в 46,3% и дисгевзия в 25,5%). Гастроинтестинальные (боль в животе – в 17,2%, рвота – в 13,2%) и катаральные симптомы (кашель с мокротой – в 15,9% и боль в горле – в 13,2%) чаще выявлены у больных молодого возраста с COVID-19 в период геноварианта Omicron. Боль в животе и рвоту регистрировали преимущественно у пациентов с хирургической патологией. Также в этот период чаще регистрировали синкопальные состояния (в 10,6%), рисунок 3.



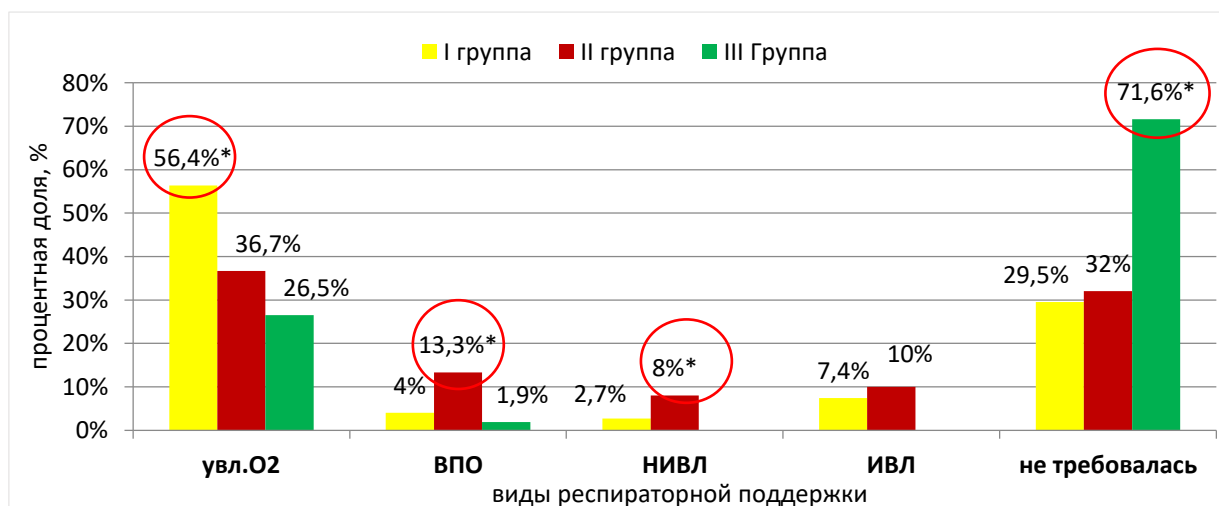
**Рисунок 3. Клиническая характеристика COVID-19 у госпитализированных больных молодого возраста в группах сравнения (в %). Примечание: \*- различия показателей статистически значимы,  $p < 0,001$ .**

В состоянии средней тяжести чаще госпитализировались молодые пациенты в период геноварианта Omicron (в 85,4%), а в тяжелом состоянии - в период геноварианта Delta (в 56%) с ДН II-III степени в 36,7% и 10% случаев. При этом 43,2% пациентов госпитализированы в ОРИТ минуя приемное отделение. В период циркуляции геноварианта Omicron отсутствовала ДН в 82,8% случаев, рисунок 4.



**Рисунок 4. Структура ДН у госпитализированных больных молодого возраста с COVID-19 в разные периоды пандемии. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$ .**

Пациентам с ДН во всех группах наблюдения требовались различные виды респираторной поддержки уже с момента поступления в стационар, Виды респираторной поддержки представлены на рисунке 5.



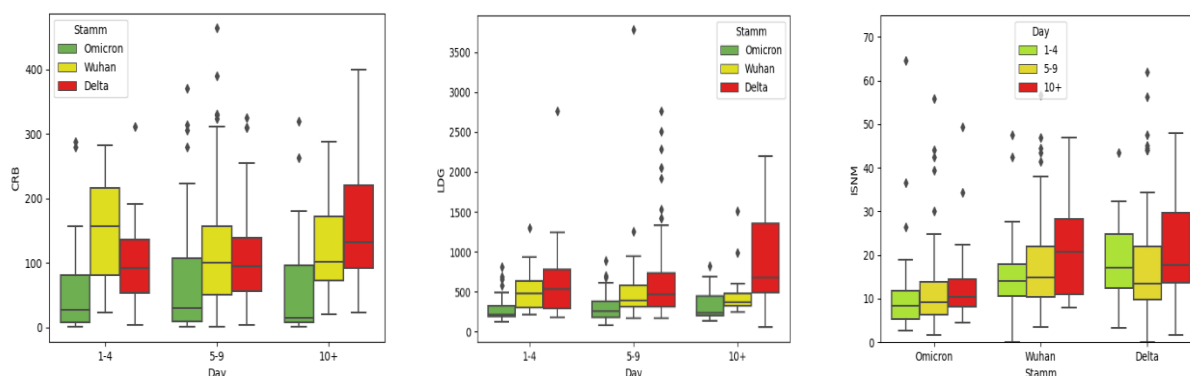
**Рисунок 5. Потребность в респираторной поддержке при поступлении в группы сравнения (в %). Примечание: \* - различия показателей статистически значимы ,  $p < 0,001$**

При анализе лабораторных данных в клиническом анализе крови в период доминирования геновариантов Wuhan и Delta чаще ( $p < 0,001$ ) выявлены лимфопения (в 70,5% и 76%) и тромбоцитопения (в 44,9% и 48,7%). По результатам анализа крови произведен подсчет интегральных гематологических индексов и выявлено, что в период геноварианта Delta значимо выше были уровни ИСНЛ, ИСТЛ, таблица 1.

