

На правах рукописи

Лукьянов Александр Вадимович

**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19),
ПРОТЕКАЮЩЕЙ С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИЕЙ**

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:

Плоскирева Антонина Александровна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

Петров Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-образовательным отделом МРНЦ им. А.Ф. Цыба - филиала НМИЦ радиологии Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ

Ведущая организация:

Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в _____ час. _____ мин. 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 Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Коронавирусная инфекция COVID-19 сегодня привлекает всеобщее внимание и становится ключевой темой инфекционной патологии. В мире зарегистрировано более 700 миллионов случаев заражения, среди которых отмечено 6.9 миллионов смертельных исходов [ВОЗ 2024 г.]. Эта пандемия существенно повлияла на общественное здоровье, вызывая потребность в глубоком научном исследовании для эффективного контроля и борьбы с последствиями заболевания.

Сначала в структуре форм заболевания преобладали преимущественно ОРВИ формы с осложнением в виде двусторонней пневмонии, которая порой прогрессировала вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [Huang C. 2020]. Постепенно стала накапливаться информация и о пациентах с внереспираторными поражениями - новая коронавирусная инфекция могла протекать в гастроинтестинальной, неврологической или даже бессимптомной форме [Chen N 2020]. У части больных развивался гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбоэмболиями, поражались также другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), возможным было развитие сепсиса и септического шока [Askermann M. 2020].

Нарушения обоняния, или обонятельная дисфункция, долгое время рассматривались исключительно как один из симптомов острой фазы заболевания или как составная часть постковидного синдрома [Lechien J.R. 2020]. Однако с увеличением числа пациентов, столкнувшихся с этим осложнением, и значительным снижением качества их жизни [Liu D.T. 2020], проблема стала более актуальной.

В настоящее время исследований по особенностям течения новой коронавирусной инфекции в форме обонятельной дисфункции в разные периоды заболевания с анализом клинико-эпидемиологических данных не проводилось. В доступной литературе нет информации о связи обонятельных нарушений с формами тяжести и особенностями течения болезни. Важность этой информация в диагностике, особенно в широком скрининговом поиске и сортировке пациентов в периоды подъемов заболеваемости определяет актуальность проведенной работы.

Степень разработанности темы исследования

Обонятельные дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19 отмечались врачами разных стран уже с первых дней пандемии [Ibekwe T.S. 2020 г., Song W. 2022 г.]. В зарубежных и российских исследованиях частота встречаемости различных обонятельных дисфункций при новой коронавирусной инфекции COVID-19 доходит до 50% [Lee Y. 2020 г., T. Klopfenstein 2020 г., Lechien JR 2021 г., Le Bon S.D. 2022 г.]. Выявлено, что риск развития различных обонятельных дисфункций: anosмии, гипосмии, паросмии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 выше, чем при других инфекционных заболеваниях и порой нарушение обоняния может стать единственным симптомом заболевания [Yan C.H. 2020 г., Le Bon S.D. 2021 г.]. Обонятельная дисфункция при COVID-19 может значительно снижать качество жизни пациентов, вызывать тревогу и депрессию [Hummel T. 2012 г., Lapid H. 2013 г., Elkholi S.M.A. 2021 г., Liu D.T. 2022, Parker J.K. 2022].

Однако на сегодняшний день недостаточно изучена связь обонятельной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19 с формой тяжести заболевания, циркулирующим геновариантом и долгосрочными последствиями

болезни. В связи с вышеизложенным, данное исследование весьма актуально и своевременно. Работа позволит охарактеризовать особенности течения новой коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией и выявить группы риска и критерии прогноза неблагоприятного течения.

Цель исследования

Совершенствование диагностики и диспансерного наблюдения больных коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, на основании выявления клиничко-лабораторных особенностей инфекции.

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости, возрастные и гендерные особенности коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией.
2. Выявить клиничко-лабораторные особенности течения острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией.
3. Определить частоту встречаемости и структуру обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19.
4. Разработать практические подходы к диагностике обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 и рабочую классификацию клинических вариантов обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции.

Научная новизна исследования

Впервые на основе анализа динамики клинических проявлений и данных клиничко-лабораторного обследования описана клиническая форма коронавирусной инфекции, протекающая с обонятельной дисфункцией, характеризующаяся развитием у пациентов всех возрастов изолированного – без признаков патологии верхних и нижних дыхательных путей (до 4% всех случаев коронавирусной инфекции) или сочетанного с другими проявлениями коронавирусной инфекции (79,3%) поражения обонятельной функции.

Впервые установлено, что клиническая форма коронавирусной инфекции COVID-19, протекающая с обонятельной дисфункцией, характеризуется в остром периоде COVID-19 преимущественным развитием в клинической картине поражения верхних дыхательных путей: ринит (63,3% против 27,8%), субфебрильная лихорадка (71,4% против 14%), а также более низким уровнем маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и по сравнению с пациентами группы сравнения.

Установлено, что при клинической форме коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией, длительность вирусывыделения более 10 дней сохранялось у большей доли пациентов (57,2% против 28,8%, $p < 0,001$) по сравнению с пациентами группы сравнения.

Впервые показано, что сохранение обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции более 6 месяцев наблюдается у 38,1% пациента, что способствует снижению качества жизни больных (снижение аппетита у 76% и массы тела 32,8% пациентов, а также у 67,2% больных отмечаются жалобы на изменения в психоэмоциональной сфере).

Впервые разработана рабочая классификация видов и степеней выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде и периоде реконвалесценции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработан метод оценки степени выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19, что позволило на основании анализа клинических и лабораторных данных сформулировать классификацию форм обонятельной дисфункции.

Разработана схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, позволяющая оптимизировать подходы к тактике ведения больных.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, эпидемиологии, клинической медицины и медицинской статистики. Методология написания диссертации в соответствии с поставленной целью включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом – с целью решения поставленных задач. Клинические исследования по выявлению особенностей течения новой коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией выполнены по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Обонятельная дисфункция может быть единственным симптомом (до 4% пациентов) острого периода коронавирусной инфекции COVID-19, что позволяет выделить отдельную форму коронавирусной инфекции COVID-19 – малосимптомная форма коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией. Обонятельная дисфункция при коронавирусной инфекции также может являться одним из симптомов (79,3% пациентов), наблюдаемых при других формах острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 – чаще всего при клинической форме острой респираторной инфекции (57,9%) и при пневмонии (29,4%). Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного клинического проявления острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов до 44 лет достоверно выше (5,5%, $p < 0,001$), чем у пациентов более старшего возраста (1,6%), при этом достоверных различий по частоте встречаемости обонятельной дисфункции среди пациентов мужского и женского пола получено не было ($p = 0,59$).
2. Для малосимптомной формы коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, типично отсутствие лихорадочной реакции, катаральных явлений, характерно преимущественно развитие anosмии (66,7% пациентов) и достоверно реже такие пациенты требуют госпитализации (4,2% против 12,6% для пациентов с коронавирусной инфекцией без нарушения обоняния, $p < 0,01$).
3. Клинические проявления коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией, у госпитализированных пациентов в остром периоде инфекции характеризуются меньшей выраженностью симптомов:

- развитие преимущественно субфебрильной лихорадки (у 71,4% пациентов против 14% у пациентов без нарушения обоняния, $p < 0,001$),
- поражение лёгких лёгкой степени по данным компьютерной томографии – КТ1 (72,0% против 20,0% у пациентов без нарушения обоняния, $p < 0,001$),
- более высокий шанс развития ринита (у 63,3% против 27,8%, соотв., $p < 0,001$; отношение шансов 4,3 ДИ 2,4-7,6), при этом частота развития кашля при коронавирусной инфекции, протекающей с обонятельной дисфункцией и без таковой в группах сравнения достоверно не отличалась,
- более низкие уровни маркёров воспаления в разгар болезни, в частности, СРБ (уровень показателя до 20 мг/мл наблюдался у 99% больных с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19 против 50,9% пациентов без нарушения обоняния при инфекции, $p < 0,001$), СОЭ (средний показатель 12,6 мм/час у больных с обонятельной дисфункцией против 24 мм/час в группе пациентов без нарушения обоняния при инфекции, $p < 0,01$),
- сохранение длительного (более 10 суток) вирусовыделения (57,1% против 28,8%, $p < 0,01$).

4. Обонятельная дисфункция регистрируется у 48,7% реконвалесцентов коронавирусной инфекции COVID-19. Из них у 41% пациентов длительность сохранения симптомов обонятельной дисфункции составила от 1 недели до 1 месяца, у 38% – более 6 месяцев (максимально до 3 лет – 4,3%), что ведет к значимым нарушениям качества жизни пациентов, характеризующихся снижением аппетита (76% пациентов), массы тела (32,8% больных) и нарушениями психо-эмоциональной сферы (67,2%).

5. На основании анализа особенностей проявлений обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 был разработан метод диагностики степени выраженности обонятельных нарушений и разработана классификация видов обонятельной дисфункции, позволяющая оценивать качественные и количественные проявления. Полученные результаты легли в основу нового метода обследования пациентов с обонятельной дисфункцией при коронавирусной инфекции COVID-19.

Внедрение результатов работы в практику

По материалам диссертации оформлена база данных (заявка № 2024620682 от 28.02.2024) «Обонятельная дисфункция у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19».

По материалам диссертации подана заявка на патент РФ (заявка №2024106865 от 15.03.24) «Способ диагностики обонятельной дисфункции».

Опубликовано учебно-методическое пособие для врачей «Клинические формы коронавирусной инфекции COVID-19» (А.А. Плоскирева, А.Р. Маржохова, Ж.Б. Понежева, А.В. Лукьянов, Л.К. Алимова, Э.С. Дзотцоева, А.В. Горелов, Москва 2024. 48 с.).

Результаты исследования внедрены в практическую работу клинического отдела инфекционной патологии, используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей. Результаты исследования также используются в учебном процессе кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Личное участие автора в получении результатов

На всех этапах исследования участие автора выразалось в создании дизайна исследования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения.

Ведение пациентов, сбор материалов для проведения лабораторных исследований, создание базы данных, проведение статистического анализа, оценка полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, оформление работы выполнены непосредственно автором.

Автором самостоятельно проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определена научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы собственные данные, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объёмом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. О достоверности полученных результатов работы свидетельствуют использованные статистические методы, адекватные поставленным задачам.

Материалы исследования представлены на III ежегодной конференции по инфекционным болезням «Покровские чтения» (Москва, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась 05.03.2024 на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора и рекомендована к защите (протокол №77).

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, 3 и 7 паспорта специальности 3.1.22. Инфекционные болезни.

Публикации

Соискатель имеет 5 опубликованных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена на 134 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 116 источников, из них 11 отечественных и 105 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 9 таблицами, 43 рисунками, 4 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. В исследовании были рассмотрены три группы пациентов.

Таблица 1. Группы пациентов в исследовании

| Этапы исследования | Размер группы | Источник данных | Даты |
|--------------------|--|--|----------------|
| 1 | 39676 человек, из них в исследование вошли 24 086 (перенесли COVID-19) | Опрос сотрудников Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека о распространенности постковидного синдрома | 2022 год |
| 2 | 112 человек | Пациенты основной группы, госпитализированные в 13 инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» и имеющие признаки обонятельной дисфункции | 2021-2023 года |
| | 104 человек | Группа сравнения, пациенты, госпитализированные в 13 инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы», у которых коронавирусная инфекция протекала без поражения обонятельной функции | 2021-2023 гг. |
| 3 | 275 | Курация и интернет-опрос пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции | 2020-2023 гг. |

В ходе исследования методом интернет-опроса на платформе Testograf по специально разработанному опроснику было проведено анкетирование 39 676 человек. В ходе опроса выявляли освоенности клинических проявлений острого периода коронавирусной инфекции и периода реконвалесценции, включая сведения о различных формах обонятельной дисфункции. Респондентами стали мужчины и женщины, без возрастных ограничений, сотрудники различных структур Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Перед заполнением опроса участников попросили прочитать форму информированного согласия и указать, что они согласны участвовать в исследовании. Только после того, как анкетиремый подтверждал свое согласие на участие в исследовании, открывался доступ к вопросам анкеты. Критериями включения в исследование были: возраст ≥ 18 лет, владение русским языком. Критериями исключения были: возраст моложе 18 лет. Незаполненные, некорректные анкеты исключались из анализа.

На втором этапе исследования было обследовано 112 пациентов, госпитализированных в 13 инфекционное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач Краснова С.В.) с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19». Диагноз первичной инфекции подтверждался лабораторным обследованием методом ПЦР-диагностики. В исследование включались пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 90 лет;
- подтвержденный лабораторно COVID-19 у пациента;
- наличие информированного согласия на обработку персональных данных, участие в исследовании клинические проявления обонятельной дисфункции, смешанной или изолированной: гипосмии, аносмии, паросмии или фантосмии

Критерии невключения:

- возраст младше 18 и старше 90 лет;
- отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19;
- отсутствие информированного добровольного согласия от больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

В группу сравнения включили 104 пациента, также находившихся на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» в тот же период, у которых не было симптомов обонятельной дисфункции. Все участники данной группы также подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и коморбидной патологии с основной группой.