**Таблица 1. Интегральные гематологические индексы в группах сравнения.**

Показатели	Норма (у.е.)	Геновариант	Me	Q1-Q3	Достоверность различий, p
ИСНЛ	1,7-1,9	Wuhan	5,93	3,84 – 9,82	< 0,001* p (1-3) < 0,001 p (2-3) = 0,001
		Delta	7,45	3,97 – 11,27	
		Omicron	4,15	2,47 – 9,05	
ИСНМ	11,52-13,14	Wuhan	14,77	10,48 – 22,31	< 0,001* p (1-3) = 0,016 p (2-3) < 0,001
		Delta	15,09	10,34 - 22,64	
		Omicron	9,03	5,72 – 12,95	
ИСЛМ	5,34±0,59	Wuhan	2,67	1,64 – 3,98	0,035*** p (1-3) = 0,032
		Delta	2,20	1,55 – 3,40	
		Omicron	2,12	1,31 – 3,15	
ИСТЛ	106-150	Wuhan	219,88	151,73 – 334,79	0,002** p (2-3) = 0,001
		Delta	261,98	180,96 – 358,38	
		Omicron	200,0	143,19 – 282,72	

При сравнении гематологических показателей в зависимости от сроков болезни в разные периоды пандемии получено, что у пациентов, поступающих на более поздних сроках болезни, были высокие уровни СРБ, активности ЛДГ в период геноварианта Delta. Во все периоды отмечается повышение индекса соотношения нейтрофилов к моноцитам на более поздних сроках заболевания, рисунок 6.



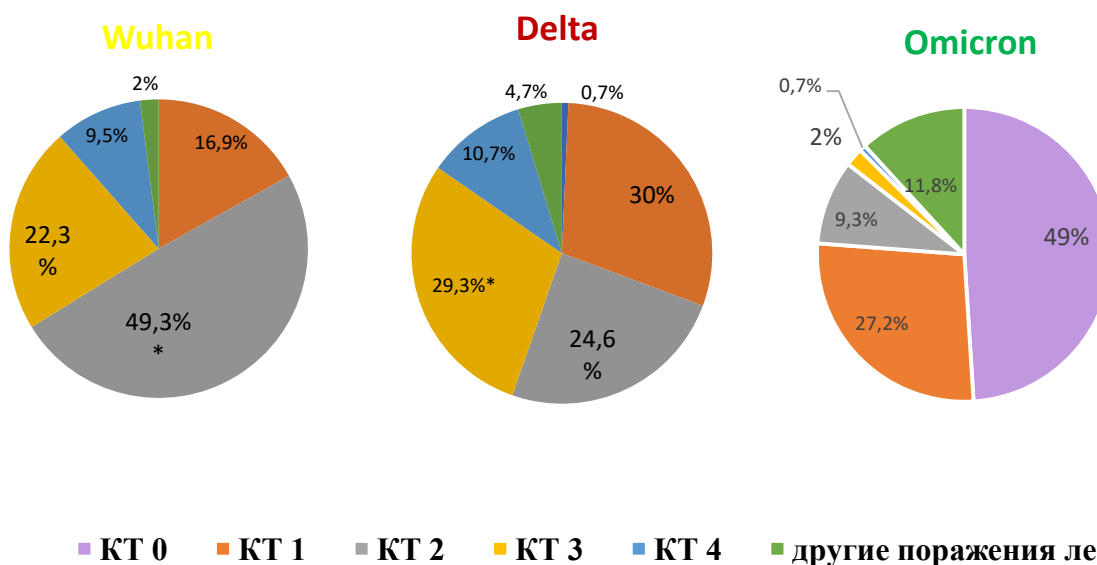
**Рисунок 6. Динамика уровня СРБ (6А), ЛДГ (6Б) и ИСНМ (6В) в разные периоды пандемии в зависимости от сроков болезни.**

У пациентов в периоды доминирования Wuhan и Delta обращали внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции, характеризующиеся значительным повышением концентрации ИЛ-6, уровня СРБ и ферритина, однако сравнительный анализ исследуемых показателей крови выявил их значимое повышение в период геноварианта Delta. Известно, что при COVID-19 часто развиваются нарушения гемостаза по типу гиперкоагуляции различной степени выраженности. Наши данные подтверждают нарушение в свертывающей системе на всех этапах пандемии с максимально выраженной гиперкоагуляцией в периоды доминирования Wuhan и Delta, таблица 2.

**Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы у госпитализированных молодых пациентов в зависимости от геноварианта вируса.**

Показатели	Референсные значения	Геновариант	Me	Q1-Q3	p
СРБ	0,0 – 5,0	Wuhan	101	52-164	< 0,001 p (1-3) < 0,001 p (2-3) < 0,001
		Delta	100	57-151	
		Omicron	30	8-102	
ферритин	10,0 – 250,0	Wuhan	500	248-1301	< 0,001 p (1-3) < 0,001 p (2-3) < 0,001
		Delta	680	397-1356	
		Omicron	227	110-584	
ИЛ-6	0,0 – 7,0	Wuhan	67	13-163	< 0,002 p (1-3) = 0,024 p (2-3) < 0,001
		Delta	256	54-539	
		Omicron	3	2-7	
Д-димер	0,0 - 500,0	Wuhan	735	474-1245	0,039
		Delta	662	432-1337	
		Omicron	609	289-1187	
фибриноген	2,0 - 3,93	Wuhan	6	5-7	< 0,001* p (1-3) < 0,001 p (2-3) < 0,001
		Delta	6	5-7	
		Omicron	5	3-6	

Всем пациентам при поступлении была проведена КТ ОГК для определения характера и объема поражения легочной ткани. Поражение легких достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлено у пациентов I и II групп (в 100% и 99,3% случаев соответственно); в то время как в III группе регистрировали лишь в 51% случаев. При этом у пациентов I группы (в 66,2%) выявлено поражение легочной ткани до 50% (КТ 1-2), а у пациентов II группы (в 40% случаев) – субтотальное и тотальное поражение легких (КТ 3-4). В III группе – в 49% случаев отсутствовало поражение легочной ткани (КТ-0). Так же выявлено, что пневмонии вирусно-бактериального генеза (в 8,5%) и бронхиолит (в 3,3%) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) встречались в III группе пациентов. Объем и характер поражения легочной ткани по данным КТ ОГК представлен на рисунке 7.



**Рисунок 7. Объем поражения легких по данным КТ ОГК в группах сравнения (в %). Примечание: \* - различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$**

В структуре осложнений преобладали: в период доминирования геноварианта Wuhan – ОРДС (27,5%), ОПН (18,9%), сепсис (15,9%), ТЭЛА (14,5%); при доминировании варианта Delta – ОРДС (35,6%), сепсис (17,1%), пневмоторакс/пневмомедиастинум (10,5%); в период циркуляции Omicron – тромбозы (37,5%) и сепсис (12,5%). (рисунок 8). В период циркуляции геноварианта Omicron в 19,2% случаев диагностированы различные хирургические заболевания, в структуре которых доминировали аппендицит (13/4,8%) и гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей различной локализации (12/41,4%). Только у пациентов в период доминирования геноварианта Delta диагностировали миокардит фульминантного характера (5,3%).