На третьем этапе исследования осуществлялась курация и интернет-опрос 275 пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции на протяжении 3 лет. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, подтвержденная коронавирусная инфекция. Критериями исключения были: возраст моложе 18 лет. Сбор и анализ анамнестических, клинических данных пациентов осуществлялся с помощью онлайн-платформы Google Forms. Ссылка на электронный опрос распространялась среди участников Telegram канала

«Запахи/вкусы после COVID-19», объединяющего пациентов, у которых отмечались нарушения обонятельной функции, ассоциированные с коронавирусной инфекцией. Перед включением в исследование все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

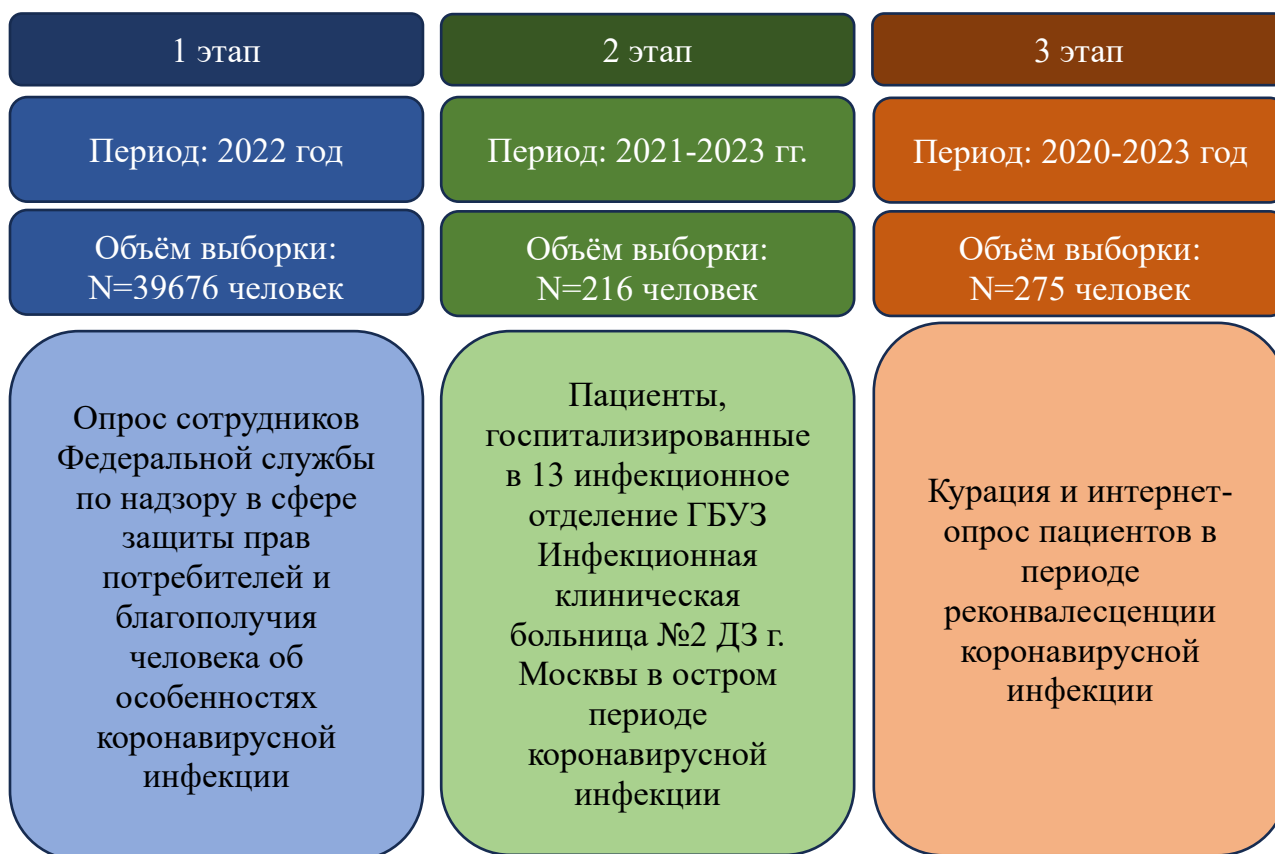


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Описание методов исследования

Всем пациентам второй группы (госпитализированы в 13 инфекционное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» с диагнозом: “Новая коронавирусная инфекция COVID-19”) проводилось стандартное обследование: сбор анамнеза заболевания и жизни, данных эпидемиологического анамнеза, объективный осмотр, анализ клинических проявлений и данных лабораторно-инструментального обследования в динамике. При наличии дополнительных показаний больным проводились электрокардиография, УЗИ и КТ различных органов и систем. Консультации специалистов (хирург, невролог, оториноларинголог, кардиолог) назначались по показаниям.

Показатели клинического анализа крови исследовались на автоматическом гематологическом анализаторе DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). Биохимический анализ крови проводился при помощи биохимического анализатора AU-480 Beckman Coulter (США). Коагулограмма выполнялась с использованием

автоматического анализатора гемостаза (коагулометра) ACL TOP 300 фирмы Instrumentation Laboratory Co. (США).

Подтверждение этиологии основного заболевания производилось методом ПЦР: исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Для исключения наличия других респираторных вирусов всем больным проводилось исследование мазков из носоглотки методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Использован набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия).

КТ проводилась с использованием аппарата для мультиспиральной компьютерной томографии TOSHIBA AQUILION PRIME. Стадия поражения легких по данным КТ определялась в соответствии с представленной в действующих временных методических рекомендациях экспресс-формой описания результатов КТ, где стадия КТ1 соответствовала объему поражения легких <25%, КТ2 – 25-50%, КТ3 – 50-75%, КТ4 >75%.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики (вычисление доли, средних величин исследуемых показателей (M), средней ошибки (m), определение доверительного интервала (ДИ – 95%), вычисление процентного выражения ряда данных (%), максимальных (Max) и минимальных (Min) значений). Значимость различий (p) для исследуемых показателей (параметрических распределений) определяли с помощью t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$, что соответствует положениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Оценка вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска осуществлялось путем вычисления отношения шансов, как значение дроби, в числителе которой, находится отношение числа исследуемых, имеющих определенный признак (исход или фактор), к числу исследуемых, у которых данный признак отсутствует для первой группы, а в знаменателе аналогичные данные для второй группы. Для показателя отношения шансов рассчитывали 95 % доверительные интервалы и оценивают статистическую значимость (p).

Статистическая обработка и представление полученных данных производилась с использованием программного обеспечения (ПО): Microsoft Office (Microsoft Excel), SPSS Statistics 26.0

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФЕКЦИИ

1.1 Общая характеристика пациентов с коронавирусной инфекцией, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром периоде болезни

В ходе исследования было установлено, что обонятельная дисфункция может являться единственным симптомом (до 4%) острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 (рис. 2).

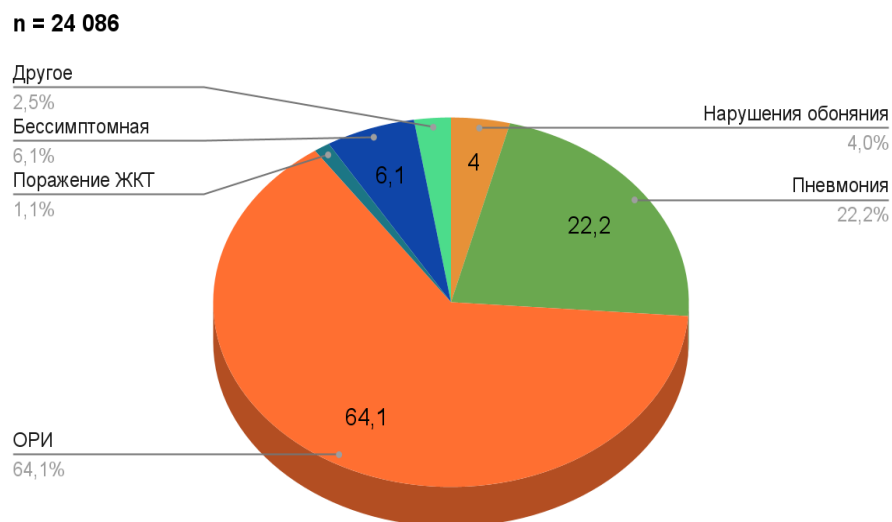


Рисунок 2 - Структура клинических форм острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 и частота встречаемости изолированной обонятельной дисфункции (n = 24086)

Также было установлено, что обонятельная дисфункция может входить в комплекс симптомов острого периода (79,3%) (рис. 3).