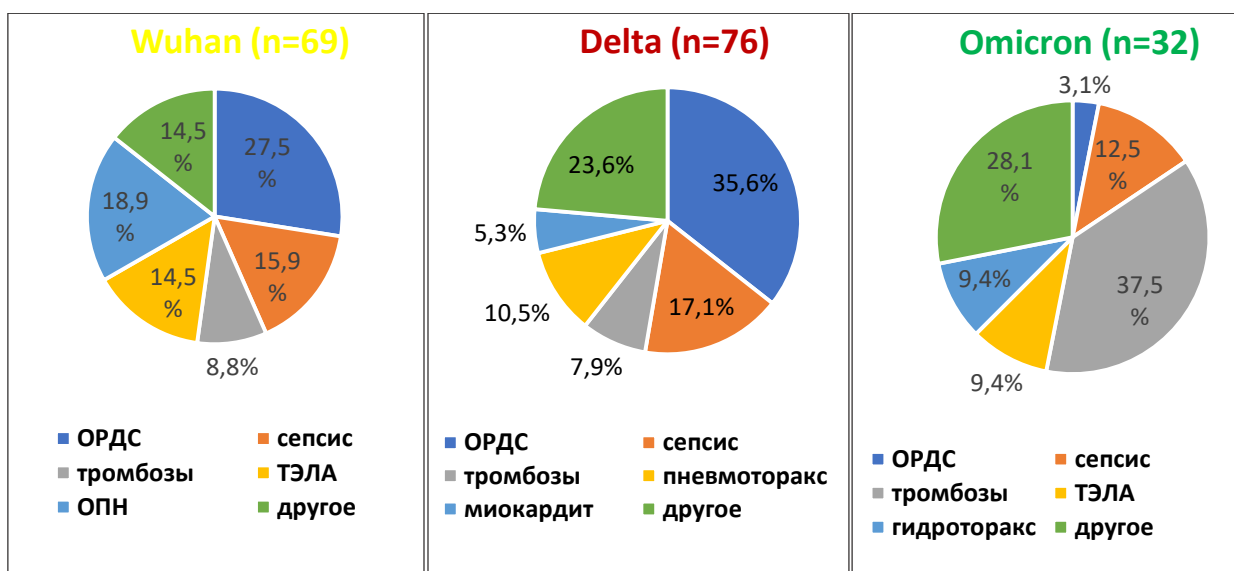


Рисунок 8. Частота и структура осложнений в разные периоды пандемии

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

Для определения предикторов летального исхода COVID-19 все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы в зависимости от исхода. Проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с летальным исходом в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2. В группе наблюдения летальность в период циркуляции геноварианта Wuhan составила 18,1% (n=27), в период циркуляции геноварианта Delta – 22% (n=33) и в период геноварианта Omicron – 7,3% (n=11). Средний возраст умерших пациентов был значимо выше в III группе и составил 40±4,04 лет (в I группе - 37,9±5,7 лет; во II группе – 37,7±4,7). В возрастной структуре в период геноварианта Omicron достоверно чаще (p<0,001) преобладали пациенты в возрасте от 38 до 44 лет, а в период геноварианта Delta отмечено увеличение (p=0,02) пациентов в возрасте от 28 до 37 лет. В I и III группах достоверно чаще (p<0,001) преобладали лица мужского пола.

Учитывая основные клиничко-лабораторные особенности в момент госпитализации в разные периоды пандемии на модели логистической регрессии установлено, что во всех группах сравнения одышка в момент госпитализации явилась независимым фактором высокого риска летального исхода. Структура ДН у пациентов с летальным исходом в группах сравнения представлена на рисунке 9.

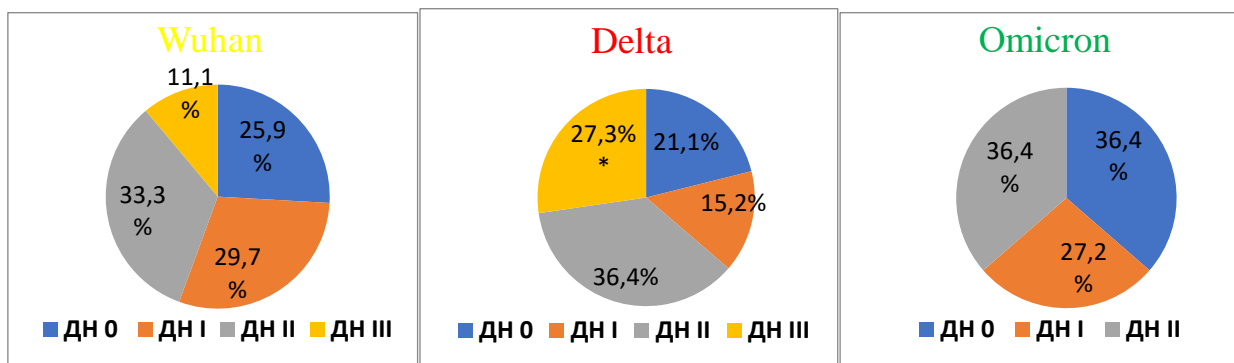
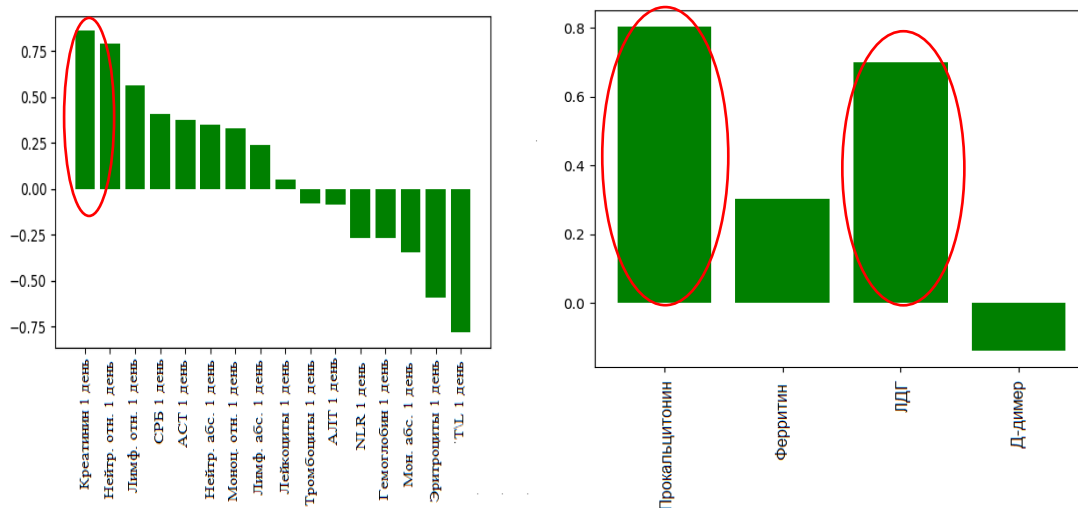