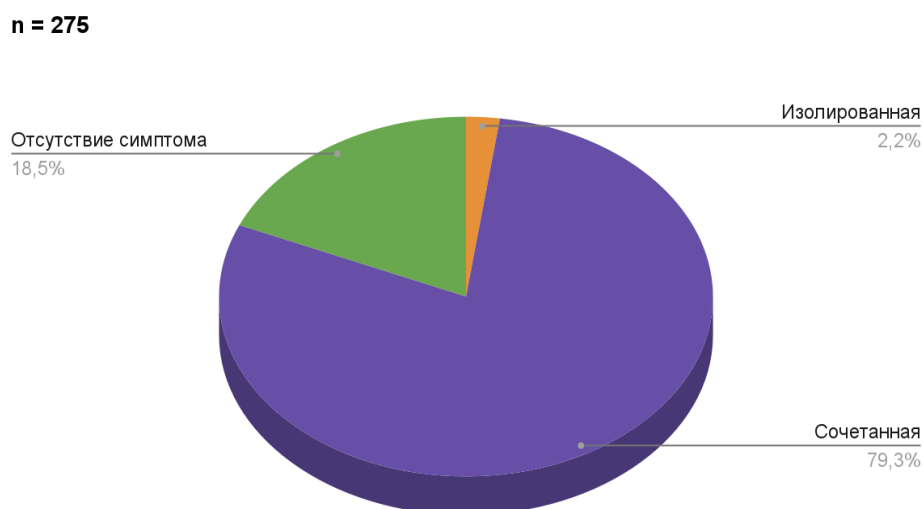


Рисунок 3 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции в остром периоде коронавирусной инфекции COVID-19 (n = 275)

При анализе возраста пациентов, у которых коронавирусная инфекция протекала только с обонятельной дисфункцией, было выявлено, что частота встречаемости коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, наибольшая у лиц до 44 лет (5,5% против 1,6% у лиц старше 44 лет, $p < 0,001$) (рис. 4).

n = 23302, P < 0.001, доверительный интервал = 5

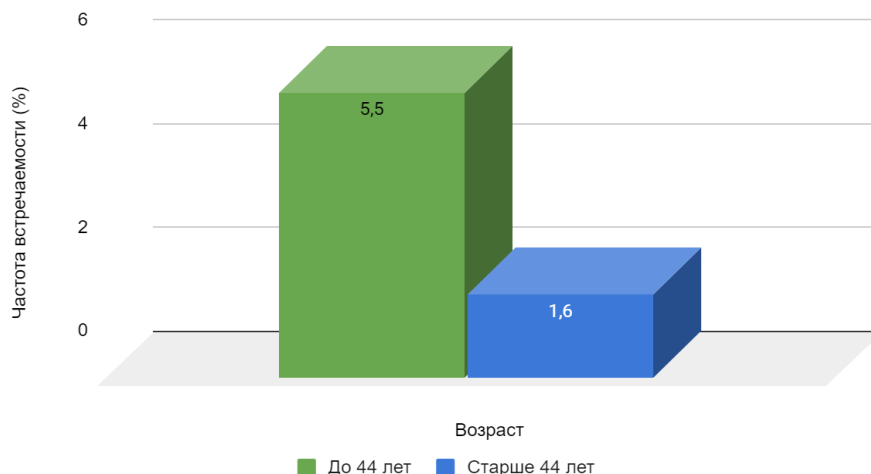


Рисунок 4 - Частота встречаемости обонятельной дисфункции как единственного симптома острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 в возрастных группах до 44 и после 44 лет.

1.2. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни

Пациентам с обонятельной дисфункцией, которая была единственным симптомом острого периода коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно реже (4,2% против 12,6%, P = 0.04) требовалась госпитализация, чем пациентам с другими симптомами острого периода. Также таким пациентам достоверно реже (2,5% против 32,3%, P < 0.001, достоверность 95%) требовалась оксигенотерапия как компонент интенсивной терапии в рамках госпитализации, чем пациентами с другими симптомами острого периода (рис. 5).

n = 24 086, P = 0.04, доверительный интервал = 1.6

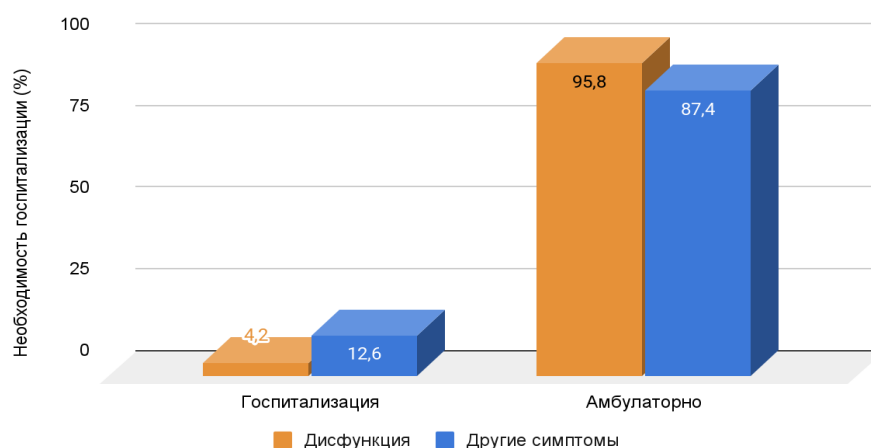


Рисунок 5 - Необходимость госпитализации среди пациентов с обонятельной дисфункцией как единственным симптомом острого периода и пациентами с другими симптомами коронавирусной инфекции COVID-19

Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде болезни, протекающей только с обонятельной дисфункцией,

характеризуются развитием anosмии (66,7% пациентов), отсутствием лихорадочной реакции и катаральных явлений.

На основании проведенного исследования были сформулированы критерии диагностики клинической формы коронавирусной инфекции COVID-19 с изолированным поражением обонятельной функции: наличие лабораторно подтвержденного инфицирования SARS-CoV-2, наличие одного из видов обонятельной дисфункции и одновременное отсутствие других клинических проявлений (лихорадочная реакция, кашель, ринит, поражение легких). Было предложено выделение отдельной формы коронавирусной инфекции COVID-19 – малосимптомная форма коронавирусной инфекции с обонятельной дисфункцией.

В случае, когда обонятельная дисфункция является одним из симптомов коронавирусной инфекции, клиническая картина характеризуется меньшей выраженностью лихорадки (шанс развития фебрильной лихорадки в 14,8 раз выше у пациентов без нарушения обоняния; odds ratio 14,8, ДИ 7,5-29,4).

Также клиническая картина у таких пациентов характеризуется меньшей степенью поражения нижних дыхательных путей (шанс развития поражения легких более 25% у пациентов с нормальным обонянием в остром периоде коронавирусной инфекцией COVID-19 в 10,3 раз выше, чем у пациентов с нарушением обоняния, ДИ 5,5-19,5).

Клиническая картина у пациентов с обонятельной дисфункцией, которая является одним из симптомов острого периода болезни характеризовалась большей частотой развития ринита (63,3% у больных COVID-19 с обонятельной дисфункцией против 27,8%, у больных COVID-19 без нарушения обоняния, $p < 0,001$) (рис. 6).

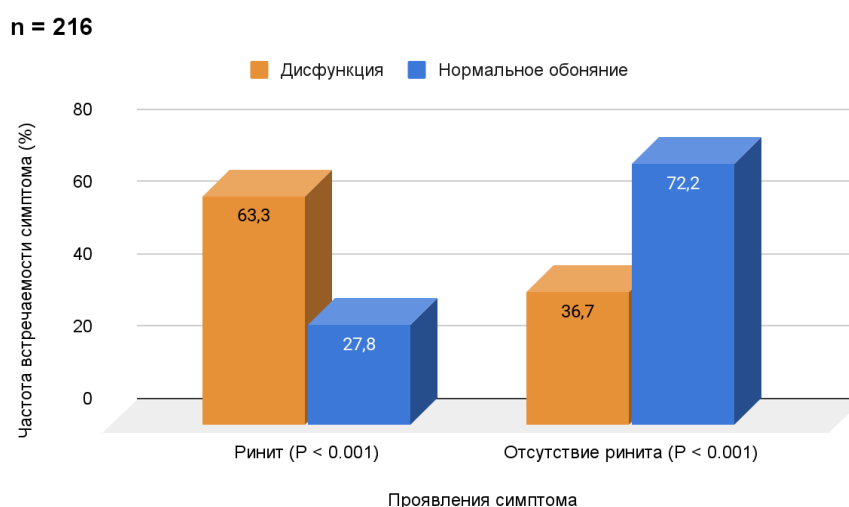


Рисунок 6 - Признаки ринита у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

Частота развития кашля у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 не зависит от наличия или отсутствия обонятельной дисфункции.

1.3. Лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией в остром периоде болезни на госпитальном этапе

Особенностью лабораторных показателей у пациентов коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром

периоде болезни являются более низкие уровни маркёров воспаления: СРБ (показатель до 20 мг/мл регистрировался у 99% больных против 50,9%, $p < 0.001$) (рис. 7).

n = 216

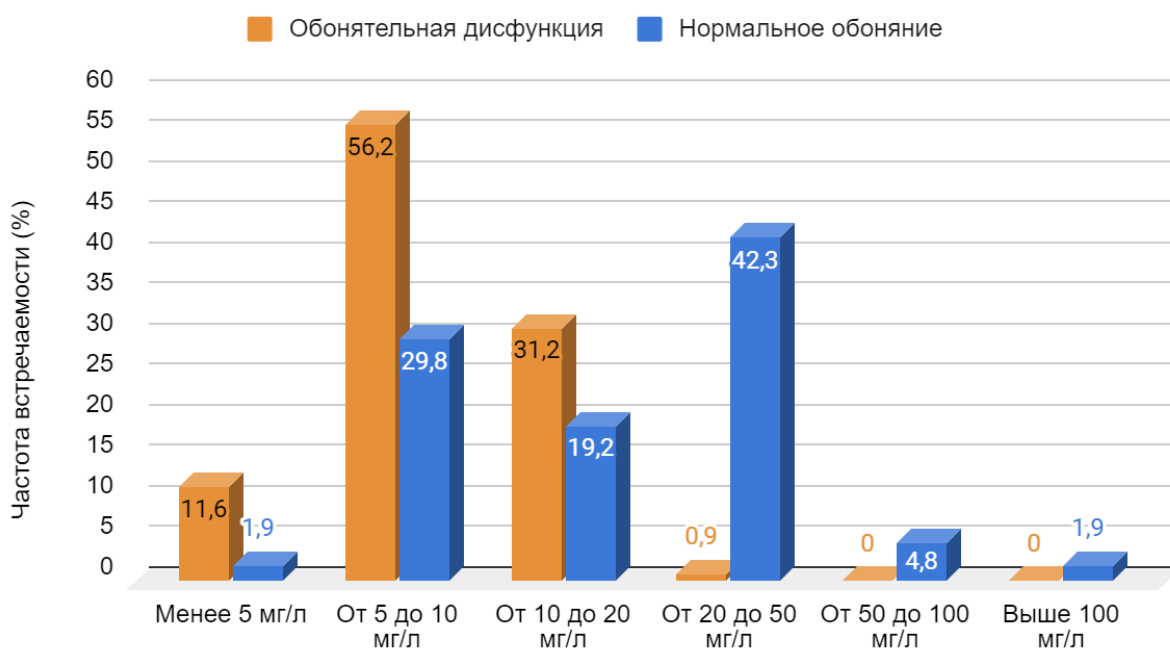


Рисунок 7 - Стратифицированный уровень С реактивного белка у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в сравниваемых группах

Уровень СОЭ у пациентов с обонятельной дисфункцией также регистрировался на более низких значениях, чем у пациентов с неизменным обонянием: средний показатель в разгар болезни 12,6 мм/час против 24 мм/час, $p < 0.01$ (рис. 8).

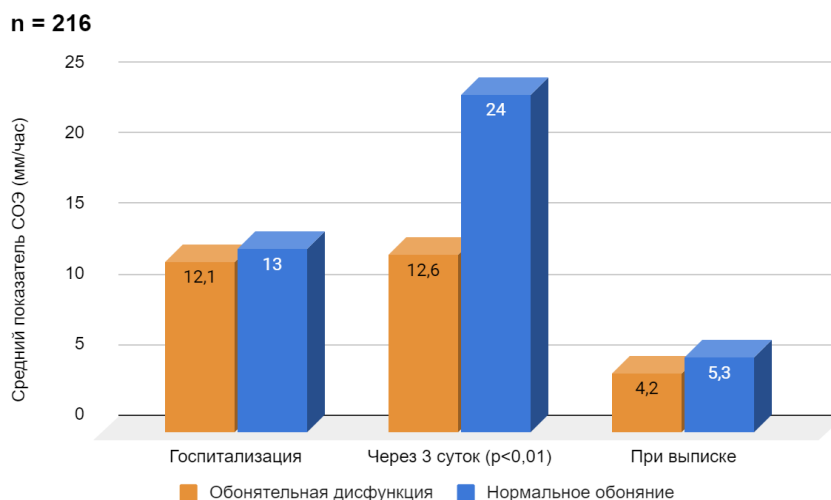


Рисунок 8 - Средний уровень СОЭ у пациентов с обонятельной дисфункцией и у пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19 при госпитализации, через 3 суток после госпитализации и на момент выписки

Было установлено, что у пациентов коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией вирусывыделение длительностью более 10 суток сохраняется у большего числа больных по сравнению с группой сравнения (57,1% против 28,8%, $p < 0,01$) (рис. 9).