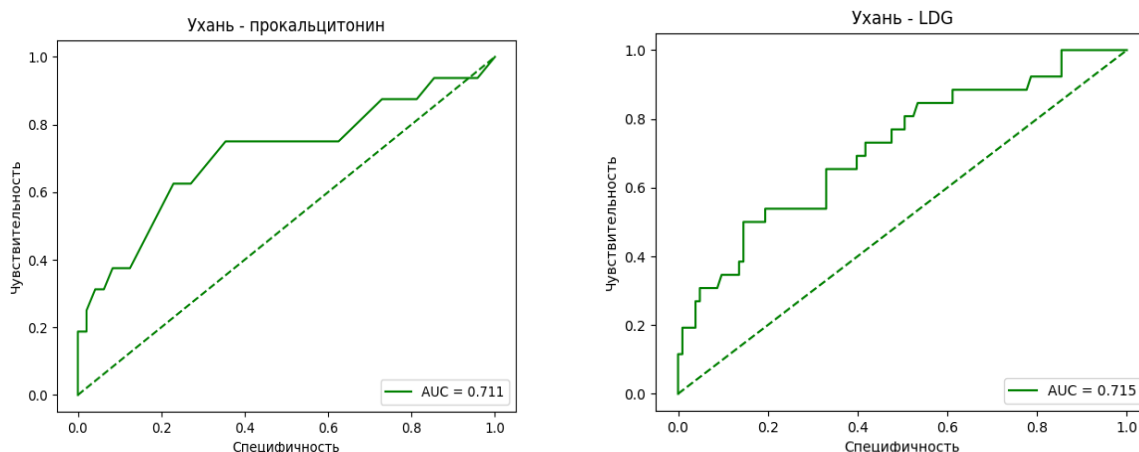
Рисунок 9. Структура ДН у летальных молодых пациентов в группах сравнения. Примечание: \* - различия показателей статистически, p<0,001



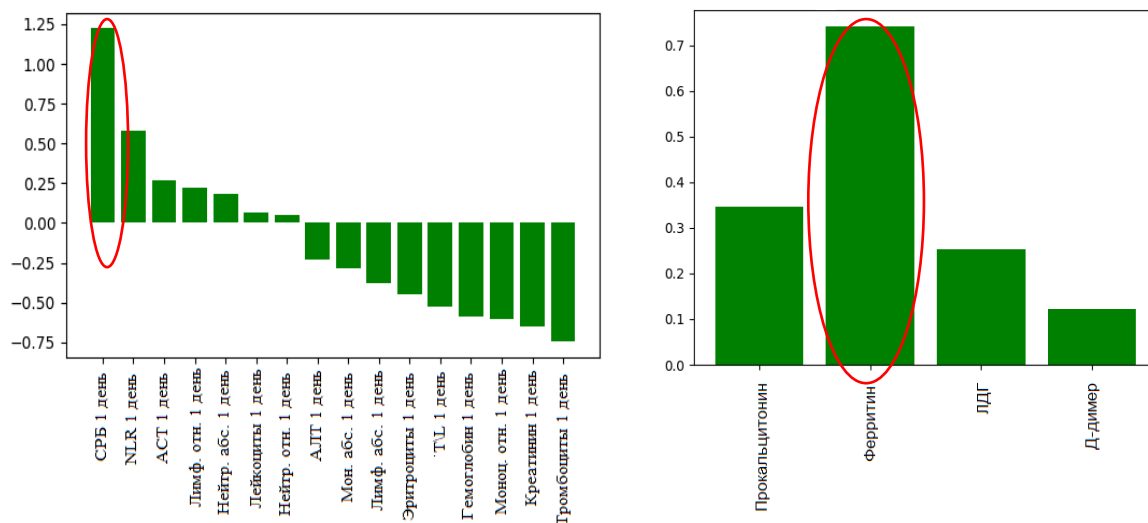
Лабораторными факторами риска летального исхода по модели логистической регрессии и ROC-анализа у молодых пациентов с COVID-19 в период геноварианта Wuhan являются повышение активности ЛДГ >1016 ЕД/л и прокальцитонина >2,4 нг/мл (рисунок 10-11); в период геноварианта Omicron – повышение уровня ферритина >2419 мкг/л и СРБ >295 мг/л (рисунок 12-13). В период геноварианта Delta с помощью модели логистической регрессии выявлено, что наиболее значимыми факторами риска являются повышение количества нейтрофилов, уровня СРБ и ферритина, однако по данным ROC-анализа данные показатели имеют низкую чувствительность и специфичность и не имеют диагностической значимости.