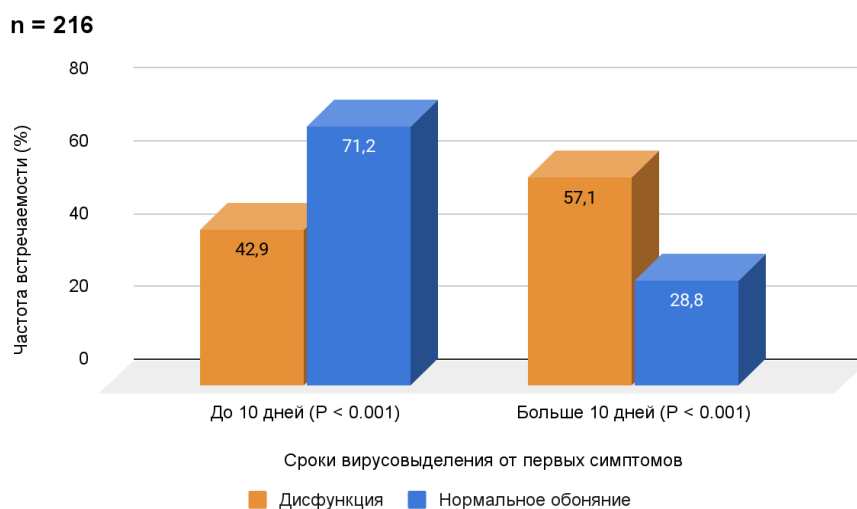


Рисунок 9 - Сравнение сроков вирусывыделения (от первых симптомов заболевания до последнего положительного ПЦР теста) у пациентов с обонятельной дисфункцией и пациентов с нормальным обонянием при коронавирусной инфекции COVID-19

2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ В ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ

2.1. Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19

У 48,7% пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 сохраняется дисфункция обоняния.

Из них у 41% симптомы сохранялись от 1 недели до 1 месяца, у 38% – более 6 месяцев, в 4,3% случаев – до 3 лет (рис. 10).

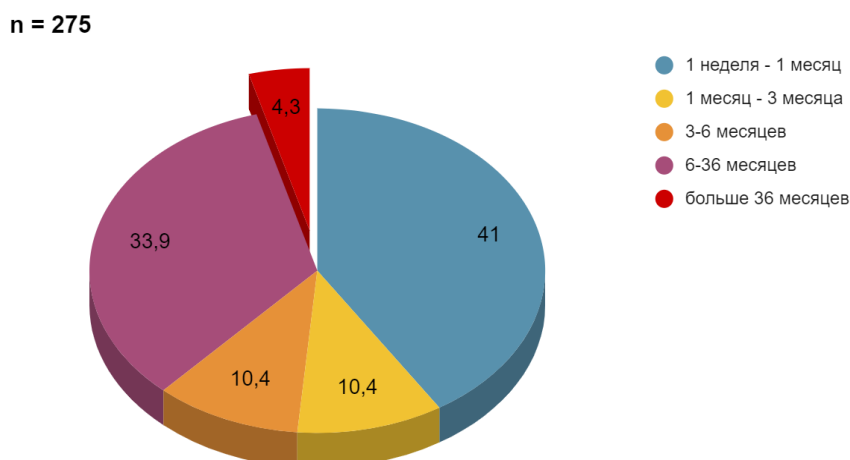


Рисунок 10 - Продолжительность сохранения обонятельной дисфункции у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Для пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции и сохраняющейся обонятельной дисфункцией типично снижение аппетита (76%) и массы тела (32,8%), 67,2% – лабильность психоэмоциональной сферы. В одном случае из 275 курируемых пациентов обонятельная дисфункция привела к потере трудоспособности по специальности.

2.2. Диагностика выраженности обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

В ходе диссертационного исследования нами был предложен и апробирован в клинической практике новый способ диагностики степени выраженности обонятельной дисфункции, который отличается простотой и легкостью использования.

Испытуемым предлагается последовательно определить 3 разных ольфактантов в различных разведениях. Эфирные масла (эфирный масляный настой корицы, мяты и апельсина), используемые в качестве ольфактантов были подобраны опытным путем на подготовительном этапе исследования, тогда же некоторые традиционные ольфактанты: кофе, жасмин, мускус были исключены из-за частого развития паросмии/фантосмии на эти запахи.

Последовательно поднося флакон на расстоянии 10-30 см к каждой ноздре пациента на 3 секунды производилось определение аромата. Испытуемый по просьбе исследователя осуществляет 2 вдоха, и отвечает на два вопроса: чувствует ли он какой-либо запах и какой запах он чувствует.

После того, как испытуемый идентифицирует запах, ему предлагают подтвердить свой выбор трехкратным правильным выбором из пары пробирок “ольфактант с данной концентрацией - неольфактант”.

Первым для идентификации предъявляется пробирка с наименьшей концентрацией ольфактанта (самый слабый запах) на наибольшей дистанции (30см). В случае если испытуемый не чувствует запах, ему предъявляется пробирка с двукратно увеличенной концентрацией ольфактанта, и наконец, - пробирка с наибольшей концентрацией вещества. При полной невозможности определения верного запаха дистанция измерения до органов чувств испытуемого сокращается до 20 см и далее при повторной неудаче до 10 см от носа пациента.

Эфирные масла, используемые в качестве ольфактантов были подобраны опытным путем, по критериям наибольшей распространенности и легкой узнаваемости. Из группы ольфактантов были выбраны масляные эфирные растворы апельсина, корицы и мяты в концентрации 25%. Из этих растворов были приготовлены разведения масляных растворов с приемлемым диапазоном и пригодными в клинической практике (3 комбинации для каждого выбранного ольфактивного вещества): 25% настоек, 12,5% настоек, 6,25% настоек соответственно эфирный масляный апельсина, корицы и мяты.

Таким образом, в распоряжении исследователя появляются девять пробирок с уменьшающейся концентрацией эфирных масляных настоек трех ароматов, выбранных опытным путем и на основании данных литературы по критериям распространенности и легкой узнаваемости.

Оценка обонятельной дисфункции осуществлялась в баллах от 0 до 3. Балл обонятельной дисфункции являлся средним арифметическим от баллов за распознавание ольфактанта (от 0 до 3, где 0 это отсутствие обоняния, а 3 -

неизменное обоняние) и за идентификацию ольфактанта (от 0 до 3 где 0 это отсутствие идентификации, а 3 это четкая идентификация).

По результатам апробации представленного метода была разработана таблица для оценки выраженности обонятельной дисфункции после распознавания и идентификации ольфактантов.

Таблица 2. Балльная оценка выраженности обонятельной дисфункции

| | |
|-------------------|---------------------|
| 0 - 0,33 баллов | Аносмия |
| 0,34 - 1,82 балла | Гипосмия 2 степени |
| 1,83 - 2,65 | Гипосмия 1 степени |
| 2,66 - 3,0 | Неизменное обоняние |

Разработанный способ диагностики выраженности обонятельной дисфункции может быть использован в клинической практике для диагностики не только наличия обонятельных нарушений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, но и оценки степени выраженности таких нарушений. Данный метод позволяет, в том числе, оценивать динамику изменения обонятельной функции.

2.3. Классификация клинических форм обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

В рамках исследования была разработана рабочая классификация клинических форм обонятельной дисфункции, которая выделяет качественные (аносмия, паросмия, фантосмия) и количественные (степени выраженности) характеристики обонятельных нарушений.

В качестве качественных поражений было выделено 3 наиболее распространенных формы обонятельной дисфункции: аносмия - полное отсутствие обоняния, фантосмия - появление несуществующих запахов и паросмия - искажение существующих запахов.

В качестве количественных нарушений для аносмии были выделены гипосмия 1 и 2 степени, а также собственном аносмия, сопровождающаяся нарушениями качества жизни. Способ диагностики выраженности аносмии представлен в разделе 2.2.

Оценив в ходе исследования распределение количества новых запахов у пациентов с фантосмией была предложена классификация степеней тяжести проявлений фантосмии: появление до 3 запахов - фантосмия 1 степени, появление больше 3 запахов - фантосмия 2 степени, появление больше 3 новых запахов в сочетании с нарушением качества жизни пациентов – тяжелая фантосмия.

Похожим способом были разработаны и критерии количественных нарушений для паросмии. Оценив распределение количества измененных запахов у пациентов с паросмией была предложена классификация степеней тяжести проявлений паросмии: искажение до 6 запахов - паросмия 1 степени, искажение больше 6 запахов - паросмия 2 степени, искажение больше 6 запахов в сочетании с нарушениями качества жизни - тяжелая фантосмия.

Разработанная рабочая классификация форм обонятельной дисфункции представлена в таблице 3.

Таблица 3. Классификация форм обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

| | Качественные нарушения | | |
|--------------------------|------------------------------------|--|---|
| Количественные нарушения | Аносмия | Фантосмия | Паросмия |
| | Гипосмия 1 степени | Фантосмия 1 степени | Паросмия 1 степени |
| | Гипосмия 2 степени | Фантосмия 2 степени | Паросмия 2 степени |
| | Аносмия + нарушения качества жизни | Тяжелая фантосмия (нарушения качества жизни) | Тяжелая паросмия (нарушения качества жизни) |

3. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

На основании результатов курации 275 человек, которые перенесли коронавирусную инфекцию COVID-19, и анализа особенностей нарушений обонятельной функции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции были разработаны подходы к обследованию и тактике ведения пациентов.

3.1. Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

Нами была разработана и апробирована в клинической практике схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 (рис. 11):

1. Всем пациентам с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 рекомендованы: консультация оториноларинголога, невролога и онколога, поскольку обонятельная дисфункция может являться симптомом неврологических, онкологических или ЛОР-заболеваний.
2. При исключении ЛОР-патологии, неврологической и онкологической причины обонятельной дисфункции, показано установление вида обонятельной дисфункции (аносмия, фантосмия, паросмия) и степень выраженности симптома.
3. Всем пациентам рекомендовано динамическое наблюдение для контроля продолжительности сохранения симптомов обонятельной дисфункции.
4. При сохранении симптомов обонятельной дисфункции на срок более 1 месяца, пациентам рекомендована консультация клинического психолога для

контроля и динамического наблюдения за психоэмоциональным состоянием пациента.

5. У пациентов с фантомсией и паросмией рекомендована консультация диетолога с составлением индивидуального плана питания, исключая продукты, вызывающие искажения обоняния и заменяющего их на альтернативные с сохранением баланса питательных веществ.

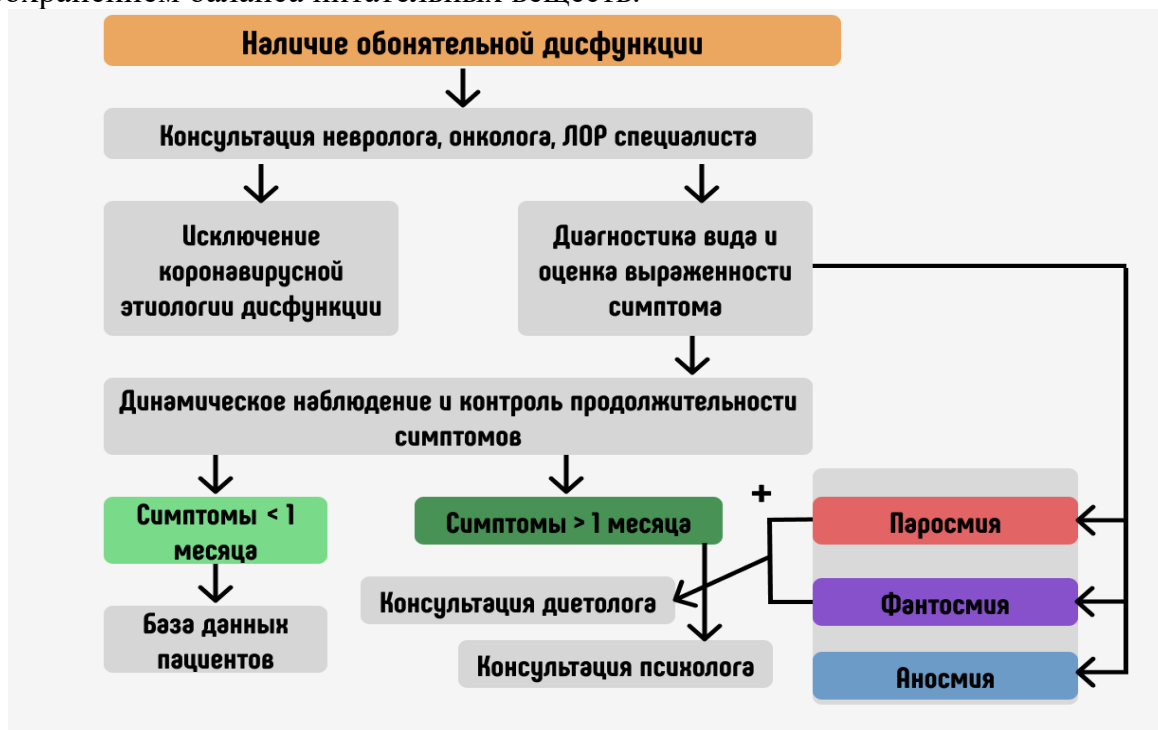


Рисунок 11 - Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

Схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 была апробирована на пациентах, у которых обонятельная дисфункция наблюдалась в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Результаты апробации разработанной схемы диспансерного наблюдения представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты апробации схемы диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19

| Этап обследования | Пациенты, которые прошли этап | Положительный результат |
|--|-------------------------------|---|
| Консультация специалистов (невролог, ЛОР, онколог) | 34 пациентов (25,4%) | Исключены сопутствующие патологии, которые могли быть причиной обонятельной дисфункции - 100% (34 пациента) |

| | | |
|---|----------------------|---|
| Классификация вида и выраженности обонятельной дисфункции | 34 пациентов (25,4%) | Классифицирован вид и выраженность обонятельной дисфункции - 100% (34 пациента) |
| Динамическое наблюдение | 34 пациентов (25,4%) | Пациенты наблюдаются и занесены в базу данных пациентов с обонятельной дисфункцией - 100% (34 пациента) |
| Консультация психолога | 9 пациентов (6,7%) | 77% (7 пациентов) |
| Консультация диетолога | 12 пациентов (9%) | 91,7% (11 пациентов) |

Таким образом, предлагаемая схема диспансерного наблюдения пациентов с обонятельной дисфункцией в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 показала эффективность в реальной клинической практике и может рекомендована для применения.