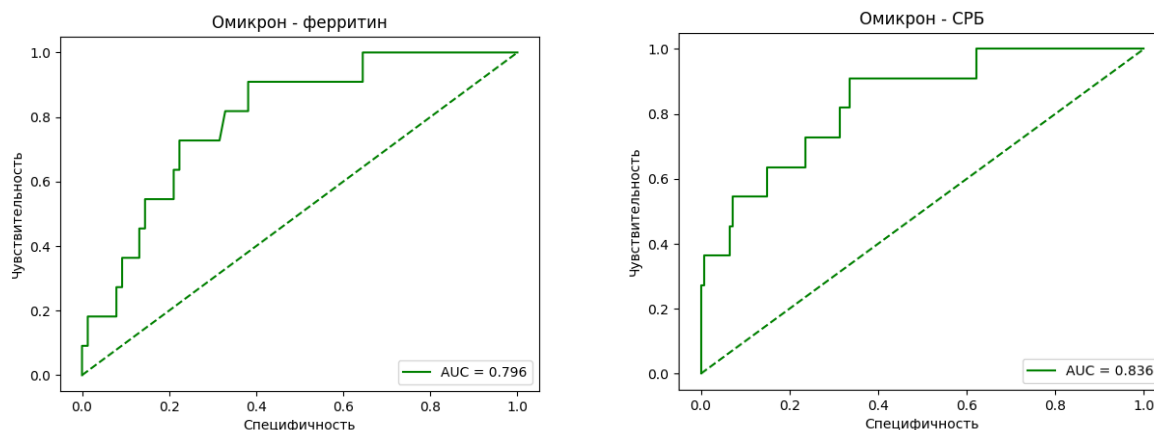
**Рисунок 10. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период геноварианта Wuhan.**



**Рисунок 11. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики прокальцитонина (11А) и ЛДГ (11Б) в период геноварианта Wuhan.**



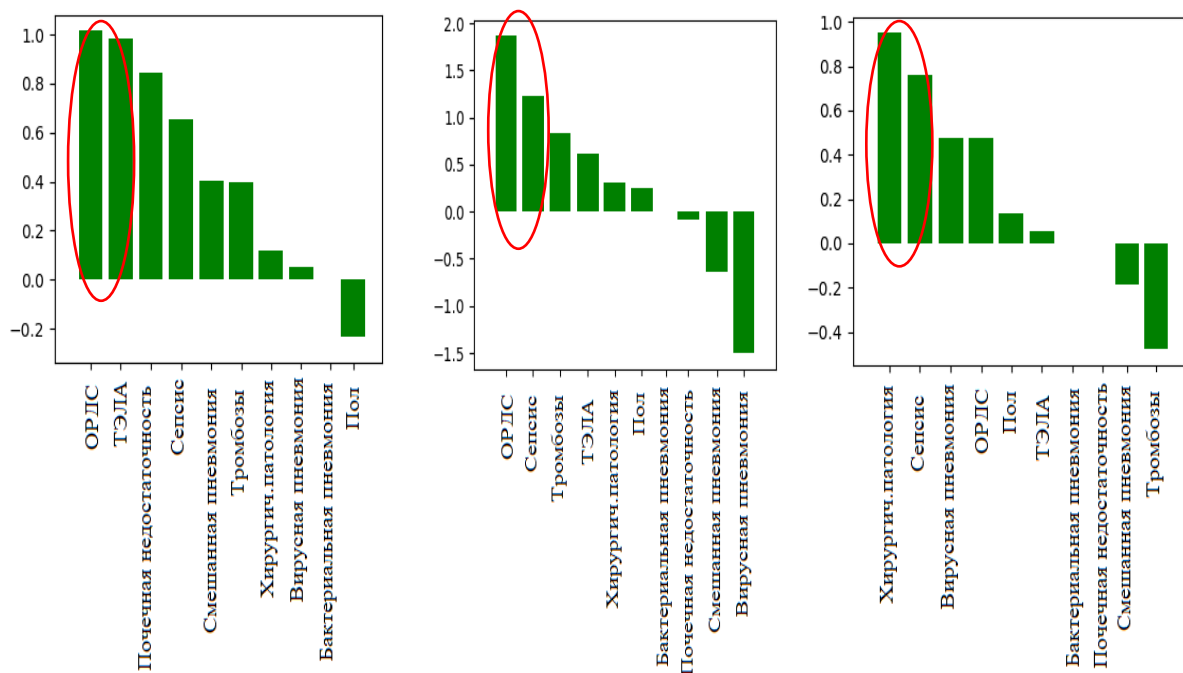
**Рисунок 12. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от лабораторных показателей у пациентов в период геноварианта Omicron.**



**Рисунок 13. ROC-анализ на основе динамики уровня ферритина (13А) и СРБ (13Б) у пациентов с COVID-19 в период циркуляции геноварианта Omicron.**

При анализе интегральных гематологических индексов по модели логистической регрессии установлено, что повышение ИСНМ является независимым фактором риска летального исхода в период циркуляции геноварианта Wuhan и Delta, а в период циркуляции геноварианта Omicron – ИСНЛ.

В структуре осложнений по данным модели логистической регрессии независимыми факторами риска летального исхода были развитие ОРДС и ТЭЛА у пациентов с COVID-19 в период геноварианта Wuhan; ОРДС и сепсиса – в период геноварианта Delta; сепсиса и осложнений, потребовавших хирургического вмешательства – в период геноварианта Omicron, рисунок 14.