3.2. Анализ существующих методов лечения обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19

В настоящее время лечение больных с нарушением обонятельной функции находится в стадии разработки. Были проанализированы существующие практики лечения, которые применяли 22,9% пациентов с обонятельными нарушениями: применение препарата пикамилон, витаминотерапия, ароматерапия, применение сосудосуживающих препаратов (рис. 12).



Рисунок 12 - Анализ эффективности существующих практик лечения обонятельной дисфункции

Учитывая малое количество пациентов, использование препаратов off-label и низкую эффективность, об эффективности существующих практик лечение обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 говорить пока не приходится.

ВЫВОДЫ

1. При коронавирусной инфекции COVID-19 обонятельная дисфункция у 79,3% пациентов может быть одним из симптомов острого периода инфекции, наиболее часто наблюдаясь при клинической форме острой респираторной инфекции (57,9%) и при пневмонии (29,4%), или может быть единственным клиническим симптомом инфекции (до 4% больных), что позволяет выделить новую форму коронавирусной инфекции – малосимптомная форма коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией. Частота встречаемости коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, наибольшая у лиц до 44 лет (5,5% против 1,6% у лиц старше 44 лет, $p < 0,001$) и не зависит от пола (3,8% у мужчин и 4,0% у женщин, $p=0,59$).

2. Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде у пациентов с малосимптомной формой коронавирусной инфекции, протекающей только с обонятельной дисфункцией, характеризуется развитием anosмии (66,7% пациентов), отсутствием лихорадочной реакции и катаральных явлений. В случае, когда обонятельная дисфункция является одним из симптомов коронавирусной инфекции, клиническая картина характеризуется меньшей выраженностью лихорадки (шанс развития фебрильной лихорадки в 14,8 раз выше у пациентов без нарушения обоняния; odds ratio 14,8, ДИ 7,5-29,4), меньшей степенью поражения нижних дыхательных путей (шанс развития поражения легких более 25% у пациентов с нормальным обонянием в остром периоде коронавирусной инфекцией COVID-19 в 10,3 раз выше, чем у пациентов с нарушением обоняния, ДИ 5,5-19,5), большей частотой развития ринита (63,3% у больных COVID-19 с обонятельной дисфункцией против 27,8%, у больных COVID-19 без нарушения обоняния, $p < 0,001$). Частота развития кашля у больных коронавирусной инфекцией COVID-19 не зависит от наличия или отсутствия обонятельной дисфункции.

3. Особенностью лабораторных показателей у пациентов коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией, в остром периоде болезни являются более низкие уровни маркёров воспаления: СРБ (показатель до 20 мг/мл регистрировался у 99% больных против 50,9%, $p < 0,001$), СОЭ (средний показатель 12,6 мм/час против 24 мм/час, $p < 0,01$). Установлено, что у пациентов коронавирусной инфекции COVID-19 с обонятельной дисфункцией вирусовыделение длительностью более 10 суток сохраняется у большего числа больных по сравнению с группой сравнения (57,1% против 28,8%, $p < 0,01$).

4. У 48,7% пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 сохраняется дисфункция обоняния. Из них у 41% симптомы сохранялись от 1 недели до 1 месяца, у 38% – более 6 месяцев, в 4,3% случаев – до 3 лет. Для пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции и сохраняющейся обонятельной дисфункцией типично снижение аппетита (76%) и массы тела (32,8%), 67,2% – лабильность психоэмоциональной сферы. В одном случае обонятельная дисфункция привела к потере трудоспособности по специальности.

5. На основании разработанного способа диагностики нарушений обонятельной дисфункции, позволяющего установить не только наличие обонятельной дисфункции в периоде реконвалесценции COVID-19, но и степень их выраженности, сформулирована классификация клинических форм нарушений обонятельной функции при коронавирусной инфекции COVID-19, которая включает в себя качественные (аносмия, фантосмия и паросмия) и количественные (гипосмия, фантосмия и паросмия разной степени выраженности) характеристики, что позволяет оптимизировать схему диспансерного наблюдения пациентов с данной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В случае наличия клинических проявлений обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19 показано обследование пациента на наличие РНК вируса в биоматериале верхних дыхательных путей на 10 сутки и, в случае положительного результата, далее каждые 3 суток до получения отрицательного результата, ввиду более длительного вирусовыделения в данной когорте больных.

На амбулаторном этапе оказания медицинской помощи пациентам в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, имеющим клинические проявления обонятельной дисфункции, целесообразно рассматривать осуществлять диспансерное наблюдение согласно разработанному алгоритму обследования, позволяющему провести дифференциальную диагностику причин обонятельной дисфункции (консультации терапевта, ЛОР-врача, невролога и др.), установить форму обонятельной дисфункции согласно разработанной классификации и повысить качество жизни пациентов (консультации диетолога, клинического психолога).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение патогенетических механизмов развития обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.
2. Продолжить анализ отдалённых последствий развития обонятельной дисфункции при коронавирусной инфекции COVID-19.
3. Разработка программ реабилитации пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с обонятельной дисфункцией.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Andrei E. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. /Andrei E. Samoilo, Valeriia V. Kaptelova, Anna Y. Bukharina, Olga Y. Shipulina, Elena V. Korneenko, Stepan S. Saenko, **Alexander V. Lukyanov**, Antonina A. Grishaeva, Antonina A. Ploskireva, Anna S. Speranskaya & Vasilij G. Akimkin. //BMC Infect Dis 21, 959 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
2. Горелов А.В. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции./ Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г. Николаева С.В., Маржохова А.Р., Самитова Э.Р., Музыка А.Д., Мишкин А.А., **Лукьянов А.В.**, Кривошеева Н.М., Демина И.А. /Медицинский оппонент. 2022; 3 (19): 52–60.*
3. **Лукьянов А.В.** Клиническое наблюдение обонятельной дисфункции у больных коронавирусной инфекцией / Лукьянов А.В., Плоскирева А.А. / Инфекционные болезни. 2024; 22(1): 107-109*

4. **Лукьянов А.В.**, Плоскирева А.А. Клинические особенности коронавирусной инфекции, протекающей с нарушением обоняния. Аспирантский вестник Поволжья. 2024;24. doi: 10.35693/AVP627315*

5. **Лукьянов, А. В.** Обонятельные дисфункции в структуре отдаленных последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. В. Лукьянов, А. А. Плоскирева // Сборник тезисов III Ежегодной конференции по инфекционным болезням "Покровские чтения", Москва, 30–31 октября 2023 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2023. – С. 40. – EDN AGGENX.

* поименованы в перечне ВАК

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

COVID-19 - аббревиатура от англ. COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы»

ДИ - доверительный интервал

КТ - компьютерная томография

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС - острый респираторный дистресс синдром

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СРБ - С-реактивный белок

УЗИ - ультразвуковое исследование