**Рисунок 14. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от развития осложнений у пациентов молодого возраста в период циркуляции геновариантов Wuhan (14А), Delta (14Б) и Omicron (14В).**

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

Учитывая полученные результаты собственных исследований, был разработан алгоритм прогноза исхода COVID-19 у лиц молодого возраста. В основе алгоритма лежит совокупность значимых объективных данных, достоверных результатов лабораторных и инструментальных исследований, значимость которых оценивается по бальной шкале. Суммарный балл в 10 и более указывает на высокий риск летального исхода, таблица 3.

**Таблица 3. Протокол оценки рисков летального исхода COVID-19 у больных молодого возраста**

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

Данный алгоритм продемонстрировал высокую чувствительность (0,88) и специфичность (0,83) различными статистическими методами и с использованием искусственного интеллекта, таблица 4.

**Таблица 4. Прогноз исхода COVID-19 у пациентов молодого возраста.**

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

Предложенный алгоритм прогноза исхода COVID-19 у лиц молодого возраста позволяет стратифицировать пациентов с высоким риском летального исхода уже на этапе приемного отделения. Расчет риска летального исхода позволит оптимизировать стратегию ведения и лечения у данной категории больных.

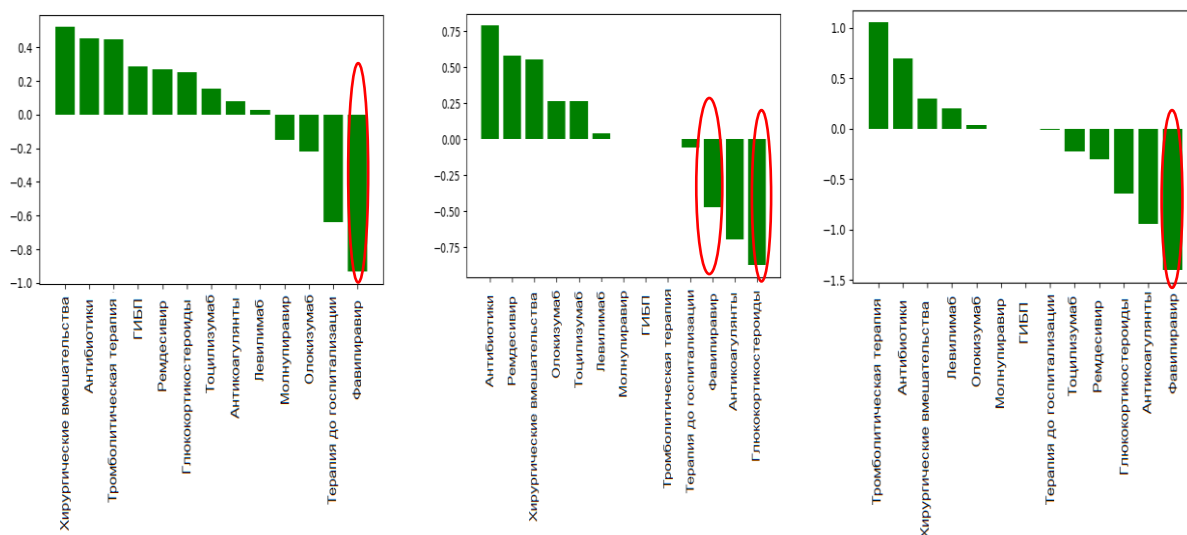
**Анализ схем терапии, проводимых в стационаре в разные периоды пандемии и их влияние на исход COVID-19 у больных молодого возраста**

Всем пациентам, госпитализированным в стационар, терапия назначалась согласно действующим ВМР. В ходе пандемии менялся подход к терапии коронавирусной инфекции, таблица 5.

**Таблица 5. Анализ терапии в разные периоды пандемии COVID-19.**

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

С помощью модели логистической регрессии и вычисления относительного риска установлено, что назначение противовирусной терапии оказало положительное влияние на исход болезни в периоды Delta (OR:2,8; RR: 2,23) и Omicron (OR:3,08; RR: 2,85), а отсутствие противовирусной терапии в 32 раза увеличивало риск летального исхода в период геноварианта Wuhan. (OR: 32,74; RR: 22,42). Так же доказана эффективность ГКС у госпитализированных больных молодого возраста для лечения COVID-19 в период геноварианта Delta (OR: 22,164; RR: 7,85), рисунок 15.



**Рисунок 15. Модель логистической регрессии для оценки влияния препаратов на исход COVID-19 у пациентов молодого возраста в период Wuhan (15A), Delta (15Б) и Omicron (15B).**

Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.

## ВЫВОДЫ

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

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

3. Поражение легких по данным КТ ОГК достоверно чаще выявлено у госпитализированных молодых пациентов в периоды доминирования

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

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

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

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

### **Практические рекомендации**

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

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

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

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

Полученные результаты исследования позволяют определить следующие перспективные направления:

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

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

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста. / А.Х.Нурпейсова, **Л.К.Алимова**, Ж.Б.Понежева [и др.] // Лечащий врач. – 2021. - №3 (24). – с.45 -50.
2. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, **Л.К. Алимова** [и др.] // Терапия. - 2022 - №3 - с. 7–13.
3. Клинико-лабораторные особенности ко-инфекции COVID-19 и менингококковой инфекции. / **Л.К. Алимова**, А.А. Гришаева, Е.А. Бурдакова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – 20(3). – с.98-103
4. Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных. / Е.А. Бурдакова, А.А. Гришаева, Н.Т. Шапиева, Л.К. Алимова [и др.] // Медицинский оппонент. – 2022. – 3 (19). – с.46-50.
5. Алимова Л.К. Клинико-лабораторные особенности тяжелого течения COVID-19 у больных молодого возраста / **Л.К. Алимова**, Е.А. Бурдакова, А.М. Домкина, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского [Москва, 24–26 мая 2021 г.] – Москва: Медицинское маркетинговое агентство. – 2021.- с. 228.
6. Гришаева А.А. Клинико-лабораторные особенности течения Clostridium Difficile - ассоциированной диареи у больных COVID-19. / А.А. Гришаева, **Л.К. Алимова**, Е.А. Бурдакова, А.М. Домкина, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского [Москва, 24–26 мая 2021 г.] – Москва: Медицинское маркетинговое агентство. – 2021.- с. 53.
7. Гришаева А.А. Показатели макрофагальных белков воспаления при COVID-19. / А.А. Гришаева, **Л.К. Алимова**, Ж.Б. Понежева // Материалы VIII всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» [Сочи. 26 – 29 октября]. – 2021 год .- с. 24.
8. Понежева Ж.Б. COVID-19: клиника, иммунопатогенез и обоснование терапии. / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, **Л.К. Алимова**, А.В. Малеев // Сборник материалов II международной научно-практической конференции по вопросу противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям [Санкт-Петербург. – 09–10 декабря 2021 г.] –с. 113-114.
9. Шапиева Н.Т. Сравнительный анализ течения COVID-19 в разные периоды подъема заболеваемости. / Н.Т. Шапиева, **Л.К. Алимова**, Е.А. Бурдакова, А.М. Домкина, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского,. [Москва, 28–30 марта 2022 г.] – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, – 2022.- с. 182.

10. Алимова Л.К. Случаи фульминантного миокардита с летальным исходом у пациентов молодого возраста с COVID-19 / **Л.К. Алимова**, Е.А. Бурдакова, А.А. Гришаева, А.М. Домкина, Ж.Б. Понежева // Сборник тезисов международной научно-практической конференции: «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии». – Ургенч. – 2023. - с. 58.

11. Понежева Ж.Б. Клинико-патогенетические аспекты аспекты новой коронавирусной инфекции: вчера, сегодня, завтра / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, **Л.К. Алимова** // Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции «Противодействие инфекционным заболеваниям» и Международной конференции «Результаты и перспективы сотрудничества совместных научных центров по изучению и профилактике инфекционных болезней в странах Африки, Азии и Южной Америки» – Саратов: Амрит. – 2023 – с. 333-336.

12. Гришаева А.А. Клинико-патогенетические особенности тяжелых форм COVID-19 / А.А. Гришаева, **Л.К. Алимова**, Е.А. Бурдакова, Ж.Б. Понежева // Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции «Противодействие инфекционным заболеваниям» и Международной конференции «Результаты и перспективы сотрудничества совместных научных центров по изучению и профилактике инфекционных болезней в странах Африки, Азии и Южной Америки» – Саратов: Амрит. – 2023 – с. 72-74.

Опубликовано учебно-методическое пособие: Клинические формы коронавирусной инфекции COVID-19. Москва, 2024. – 48 с. // Плоскирева А.А., Маржохова А.Р., Понежева Ж.Б., Лукьянов А.В., **Алимова Л.К.**, Дзотцоева Э.С., Горелов А.В. ISBN978-5-6047194-4-2.

Получен патент РФ №2803002 от 05.09.2023 г. «Способ прогноза риска летального исхода COVID-19 у пациентов молодого возраста».

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИБС – ишемическая болезнь сердца	ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам
АГ – артериальная гипертензия	ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
СД – сахарный диабет	ВМР – временные методические рекомендации
СРБ – С-реактивный белок	ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
IL-6 – интерлейкин-6	ПВ – протромбиновое время
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ЭКГ – электрокардиография
ИМТ – индекс массы тела	УЗИ – ультразвуковое исследование
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ИВЛ – искусственная вентиляция легких
АСТ – аспартатаминотрансфераза	НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография	ВПО – высокопоточная оксигенация
ОГК – органы грудной клетки	ГКС – глюкокортикостероиды
ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам	АБТ – антибактериальная терапия
ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам	ТЛТ – тромболитическая терапия
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии	МКА – моноклональные антитела
ОПН – острая почечная недостаточность	ПВТ – противовирусная терапия
ДН – дыхательная недостаточность	ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ИСТЛ – индекс соотношения тромбоцитов к лимфоцитам	